



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2019-0026001  
 (43) 공개일자 2019년03월12일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4375</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 19/10</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 31/22</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 471/04</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/4375</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7003579<br/>                 (22) 출원일자(국제) 2017년07월05일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2019년02월01일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/040657<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2018/009501<br/>                 국제공개일자 2018년01월11일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>                 62/358,330 2016년07월05일 미국(US)<br/>                 62/374,234 2016년08월12일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>                 더 락커펠러 유니버시티<br/>                 미국 뉴욕 10065 뉴욕 요크 애비뉴 1230<br/>                 이칸 스쿨 오브 메디슨 옛 마운트 시나이<br/>                 미국 뉴욕주 10029 뉴욕 원 구스타브 엘 레비 플<br/>                 레이스</p> <p>(72) 발명자<br/>                 콜러, 배리 에스.<br/>                 미국 뉴욕주 10128 뉴욕시 6에이 아파트 파크에비<br/>                 뉴 1160<br/>                 필리줄라, 마르타<br/>                 미국 뉴욕주 10471 리버데일 필드스톤로드 4421<br/>                 폴리, 마이클 앤드류<br/>                 미국 뉴욕주 10065 뉴욕시 7제이 아파트 이스트<br/>                 63번가 430</p> <p>(74) 대리인<br/>                 서종완</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **테트라하이드로나프티리딘펜탄아미드 인테그린 길항물질**

**(57) 요약**

2-치환된-4-(5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄아미도 부탄산을 개시한다. 상기 화합물은  $\alpha$  V $\beta$ 3 수용체의 활성화 없이  $\alpha$  V $\beta$ 3를 선택적으로 억제한다. 상기는 골다공증, 급성 골수성 백혈병, 겸상적혈구 병, 국소 분절성 사구체경화증, 심유증, 윌리엄스 증후군과 관련된 대동맥 판상부 협착증,  $\alpha$  V $\beta$ 3 발현 종양, 종양 전이, 골흡수, T-세포 림프종, 망막병, 연령-관련 황반변성, 당뇨병 망막염, 및 단순포진 바이러스 감염의 치료에 유용하다. 상기는 또한 종양 혈관형성의 억제에 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A61P 19/10* (2018.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

*A61P 31/22* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

---

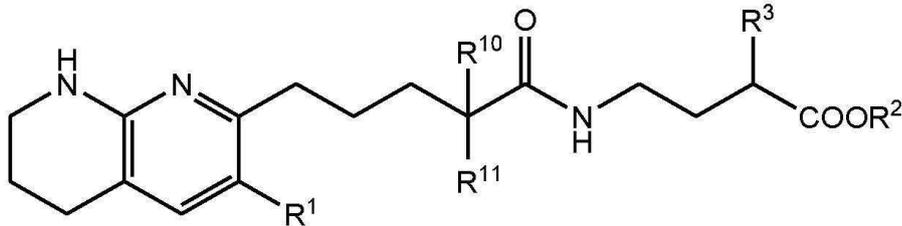
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물

화학식



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)하이드로카빌이고;

R<sup>2</sup>는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)하이드로카빌이고;

R<sup>3</sup>은 -NHC(=O)R<sup>4</sup>; -NHC(=O)NHR<sup>5</sup>; -NHC(=O)OR<sup>5</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; -NHR<sup>7</sup>; 아릴 및 헤테로사이클릴 중에서 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로사이클릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설포닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

R<sup>4</sup>는 (a) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설포닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 헤테로사이클릴;

(b) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌;

(c) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설포닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐;

(d) 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬;

(e) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)옥사알킬

중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)플루오로하이드로카빌; 아릴, 헤테로아릴 및 벤질 중에서

선택되고; 상기 아릴, 헤테로아릴 또는 벤질은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설포닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

R<sup>6</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; 옥소(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)옥사알킬; 헤테로아릴; 및 아릴 중에서 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설포닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

R<sup>7</sup>은 헤테로아릴; 및 아릴 중에서 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설포닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 수소 및 플루오로 중에서 독립적으로 선택된다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

R<sup>3</sup>이 -NHC(=O)R<sup>4</sup>; -NHC(=O)NHR<sup>5</sup>; -NHC(=O)OR<sup>5</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; -NHR<sup>7</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시로 임의로 치환된 페닐 및 헤테로사이클릴 중에서 선택되고;

R<sup>4</sup>가

- (a) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)하이드로카빌 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)하이드로카빌옥시로 임의로 치환된 헤테로사이클릴;
- (b) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌;
- (c) 페녹시페닐;
- (d) 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬; 및
- (e) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬

중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)플루오로하이드로카빌; 및 메톡시벤질 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup>이 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; 피리디닐; 페녹시페닐; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬; 및 캄포릴 중에서 선택되고;

R<sup>7</sup>이 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)하이드로카빌 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)하이드로카빌옥시로 임의로 치환된 헤테로사이클릴인

화합물.

## 청구항 3

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHC(=O)R^4$ 이고  $R^4$ 가 2-메톡시에틸, 하이드록시( $C_1-C_6$ )알킬, 페닐, 헤테로아릴 및 나프틸 중에서 선택되고, 상기 페닐, 헤테로아릴 또는 나프틸이 1 또는 2개의 ( $C_1-C_4$ )하이드로카빌, 메톡시, 또는 페닐 치환체로 임의로 치환되는 화합물.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHC(=O)NHR^5$ 이고  $R^5$ 가 ( $C_1-C_6$ )하이드로카빌; ( $C_1-C_6$ )옥사일킬; 및 아릴 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 5**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHC(=O)OR^5$ 이고  $R^5$ 가 벤질, ( $C_1-C_6$ )하이드로카빌, 메톡시벤질, 펜에틸, 플루오로( $C_1-C_{10}$ )하이드로카빌 및 플루오로벤질 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 6**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHSO_2R^6$ 이고  $R^6$ 이 벤질, ( $C_1-C_6$ )하이드로카빌, 펜에틸, 2-메톡시에틸, 헤테로아릴, 나프틸, 캄포틸, 및 페녹시 또는 메틸로 치환된 페닐 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHR^7$ 이고  $R^7$ 이 ( $C_1-C_6$ )하이드로카빌로 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 8**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고 상기 헤테로아릴 또는 아릴이 ( $C_1-C_6$ )하이드로카빌 또는 페녹시로 임의로 치환되는 화합물.

**청구항 9**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHC(=O)R^4$ 이고  $R^4$ 가 페닐, 4-피리디닐, 3-피리디닐, 2-피리디닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-메톡시에틸, 하이드록시메틸, 2,6-디메틸페닐, 6-메톡시피리딘-2-일, 5-페닐티아졸-2-일, 1-(사이클로프로필메틸)벤즈이미다졸-2-일, 벤즈옥사졸-2-일, 및 벤조티아졸-2-일 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHC(=O)NHR^5$ 이고  $R^5$ 가 에틸, 2-메톡시에틸 및 1-나프틸 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 11**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHC(=O)OR^5$ 이고  $R^5$ 가 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, p-메톡시벤질, o-메톡시벤질, 펜에틸, 펜타플루

오로프로필, (4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸, o-플루오로벤질, m-플루오로벤질, p-플루오로벤질, 및 3,4-디플루오로벤질 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 12**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHSO_2R^6$ 이고  $R^6$ 이 p-톨릴, 벤질, 이소부틸, 펜에틸, 2-메톡시에틸, 3-피리디닐, 2-나프틸, 1-나프틸, 3-페녹시페닐, 2,4,6-트리메틸페닐, 및 캄포틸 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이  $-NHR^7$ 이고  $R^7$ 이 벤즈옥사졸-2-일, 벤조티아졸-2-일, 및 5-페닐피리미딘-2-일 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 14**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이 페닐, 4-페닐-1,2,3-트리아졸-1-일, 4-이소부틸-1,2,3-트리아졸-1-일, 3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 6-페녹시피리딘-3-일, 및 퀴놀린-3-일 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 15**

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 수소인 화합물.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 사이클로프로필인 화합물.

**청구항 17**

제 15 항에 있어서,

$R^2$ 가 수소인 화합물.

**청구항 18**

제 15 항에 있어서,

$R^2$ 가 메틸인 화합물.

**청구항 19**

제 16 항에 있어서,

$R^2$ 가 수소인 화합물.

**청구항 20**

제 16 항에 있어서,

$R^2$ 가 메틸인 화합물.

**청구항 21**

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{10}$  및  $R^{11}$ 이 둘 다 수소인 화합물.

**청구항 22**

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{10}$  및  $R^{11}$  중 하나 또는 둘 다 플루오로인 화합물.

**청구항 23**

약학적으로 허용 가능한 담체 및 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 24**

피실험자에게 억제량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 상기 피실험자에서  $\alpha V\beta 3$ 의 억제 방법.

**청구항 25**

$\alpha V\beta 3$  수용체의 활성화 없이  $\alpha V\beta 3$ 를 선택적으로 억제하는 방법으로, 억제량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을  $\alpha V\beta 3$ 와 접촉시킴을 포함하는 방법.

**청구항 26**

제 21 항에 따른 생체내 방법.

**청구항 27**

제 21 항에 따른 시험관내 방법.

**청구항 28**

환자에서 급성 골수성 백혈병의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 29**

환자에서 겸상적혈구병의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 30**

환자에서 국소 분절성 사구체경화증의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 31**

환자에서 종양 혈관형성의 억제 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 32**

환자에서 섬유증의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 33**

환자에서 골흡수의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 34**

환자에서 윌리엄스 증후군과 관련된 대동맥 판상부 협착증의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 35**

환자에서  $\alpha V\beta 3$ 를 발현하는 종양의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 36**

환자에서 종양 전이의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 37**

환자에서 단순포진 바이러스 감염의 치료 방법으로, 상기 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 38**

망막병의 치료 방법으로, 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 39**

제 36 항에 있어서,  
망막병이 연령-관련된 황반 변성 또는 당뇨병성 황반 부종인 방법.

**청구항 40**

골다공증의 치료 방법으로, 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 41**

당뇨성 망막염의 치료 방법으로, 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**청구항 42**

T-세포 림프종의 치료 방법으로, 환자에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원의 상호참조
- [0002] 본 출원은 2017년 7월 5일자로 출원된 미국 가 출원 62/358,330 및 2017년 8월 12일자로 출원된 미국 가 출원 62/374,234로부터 우선권을 주장한다. 상기 두 출원 모두 내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다.
- [0003] 정부 권리 진술
- [0004] 본 발명은 국립 보건원, 국립 심장, 폐 및 혈액 연구소에 의해 지급된 장려금 HL-19278하에서 정부 지원으로 수행되었다. 정부는 본 발명에 일정한 권리를 갖는다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 인테그린  $\alpha V\beta 3$ 을 선택적으로 길항하는 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄아미드 유도체에 관한 것이다. 상기 화합물은 급성 골수성 백혈병과 같은 질병 및 상태의 치료에 유용하다.

**배경 기술**

[0007] 인테그린  $\alpha V\beta 3$ 은 다수의 조직상에서 광범위하게 발현되며 신장, 혈액, 종양, 뼈 및 섬유성 질병을 포함한 다수 질환의 발병에 관련되었다. 다수의 리간드 중에서 발견되는 Arg-Gly-Asp(RGD) 서열을 기본으로 하는  $\alpha V\beta 3$ 의 소분자 길항물질이 개발되었으나, 이들 중 어느 것도 임상용으로 승인되지 않았다. 동일한  $\beta$  서브유닛 및 상동성  $\alpha$  서브유닛을 공유하는  $\alpha IIb\beta 3$  수용체에 대한 RGD-계 길항물질은 역설적이게도 상기 수용체를 고 친화성 리간드 결합 상태로 유도함으로써 활성화시킨다. 임상적으로 지금까지 사용되어 온  $\alpha V\beta 3$  및  $\alpha IIb\beta 3$ 의 소분자 길항물질은 상기 RGD 세포 인식 서열을 모방한다.  $\alpha IIb\beta 3$  길항물질 중의 Asp 카복실과  $\beta 3$  금속 이온-의존성 부착 부위(MIDAS)  $Mg^{+2}$  및 근처의 주쇄 질소와의 상호작용은 역설적으로, 핵심  $\beta 3$  고리의 구조 변화를 촉발시키고 고 친화성 리간드 결합 상태를 안정화시킴으로써  $\alpha IIb\beta 3$ 를 활성화시킨다. 이러한 활성화는 상기 수용체의 큰 구조 변화(연장 및 스윙-아웃)를 생성시키며, 이는 생물물리학적 연구(예를 들어 스토크스 반경, 동적 광 산란 및 전자 현미경검사)에 의해 검출될 수 있다. 상기 활성화는 작용제가 고정 및 세척에 의해 제거되는 경우 수용체가 자발적으로 리간드와 결합하도록 상기 수용체의 기능적 프라이밍을 생성시킨다. 일부 병적인 상태에서, 상기 활성화는 혈장 수준이 떨어지는 경우 작용제가 부분적인 작용물질로서 기능하여, 상기 수용체를 고 친화성 리간드 결합 상태로 남겨둘 수 있기 때문에 상기 작용제의 잠재적인 치료학적 효능을 제한한다. 상기와 같은 활성화는 지금까지 보고된  $\alpha IIb\beta 3$  및  $\alpha V\beta 3$  작용제의 효능을 제한할 수 있다. 상기 수용체를 활성화시키지 않는 소분자  $\alpha V\beta 3$  길항물질이 유리할 수 있다.

**발명의 내용**

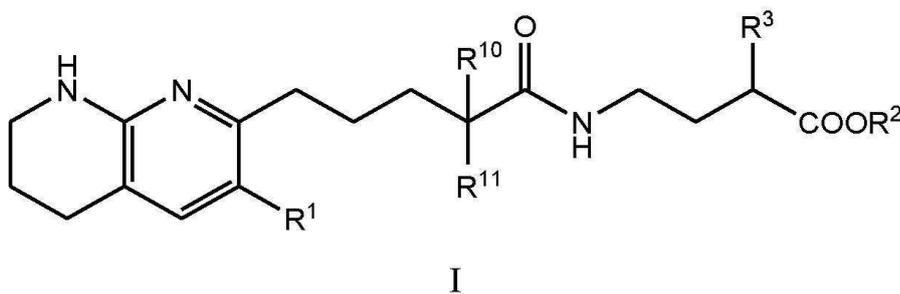
**해결하려는 과제**

**과제의 해결 수단**

[0008] 본 발명에 이르러, 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄아미드 유도체가 수용체의 활성화 없이 인테그린  $\alpha V\beta 3$ 를 길항할 수 있음이 밝혀졌다.

[0009] 하나의 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다

[0010] [화학식 I]



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013]  $R^1$ 은 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌이고;

[0014]  $R^2$ 는 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌이고;

[0015]  $R^3$ 은  $-NHC(=O)R^4$ ;  $-NHC(=O)NHR^5$ ;  $-NHC(=O)OR^5$ ;  $-NHSO_2R^6$ ;  $-NHR^7$ ; 아릴 및 헤테로사이클릴 중에서 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로사이클릴은  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌, 할로젠,  $(C_1-C_6)$ 할로알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실, 하이드록시 $(C_1-C_6)$ 저

급알킬, 벤젠설폰닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

[0016] R<sup>4</sup>는 (a) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설폰닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 헤테로사이클릴;

[0017] (b) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌;

[0018] (c) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설폰닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐;

[0019] (d) 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬;

[0020] (e) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)옥사알킬

[0021] 중에서 선택되고;

[0022] R<sup>5</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)플루오로하이드로카빌; 아릴, 헤테로아릴 및 벤질 중에서 선택되고; 상기 아릴, 헤테로아릴 또는 벤질은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설폰닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

[0023] R<sup>6</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; 옥소(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)옥사알킬; 헤테로아릴; 및 아릴 중에서 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설폰닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

[0024] R<sup>7</sup>은 헤테로아릴; 및 아릴 중에서 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)저급알킬, 벤젠설폰닐, 하이드록시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)옥사알킬, 카복시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설피닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬설폰닐, 헤테로사이클릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

[0025] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 수소 및 플루오로 중에서 독립적으로 선택된다.

[0026] 또 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 골다공증, 급성 골수성 백혈병, 겸상적혈구병, 국소 분절성 사구체경화증, 단순포진 바이러스 감염, 윌리엄스 증후군과 관련된 대동맥 관상부 협착증, 골흡수,  $\alpha V\beta 3$  발현 증양, 증양 전이, T-세포 림프종, 망막병, 연령-관련 황반변성, 당뇨병 망막염, 및 섬유증의 치료 방법에 관한 것이다.

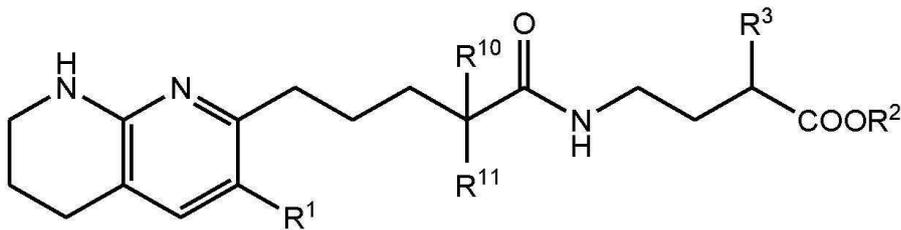
[0027] 또 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는 증양 혈관형성의 억제 방법에 관한 것이다.

[0028] 또 다른 태양에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0029] 하나의 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0030] 화학식 I



I

[0031]

[0032] 상기 화합물에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌일 수 있다. 일부 실시태양에서,  $R^1$ 은 수소이고; 일부에서  $R^1$ 은 사이클로프로필이다. 일부 실시태양에서,  $R^2$ 는 수소이고; 일부에서  $R^2$ 는 메틸이다.

[0033]  $R^3$ 은  $-NHC(=O)R^4$ ;  $-NHC(=O)NHR^5$ ;  $-NHC(=O)OR^5$ ;  $-NHSO_2R^6$ ;  $-NHR^7$ ; 아릴 및 헤테로사이클릴 중에서 선택될 수 있다. 상기 아릴 또는 헤테로사이클릴은  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌, 할로젠,  $(C_1-C_6)$ 할로알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실, 하이드록시 $(C_1-C_6)$ 저급알킬, 벤젠설포닐, 하이드록시, 할로 $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_1-C_6)$ 옥사알킬, 카복시,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카보닐, 카복스아미도, 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 디 $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬설포닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬설피닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 및  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌옥시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0034] 하나의 실시태양에서,

[0035]  $R^3$ 은  $-NHC(=O)R^4$ ;  $-NHC(=O)NHR^5$ ;  $-NHC(=O)OR^5$ ;  $-NHSO_2R^6$ ;  $-NHR^7$ ;  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌 또는  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌 옥시로 임의로 치환된 페닐 및 헤테로사이클릴 중에서 선택되고;

[0036]  $R^4$ 는

[0037] (a)  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌 또는  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌옥시로 임의로 치환된 헤테로사이클릴;

[0038] (b)  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌;

[0039] (c) 페녹시페닐;

[0040] (d) 하이드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬; 및

[0041] (e)  $(C_1-C_6)$ 옥사알킬

[0042] 중에서 선택되고;

- [0043]  $R^5$ 는  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌;  $(C_1-C_6)$ 옥사알킬;  $(C_1-C_{10})$ 플루오로하이드로카빌; 및 메톡시벤질 중에서 선택되고;
- [0044]  $R^6$ 은  $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌; 피리디닐; 페녹시페닐;  $(C_1-C_6)$ 옥사알킬; 및 캄포틸 중에서 선택되고;
- [0045]  $R^7$ 은  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌 또는  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌옥시로 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0046] 하나의 실시태양에서,  $R^3$ 은  $-NHC(=O)R^4$ 이고,  $R^4$ 는 2-메톡시에틸, 하이드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 페닐, 헤테로아릴 및 나프틸 중에서 선택된다. 상기 페닐, 헤테로아릴 또는 나프틸 잔기는 1 또는 2개의  $(C_1-C_4)$ 하이드로카빌, 메톡시, 또는 페닐 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 또 다른 실시태양에서,  $R^4$ 는 페닐, 4-피리디닐, 3-피리디닐, 2-피리디닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-메톡시에틸, 하이드록시메틸, 2,6-디메틸페닐, 6-메톡시피리딘-2-일, 5-페닐티아졸-2-일, 1-(사이클로프로필메틸)벤즈이미다졸-2-일, 벤즈옥사졸-2-일, 및 벤조티아졸-2-일 중에서 선택된다.
- [0047] 하나의 실시태양에서,  $R^3$ 은  $-NHC(=O)NHR^5$ 이고,  $R^5$ 는  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌;  $(C_1-C_6)$ 옥사알킬; 및 아릴 중에서 선택된다. 또 다른 실시태양에서,  $R^5$ 는 에틸, 2-메톡시에틸 및 1-나프틸 중에서 선택된다.
- [0048] 하나의 실시태양에서,  $R^3$ 은  $-NHC(=O)OR^5$ 이고,  $R^5$ 는 벤질,  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌, 메톡시벤질, 펜에틸, 플루오로 $(C_1-C_{10})$ 하이드로카빌 및 플루오로벤질 중에서 선택된다. 또 다른 실시태양에서,  $R^5$ 는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, p-메톡시벤질, o-메톡시벤질, 펜에틸, 펜타플루오로프로필, (4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸, o-플루오로벤질, m-플루오로벤질, p-플루오로벤질, 및 3,4-디플루오로벤질 중에서 선택된다.
- [0049] 하나의 실시태양에서,  $R^3$ 은  $-NHSO_2R^6$ 이고,  $R^6$ 은 벤질,  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌, 펜에틸, 2-메톡시에틸, 헤테로아릴, 나프틸, 캄포틸, 및 페녹시 또는 메틸로 치환된 페닐 중에서 선택된다. 또 다른 실시태양에서,  $R^6$ 은 p-톨릴, 벤질, 이소부틸, 펜에틸, 2-메톡시에틸, 3-피리디닐, 2-나프틸, 1-나프틸, 3-페녹시페닐, 2,4,6-트리메틸페닐, 및 캄포틸 중에서 선택된다.
- [0050] 하나의 실시태양에서,  $R^3$ 은  $-NHR^7$ 이고,  $R^7$ 은  $(C_1-C_6)$ 하이드로카빌로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시태양에서,  $R^7$ 은 벤즈옥사졸-2-일, 벤조티아졸-2-일, 및 5-페닐피리미딘-2-일 중에서 선택된다.
- [0051] 하나의 실시태양에서,  $R^3$ 은 헤테로아릴 또는 아릴 $((C_1-C_6)$ 하이드로카빌 또는 페녹시로 임의로 치환된)이고,  $R^3$ 은 페닐, 4-페닐-1,2,3-트리아졸-1-일, 4-이소부틸-1,2,3-트리아졸-1-일, 3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 6-페녹시피리딘-3-일, 및 퀴놀린-3-일 중에서 선택된다.
- [0052] 일부 실시태양에서,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 둘 다 수소이다. 일부 실시태양에서,  $R^{10}$  및  $R^{11}$  중 하나 또는 둘 다 플루오로이다.
- [0053] 본 명세서 전체를 통해 상기 용어 및 치환체는 그들의 정의를 유지한다.
- [0054]  $C_1$  내지  $C_{10}$  탄화수소는 알킬, 사이클로알킬, 폴리사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 이들의 조합을 포함한다. 예로는 벤질, 펜에틸, 사이클로헥실메틸, 아다만틸, 캄포틸 및 나프틸에틸이 있다. 하이드로카빌은 유일한 원소 구성원으로서 수소 및 탄소로 구성된 임의의 치환체를 지칭한다. 지방족 탄화수소는 방향족이 아닌 탄화수소이며; 상기는 포화되거나 불포화된, 환상, 선형이거나 또는 분지될 수 있다. 지방족 탄화수소의 예는 이소프로필, 2-부테닐, 2-부틸닐, 사이클로펜틸, 노르보닐 등을 포함한다. 방향족 탄화수소는 벤젠 (페닐), 나프탈렌 (나프틸), 안트라센 등을 포함한다.
- [0055] 달리 명시되지 않는 한, 알킬(또는 알킬렌)은 선형 또는 분지된 포화된 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함함을 의미한다. 알킬은 1 내지 20 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 10 탄소원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6 탄소원자의 알킬기를 지칭한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸 등을 포함한다.

- [0056] 사이클로알킬은 탄화수소의 부분집합이며 3 내지 8 탄소원자의 환상 탄화수소기를 포함한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 노르보닐 등을 포함한다.
- [0057] 달리 명시되지 않는 한, "카보사이클"이란 용어는 고리 원자가 모두 탄소이나 임의의 산화 상태를 갖는 고리 시스템을 포함함을 의미한다. 따라서 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 카보사이클은 비-방향족 및 방향족 시스템 모두, 예를 들어 사이클로프로판, 벤젠 및 사이클로헥센과 같은 시스템을 지칭하며; (C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>) 카보폴리사이클은 노르보난, 데칼린, 인단 및 나프탈렌과 같은 시스템을 지칭한다. 카보사이클은 달리 제한되지 않는 한, 모노사이클, 비사이클 및 폴리사이클을 지칭한다.
- [0058] 헤테로사이클은 1 내지 4개의 탄소가 N, O 및 S로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 헤테로원자에 의해 교체된 지방족 또는 방향족 카보사이클 잔기를 의미한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로사이클은 비-방향족(헤테로지방족) 또는 방향족(헤테로아릴)일 수 있다. 헤테로사이클의 예는 피롤리딘, 피라졸, 피롤, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조디옥산, 벤조디옥솔(치환체로서 존재하는 경우, 통상적으로 메틸렌디옥시페닐로서 지칭된다), 테트라졸, 모르폴린, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 티오펜, 푸란, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 디옥산, 테트라하이드로푸란 등을 포함한다. 헤테로사이클 잔기의 예는 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 티에닐(또한 역사적으로 티오펜이라 칭한다), 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 및 테트라하이드로퀴놀리닐을 포함한다.
- [0059] 하이드로카빌옥시는 산소를 통해 모 구조에 부착된 1 내지 20 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 10 탄소원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6 탄소원자의 기를 지칭한다. 알콕시는 하이드로카빌옥시의 부분집합이며 직선 또는 분지된 배열의 기를 포함한다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등이 있다. 저급-알콕시는 1 내지 4개의 탄소를 함유하는 기를 지칭한다. "할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0060] 달리 명시되지 않는 한, 아실은 포르밀, 및 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 부착된, 직선, 분지된, 환상 배열, 포화된, 불포화된 및 방향족 및 이들의 조합의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8개 탄소 원자의 기를 지칭한다. 예로는 아세틸, 벤조일, 프로피오닐, 이소부틸릴 등이 있다. 저급-아실은 1 내지 4개의 탄소를 함유하는 기를 지칭한다. 이중 결합 산소는 치환체 자체로서 지칭되는 경우 "옥소"라 칭한다.
- [0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "임의로 치환된"이란 용어는 "치환되거나 또는 비치환된"과 호환가능하게 사용될 수 있다. "치환된"이란 용어는 명시된 기 중의 하나 이상의 수소 원자의, 명시된 라디칼에 의한 교체를 지칭한다. 예를 들어 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 등은 각 잔기 중 하나 이상의 H 원자가 할로젠, 할로알킬, 알킬, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시 저급알킬, 카보닐, 페닐, 헤테로아릴, 벤젠설포닐, 하이드록시, 저급 알콕시, 할로알콕시, 옥사알킬, 카복시, 알콕시카보닐 [-C(=O)O-알킬], 알콕시카보닐아미노 [HNC(=O)O-알킬], 아미노카보닐(또한 카복사미도로서 공지됨) [-C(=O)NH<sub>2</sub>], 알킬아미노카보닐 [-C(=O)NH-알킬], 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (알킬)(아릴)아미노알킬, 알킬아미노알킬(사이클로알킬아미노알킬 포함), 디알킬아미노알킬, 디알킬아미노알콕시, 헤테로사이클릴알콕시, 머캅토, 알킬티오, 설펜사이드, 설펜, 설펜아미노, 알킬설펜, 알킬설펜, 아실아미노알킬, 아실아미노알콕시, 아실아미노, 아미디노, 아릴, 벤질, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴옥시, 하이드록시이미노, 알콕시이미노, 옥사알킬, 아미노설포닐, 트리틸, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 벤질옥시페닐 및 벤질옥시로 교체된다. "옥소"는 또한 "임의로 치환된"에서 언급된 치환체 중에 포함되며, 당해 분야의 숙련자들은 옥소가 2가 라디칼이므로, 치환체로서 적합하지 않은 상황(예를 들어 페닐상에서)이 존재하는 반면 다른 것들(예를 들어 캅포르)상에서는 적합함을 알 것이다. 하나의 실시태양에서, 1, 2, 또는 3개의 수소 원자가 명시된 라디칼로 교체된다. 알킬 및 사이클로알킬의 경우에, 3초과의 수소 원자는 불소에 의해 교체될 수 있으며; 실제로, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소에 의해 교체될 수 있다. 바람직한 치환체는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)플루오로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)플루오로알콕시, 하이드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)아실아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)플루오로알킬 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)플루오로알콕시이다.
- [0062] 치환체 R<sup>n</sup>은 일반적으로 도입시 정의되며 상기 정의는 명세서 전체를 통해서 및 모든 독립항들에서 유지된다.

- [0063] 화합물의 제조는 다양한 화학기들의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적합한 보호기의 선택은 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 상기 목적에 적합한 기는 화학 분야의 표준 교과서, 예를 들어 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis by T.W.Greene and P.G.M.Wuts [John Wiley & Sons, New York, 1999], in *Protecting Group Chemistry*, 1<sup>st</sup> Ed., Oxford University Press, 2000]; 및 문헌[*March's Advanced Organic chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001]에 논의되어 있다.
- [0064] 본 명세서에 기재된 화합물들은 거의 모든 경우에 비대칭 중심을 함유할 것이며, 따라서 (R)- 또는 (S)-로서 절대 입체화학에 의해 한정될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 생성시킬 수 있다. 본 발명은 모든 상기와 같은 가능한 이성체들을 라세메이트, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물로서 포함하고자 한다. 광학적으로 순수한 (R)- 및 (S)- 이성질체를 호모-키랄 신포논 또는 호모-키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 또는 통상적인 기법을 사용하여 광학적으로 분리시킬 수 있다. 모든 토오토머 형태를 포함시키고자 한다. 본 명세서에 사용되는 라세믹, 엠비스칼레믹 및 스칼레믹 또는 거울상이성질체형으로 순수한 화합물들의 그래픽 표현을 문헌[Maehr *J. Chem. Ed.* 62, 114-120 (1985)]으로부터 가져온다: 단순한, 단일 결합선은 단지 연결성을 전달하며 입체화학적 암시는 없고; 실선의 굵긴 췌기는 키랄 요소의 절대 배열을 나타내는데 사용되며; 물결선은 상기가 나타내는 결합이 생성될 수 있다는 임의의 입체화학적 암시의 부인을 명백히 가리키며; 실선의 굵긴 굵은선은 도시된 상대적인 배열을 가리키지만 라세믹 특징을 나타내는 기하학적 기술어이고; 췌기 윤곽선 및 점선 또는 굵긴선은 불명확한 절대 배열의 거울상이성질체형으로 순수한 화합물을 나타낸다. 거울상이성질체형으로 순수한 80 ee 초과 및 바람직하게는 90 ee 초과를 의미한다.
- [0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는", 또는 "완화시키는" 또는 "개선시키는"이란 용어들은 비제한적으로 치료학적 이득 및/또는 예방학적 이득을 포함하는 이로운 또는 목적하는 결과를 획득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료학적 이득은 치료하려는 근원적인 질환의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료학적 이득은, 환자가 여전히 상기 근원적인 질환을 앓을 수 있음에도 불구하고, 상기 환자에서 개선이 관찰되도록 하는 상기 근원적인 질환과 관련된 생리학적 시스템 중 하나 이상의 근절 또는 개선에 의해 성취된다. 예방학적 이득을 위해서, 상기 조성물을 특정 질병이 발생할 위험이 있는 환자에게, 또는 질병의 생리학적 시스템 중 하나 이상을 보고하는 환자(비록 상기 질병의 진단이 이루어지지 않았을 수 있다 하더라도)에게 투여할 수 있다. 예를 들어, 골다공증의 치료는 상기 화합물을 골다공증이 발생할 위험이 있는 환자에게 투여하여 상기 상태의 가능성 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다.
- [0066] 본 명세서에 사용되고 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, "화합물"의 인용(달리 명백히 추가로 제한되지 않는 한)은 상기 화합물의 염을 포함하고자 한다. 특정한 실시태양에서, "화학식의 화합물"이란 용어는 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.
- [0067] "약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 무기산 및 염기 및 유기산 및 염기를 포함하여 약학적으로 허용 가능한 무독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기산을 포함하여 약학적으로 허용 가능한 무독성산으로부터 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파트산, 벤젠설포산(베실레이트), 벤조산, 붕산, 부티르산, 캄포르산, 캄포르설포산, 카본산, 시트르산, 에탄디설포산, 에탄설포산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화 수소산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴설포산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설포산, 점액산, 나프틸렌설포산, 질산, 올레산, 파모산, 판토텐산, 인산, 피발산, 폴리갈락투론산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, 타타르산, 테오클라트산, p-톨루엔설포산 등을 포함한다. 상기 화합물이 산성 측쇄를 함유하는 경우, 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 비제한적으로 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속염 또는 리신, 아르기닌, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기염을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용 가능한 염은 적합한 경우, 1 내지 20 탄소원자를 갖는 알킬에 부착된 무독성 암모늄 양이온 및 카복실레이트, 설포네이트 및 포스포네이트 음이온을 포함한다.
- [0068] 또한 상기 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 본 명세서에 제공한다.

- [0069] 화학식 I의 화합물을 원료 화학물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 상기를 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다. 추가의 태양에 따라, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 하나 이상의 그의 약학 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 성분들과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 담체(들)는 상기 제형의 다른 성분들과 상용성이고 그의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다.
- [0070] 상기 제형은 경구, 비경구(피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 동맥내 포함), 직장 및 국소(피부, 구강, 설하 및 안내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 가장 적합한 경로는 수용자의 상태 및 질환에 따라 변할 수 있다. 상기 제형을 편의상 단위 투여형으로 제공할 수 있으며 제약 분야에 주지된 방법들 중 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 모든 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염("활성 성분")을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 상기 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 회합시키고 이어서 필요한 경우 생성물을 목적하는 제형으로 성형시킴으로써 제조된다.
- [0071] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형을 별개의 단위, 예를 들어 캡슐, 사체 또는 정제(각각 소정량의 활성 성분을 함유한다)로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중 유적형 액체 유화액 또는 유중 수적형 액체 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 활성 성분을 또한 환피, 연약 또는 페이스트로서 제공할 수도 있다.
- [0072] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 상기 활성 성분을 압착시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 정제를 임의로 코팅하거나 금을 그을 수 있으며 상기 중의 활성 성분의 지속적이거나, 지연되거나 조절된 방출을 제공하도록 제형화할 수 있다.
- [0073] 비경구 투여용 제형은 산화방지제, 완충제, 세균발육저지제, 및 상기 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액을 포함한다. 비경구 투여용 제형은 또한 수성 및 비-수성 멸균 현탁액(현탁제 및 증점제를 포함할 수 있다)을 포함한다. 상기 제형을 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알의 단위-용량으로 제공할 수 있으며, 동결-건조된(동결건조된) 상태(단지 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수, 포스페이이트-완충된 염수(PBS) 등의 첨가만을 요한다)로 보관할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액을 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.
- [0074] 일반적으로, 화학식 I의 화합물을 하기에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0075] 약어

Ac	=	아세틸
aq.	=	수성
Bu	=	부틸
DIAD	=	디이소프로필 아조디카복실레이트
DIPEA	=	디이소프로필에틸아민, 뢰니히 염기(Hünig's base)
DMF	=	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	=	디메틸 설펡사이드
EtOAc	=	에틸 아세테이트
Et	=	에틸
HATU	=	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디논 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
HOBt	=	1-하이드록시벤조트리아졸
HPLC	=	고-성능 액체 크로마토그래피
Me	=	메틸
PE	=	석유 에테르
rt	=	실온
sat.	=	포화된
<i>t</i> - 또는 <i>tert</i> -	=	3급
TEA	=	트리에탄올아민
TFA	=	트리플루오로아세트산
THF	=	테트라하이드로푸란
TLC	=	박층 크로마토그래피
TMS	=	트리메틸실릴
WSC	=	수용성 카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드

[0076]

[0077]

용매 및 시약을 VWR 또는 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)로부터 구입하였다. 공기- 또는 수분-민감성 화합물을 수반하는 모든 반응을 건조된 유리제품을 사용하여 질소 분위기하에서 수행하였다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 증강된 <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C 검출을 갖는 TCI 극저온 탐침이 구비된 브루커 어드밴스(Bruker Advance) III HD 500 MHz NMR 분광계상에서, 각각 500 MHz 및 125 Mz에서 기록되었다. 모든 데이터는 298 K에서 수집되었으며, 신호는 백만당부(ppm)로 기록되었고, 7.26 ppm 또는 77.0 ppm에서 클로로포름 신호, 2.50 ppm 또는 39.5 ppm에서 DMSO 신호 또는 0 ppm에서 TMS에 대한 <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C를 내부 참조하였다. 화학 이동은 ppm으로 기록되고 결합 상수(J)는 헤르츠(Hz)로 나타낸다. 분할 패턴을 하기와 같이 표시한다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; dd, 이중선의 이중선; ddd, 이중선의 이중선의 이중선; dt, 삼중선의 이중선. 플래시 크로마토그래피 정제를 정지상으로서 콤비플래시(CombiFlash) Rf(텔레다인 아이스코(TELEDYNE ISCO))상에서 수행하였다. 모든 시험된 화합물에 대한 순도를 고성능 액체 크로마토그래피를 통해 측정하였으며 모든 화합물이 >95% 순수한 것으로 밝혀졌다.

[0078]

실시예 A:

[0079]

에틸 3-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]프로파노에이트:

[0080]

DMF(3.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(60.00 mg, 256.09 umol), 1-하이드록시벤조트리아졸 디하이드레이트(56.98 mg, 332.92 umol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 하이드로클로라이드(63.82 mg, 332.92 umol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민(77.74 mg, 768.28 umol)을 가하였다. 10분간 교반 후에, DMF(1 ml) 중의 에틸 3-아미노프로파노에이트(47.21 mg, 307.31 umol)를 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 수, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 급냉시키고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석됨)를 NH-실리카젤 크로마토그래피(EtOAc:MeOH = 0 - 10%)에 의해 정제시켜 무색 고체로서 에틸 3-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]프로파노에이트(54.00 mg, 161.96 umol, 63.24% 수율)를 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.04 (dd,  $J = 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.50 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.39 (dt,  $J = 5.6, 2.6$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 4H), 2.17 (td,  $J = 5.9, 4.9, 3.3$  Hz, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.67 (d,  $J = 3.8$  Hz, 4H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0081] 3-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]프로판산:

[0082] THF(2.00 ml)/EtOH(2.00 ml) 중의 에틸 3-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]프로판노에이트(54.00 mg, 161.96  $\mu\text{mol}$ ) 및 나트륨; 하이드록사이드(1 M, 323.92  $\mu\text{L}$ )의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 pH 7로 중화시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사( $\text{CH}_3\text{CN}$ :수 = 1:1로 희석됨)를 역상 크로마토그래피(수: $\text{CH}_3\text{CN}$  = 0 - 20%)에 의해 정제시켜 백색 비결정성 고체로서 3-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]프로판산 실시예 A(23.00 mg, 75.32  $\mu\text{mol}$ , 46.50% 수율)를 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.83 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.23 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.17 – 3.25 (m, 4H), 2.59 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 4H), offset (1COOH). MS  $m/z$ : 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0083] 실시예 1 실시예 1 및 실시예 B의 일반적인 병행 합성 과정

[0084]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 ml) 중의 화합물 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(0.023 g, 100  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 에틸 4-아미노부티레이트(200  $\mu\text{mol}$ ) 또는 에틸 5-아미노펜타노에이트, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.038 g, 200  $\mu\text{mol}$ ) 및 HOBt 하이드레이트(0.031 g, 200  $\mu\text{mol}$ )를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 EtOAc(3 ml) 및 수(1 ml)에 붓고 5분간 교반하였다. 유기층을 60 °C에서 공기로 날려 증발시켰다. 잔사를 예비 HPLC(YMC-트리아트(Triart) C18, MeCN/10 mM 수성  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 로 용출시킴)에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획을 60 °C에서 공기로 날려 증발시켰다. 상기 잔사에 THF(500  $\mu\text{L}$ ) 및 1N NaOH(500  $\mu\text{L}$ )를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 1N HCl(500  $\mu\text{L}$ )을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 잔사를 예비 HPLC(YMC-트리아트 C18, MeCN/10 mM 수성  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 로 용출시킴)에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획을 60 °C에서 공기로 날려 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0085] 실시예 1: 4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.15 (brs, 1H), 7.81(s, 1H), 7.08(d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 6.28 (d,  $J = 6.9$  Hz 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.63 (t,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 2.45 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 6H). MS  $m/z$ : 320  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0086] 실시예 B: 5-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]펜탄산. MS  $m/z$ :334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0087] 실시예 2 내지 7의 제조:

[0088] 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 2

[0089] DMF(5.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(750.00 mg, 3.20 mmol), 3-(에틸아미노)메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 하이드로클로라이드(1.19 g, 6.21 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸; 디하이드레이트(1.06 g, 6.21 mmol) 및 트리에틸아민(1.26 g, 12.43 mmol, 1.72 ml)의 용액에 실온에서 메틸 (2S)-4-아미노-2-(벤질옥시카보닐아미노)부타노에이트 하이드로클로라이드(1.03 g, 3.42 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 급냉시키고, EtOAc로 희석하고, 수, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피 실리카젤(헥산:EtOAc = 10 - 100%, EtOAc:MeOH = 0 - 20%)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 2(1.07 g, 2.22 mmol),

71.46% 수율)를 제공하였다. MS m/z:483[M+H]<sup>+</sup>.

- [0090] (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 3
- [0091] DMF(5.00 ml) 중의 실시예 2(750.00 mg, 3.20 mmol) 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(750.00 mg, 3.20 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 하이드로클로라이드(1.19 g, 6.21 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸; 디하이드레이트(1.06 g, 6.21 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 하이드로클로라이드(1.19 g, 6.21 mmol)트리에틸아민(1.26 g, 12.43 mmol, 1.72 ml)의 용액에 실온에서 메틸 (2S)-4-아미노-2-(벤질옥시카보닐아미노)부타노에이트(1.03 g, 3.42 mmol, CL)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 급냉시키고, EtOAc로 희석하고, 수, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피 실리카젤(헥산:EtOAc = 10 - 100%, EtOAc:MeOH = 0 - 20%)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 3(1.07 g, 2.22 mmol, 71.46% 수율)를 제공하였다. MS m/z:469[M+H]<sup>+</sup>.
- [0092] (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 4
- [0093] THF/MeOH(3.00 ml) 중 실시예 6(62.00 mg, 128.48 umol) 및 1M NaOH(3.00 ml)의 혼합물을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 1M HCl로 중화시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카젤 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 10-60% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 4(18.00 mg, 38.42 umol, 29.90% 수율)을 제공하였다. MS m/z:469[M+H]<sup>+</sup>.
- [0094] 메틸 2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 5
- [0095] DMF(50.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(2.80 g, 11.95 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(4.58 g, 23.90 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 디하이드레이트(4.09 g, 23.90 mmol) 및 DIPEA(6.18 g, 47.80 mmol, 8.35 ml)의 용액에 실온에서 메틸 4-아미노-2-(벤질옥시카보닐아미노)부타노에이트 하이드로클로라이드(3.62 g, 11.95 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 수로 급냉시키고, EtOAc로 희석하고, 수, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카젤 상에서 크로마토그래피(헥산:EtOAc = 10 - 100%, EtOAc:MeOH = 0 - 20%)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 메틸 2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(4.14 g, 8.58 mmol, 71.79% 수율)를 제공하였다. MS m/z:483[M+H]<sup>+</sup>.
- [0096] 메틸 (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 6
- [0097] DMF(5.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(350.00 mg, 1.49 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(572.75 mg, 2.99 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 디하이드레이트(511.35 mg, 2.99 mmol) 및 DIPEA(772.27 mg, 5.98 mmol, 1.04 ml)의 용액에 실온에서 메틸 (2R)-4-아미노-2-(벤질옥시카보닐아미노)부타노에이트 하이드로클로라이드(452.27 mg, 1.49 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 수로 급냉시키고, EtOAc로 희석하고, 수, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카젤 크로마토그래피(헥산:EtOAc = 10 - 100%, EtOAc:MeOH = 0 - 20%)에 의해 정제시키고 EtOAc/MeOH로 재결정화시켜 백색 고체로서 메틸 (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 6(400.00 mg, 828.90 mmol, 55.63% 수율)을 제공하였다. MS m/z:483[M+H]<sup>+</sup>.
- [0098] 2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 7
- [0099] 실시예 5(160.00 mg, 331.56 umol), H<sub>2</sub>O(1.50 ml), 및 THF(6.00 ml)의 혼합물에 실온에서 리튬 하이드록사이드

모노하이드레이트(69.56 mg, 1.66 mmol)를 가하였다. 5h 동안 교반 후에, 1N HCl(1.0 M, 1.66 ml)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 60%-100% EtOAc, 이어서 EtOAc 중 0%-30% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 고체를 제공하였다. 상기 수득된 고체를 EtOAc로 세척하여 백색 고체로서 2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 7(93.60 mg, 199.77  $\mu\text{mol}$ , 60.25% 수율)을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 – 5.00 (m, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 4H), 1H not found. MS m/z: 469 [M+H] $^+$ .

[0100]

실시예 8 내지 13의 제조:

[0101]

메틸 2-페닐-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 8

[0102]

DMF(5.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산 하이드로클로라이드(207.45 mg, 766.22  $\mu\text{mol}$ ), 메틸 4-아미노-2-페닐-부타노에이트 하이드로클로라이드(160.00 mg, 696.56  $\mu\text{mol}$ ), HOBt(141.18 mg, 835.87  $\mu\text{mol}$ , 80% 순도), 트리에틸아민(281.94 mg, 2.79 mmol, 386.22  $\mu\text{l}$ ) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸프로판-1-아민 하이드로클로라이드(160.24 mg, 835.87  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 0-20% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 비결정성 고체로서 메틸 2-페닐-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(238.00 mg, 581.17  $\mu\text{mol}$ , 83.43% 수율)를 제공하였다. MS m/z:410[M+H] $^+$ .

[0103]

2-페닐-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 9

[0104]

THF/MeOH(5.00 ml) 중 실시예 8(238.00 mg, 581.17  $\mu\text{mol}$ ) 및 1M NaOH(5.00 ml)의 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 1M HCl로 중화시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 0-30% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 2-페닐-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(170.00 mg, 429.85  $\mu\text{mol}$ , 73.96% 수율)을 제공하였다. MS m/z:396[M+H] $^+$ .

[0105]

메틸 2-메틸-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 10

[0106]

DMF(5.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산 하이드로클로라이드(177.67 mg, 656.21  $\mu\text{mol}$ ), 메틸 4-아미노-2-페닐-부타노에이트 하이드로클로라이드(100.00 mg, 596.55  $\mu\text{mol}$ ), HOBt(120.91 mg, 715.86  $\mu\text{mol}$ , 80% 순도), 트리에틸아민(241.46 mg, 2.39 mmol, 330.77  $\mu\text{l}$ ) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(137.23 mg, 715.86  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 0-20% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 비결정성 고체로서 메틸 2-메틸-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(100.00 mg, 287.81  $\mu\text{mol}$ , 48.25% 수율)를 제공하였다. MS m/z:348[M+H] $^+$ .

[0107]

메틸 2-벤질-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 실시예 11

[0108]

DMF(5.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산 하이드로클로라이드(122.19 mg, 451.32  $\mu\text{mol}$ ), 메틸 4-아미노-2-벤질-부타노에이트 하이드로클로라이드(100.00 mg, 410.29  $\mu\text{mol}$ ), HOBt(83.16 mg, 492.35  $\mu\text{mol}$ , 80% 순도), 트리에틸아민(166.07 mg, 1.64 mmol, 227.49  $\mu\text{l}$ ) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(94.38 mg, 492.35  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 0-20% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 비결정성 고체로서 메틸 2-벤질-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜

타노일아미노]부타노에이트(139.00 mg, 328.18  $\mu$ mol, 79.99% 수율)를 제공하였다. MS m/z:424[M+H]<sup>+</sup>.

- [0109] 2-메틸-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 12
- [0110] THF/MeOH(5.00 ml) 중 실시예 10(100.00 mg, 287.81  $\mu$ mol) 및 1M NaOH(5.00 ml)의 혼합물을 실온에서 5h 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 1M HCl로 중화시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 10-30% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 2-메틸-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(20.00 mg, 59.98  $\mu$ mol, 20.84% 수율)를 제공하였다. MS m/z:334[M+H]<sup>+</sup>.
- [0111] 2-벤질-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 13
- [0112] 수성 3 M HCl(236.10  $\mu$ mol, 10.00 ml) 중의 실시예 11(1000.00 mg, 236.10  $\mu$ mol)의 혼합물을 40 °C에서 2d 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 1 M NaOH로 중화시키고 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 0-30% MeOH)에 의해 정제시켜 백색 비결정성 고체로서 2-벤질-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(55.00 mg, 134.30  $\mu$ mol, 56.88% 수율)을 제공하였다. MS m/z:334[M+H]<sup>+</sup>.
- [0113] 2-(p-톨릴설포닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 14의 제조:
- [0114] 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트
- [0115] MeOH(25.00 ml) 중의 실시예 5(2.43 g, 5.04 mmol) 및 Pd/C(250.00 mg, 2.06 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 H<sub>2</sub> 분위기(1 atm) 하에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고(셀라이트) 진공하에서 농축시켰다. 잔사에, AcOEt 및 헥산을 가하고 결정을 여과에 의해 수집하여 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(1.90 g)를 제공하였다. MS m/z:449[M+H]<sup>+</sup>.
- [0116] THF(2.00 ml) 중의 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(50.00 mg, 143.50  $\mu$ mol)의 용액에 빙욕상에서 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(30.09 mg, 157.85  $\mu$ mol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 급냉시키고 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사에, MeOH(2 ml), THF(2 ml) 및 1M 수성 NaOH(2 ml)를 가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 1M HCl로 중화시키고 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사에 MeOH 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>을 가하고 상기 혼합물을 여과하였다. 여액을 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-40% MeOH)에 의해 정제시켰다. 잔사를 MeOH/AcOEt/Hex로 세척하여 2-(p-톨릴설포닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(14.00 mg, 28.65  $\mu$ mol, 19.97% 수율)을 제공하였다. MS m/z:489[M+H]<sup>+</sup>.
- [0117] 2-(p-톨릴설포닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(9.50 mg, 19.44  $\mu$ mol)에 수성 1 M HCl(19.44  $\mu$ mol, 1.00 ml)을 가하였다. 상기 용액을 여과하고 진공하에서 농축시켜 담황색 고체로서 2-(p-톨릴설포닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 하이드로클로라이드(9.50 mg, 18.09  $\mu$ mol, 93.07% 수율)를 제공하였다. MS m/z:489[M+H]<sup>+</sup>.
- [0118] 실시예 15 내지 37 및 39 내지 59의 일반적인 합성 과정:
- [0119] 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트를 적합한 아실 화제(아미드의 경우 카복실산 또는 카복실산 클로라이드; 카바메이트의 경우 클로로포르메이트; 설포나미드의 경우 염화 설포닐; 또는 우레아의 경우 이소시아네이트)와 반응시켜 상응하는 메틸 부타노에이트를 생성시켰다. 상기 메틸 부타노에이트를 메탄올/THF 중의 1M 수성 수산화 나트륨으로 비누화시켜 하기 표 I에 나타낸 부탄산 15 내지 37 및 39 내지 59를 생성시켰다.
- [0120] 실시예 38 및 60 내지 68의 합성 과정:
- [0121] 2-(아이소부톡시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 38

[0122] THF(8.00 mL) 및 수(2.00 mL) 중의 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(300.00 mg, 860.98  $\mu\text{mol}$ ) 및  $\text{NaHCO}_3$ (361.65 mg, 4.30 mmol)의 혼합물에 실온에서 이소부틸 카보노클로리데이트(235.19 mg, 1.72 mmol, 223.35  $\mu\text{L}$ )를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 상기 반응을 수로 급냉시키고 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 수 및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(NH, Hex 중 50-100% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-(이소부톡시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(332.00 mg, 740.16  $\mu\text{mol}$ , 85.97% 수율)를 제공하였다.

[0123] 메틸 2-(이소부톡시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(332.00 mg, 740.16  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{H}_2\text{O}$ (1.00 mL) 및 THF(4.00 mL)의 혼합물에 실온에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(93.17 mg, 2.22 mmol)를 가하였다. 4h 동안 교반후에, 1N HCl(1.0 M, 2.22 mL)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 0-50% MeOH)에 의해 정제시켰다. 상기 잔사를 AcOEt로 세척하여 백색 고체로서 2-(아이소부톡시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 38(278.00 mg, 639.77  $\mu\text{mol}$ , 86.44% 수율)을 제공하였다. MS  $m/z$ : 435[M+H]<sup>+</sup>.

[0124] 유사한 방식으로, 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트를 적합한 아실화제(아미드의 경우 카복실산 또는 카복실산 클로라이드; 카바메이트의 경우 클로로포르메이트)와 반응시켜 상응하는 메틸 부타노에이트를 생성시켰다. 상기 메틸 부타노에이트를 메탄올/THF 또는 THF 중의 1M 수성 수산화 리튬으로 비누화시켜 하기 표 I에 나타난 부탄산 60 내지 68을 생성시켰다.

[0125] 실시예 69 및 70의 합성 과정:

[0126] THF(6.00 mL) 중의 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(101.20 mg, 290.44  $\mu\text{mol}$ ) 및 트리에틸아민(58.78 mg, 580.88  $\mu\text{mol}$ , 80.52  $\mu\text{L}$ )의 용액에 실온에서 2-클로로벤즈옥사졸(89.21 mg, 580.88  $\mu\text{mol}$ , 66.32  $\mu\text{L}$ )을 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 60 °C로 가온하고 밤새 교반하였다. 이어서 상기 혼합물을 80 °C에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사를 NH 실리카젤(헥산:EtOAc = 80:20 내지 0:100)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(62.40 mg, 134.04  $\mu\text{mol}$ , 46.15% 수율)를 제공하였다. THF(4.00 mL) 및 수(1.00 mL) 중의 메틸 2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(62.40 mg, 134.04  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 LiOH( $\text{H}_2\text{O}$ )(16.87 mg, 402.12  $\mu\text{mol}$ )를 0 °C에서 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4일간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 1N HCl로 급냉시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 TLC 플레이트(EtOAc:MeOH = 1:1)에 의해 정제시키고 실리카젤을 MeOH로 추출하고 진공하에서 농축시켜 비결정성 고체로서 2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 69(57.10 mg, 126.46  $\mu\text{mol}$ , 94.35% 수율)를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 4.7, 2.9 Hz, 2H), 3.24 (m, 7H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.56 (dt, J = 7.1, 3.6 Hz, 4H).

[0127] 2-(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 70을 2-클로로벤즈옥사졸 대신에 2-플루오로벤조티아졸을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다.

[0128] 실시예 71 내지 73, 2-[(6-메톡시피리딘-2-카보닐)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 71; 2-[(5-페닐티아졸-2-카보닐)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 72; 및 2-[[1-(사이클로프로필메틸)벤즈이미다졸-2-카보닐]아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 73을 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트, HOBt, 트리메틸아민, 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 하이드록로라이드 및 적합한 카복실산을 사용하여 상술한 바와 같이 제조하였다. 상기 메틸 에스테르를 실시예 69 및 70에 대해 기재된 바와 같이 리튬 하이드록사이드

이드로 비누화시켰다.

[0129] 실시예 73에 대한 출발 물질, 에틸 1-(사이클로프로필메틸)벤즈이미다졸-2-카복실레이트를, DMF(5.00 ml) 중의 에틸 1H-벤즈이미다졸-2-카복실레이트(1.00 g, 5.26 mmol), 요오도메틸사이클로프로판(1.44 g, 7.89 mmol, 736.07  $\mu$ l) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.63 g, 26.29 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반함으로써 제조하였다. 상기 반응물을 수로 급냉시키고 AcOEt로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, Hex 중 20-50% AcOEt)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 에틸 1-(사이클로프로필메틸)벤즈이미다졸-2-카복실레이트(1.18 g, 4.83 mmol, 91.83% 수율)를 제공하였다. 에틸 1-(사이클로프로필메틸)벤즈이미다졸-2-카복실레이트(300.00 mg, 1.23 mmol), H<sub>2</sub>O(1.00 ml) 및 THF(4.00 ml)의 혼합물에 실온에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(154.59 mg, 3.68 mmol)를 가하였다. 실온에서 3h 동안 교반후에, 1N HCl(1.0 M, 2.46 ml)을 상기 반응 혼합물에 가하고 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켜 1-(사이클로프로필메틸)벤즈이미다졸-2-카복실산 혼합물을 제공하였다. 상기 생성물을 정제 없이 사용하였다.

[0130] 실시예 74 및 75의 합성 과정:

[0131] 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]-부타노에이트(100.00 mg, 286.99  $\mu$ mol), H<sub>2</sub>O(500.00  $\mu$ l) 및 THF(2.00 ml)의 혼합물에 실온에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(36.13 mg, 860.98  $\mu$ mol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반후에, 1N HCl(1.0 M, 860.98  $\mu$ l)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켜 백색 고체로서 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산을 제공하였다. 상기 생성물을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.00 ml) 중의 1,3-벤즈옥사졸-2-카복실산(55.99 mg, 343.20  $\mu$ mol)의 용액에 염화 옥살릴(58.08 mg, 457.60  $\mu$ mol, 38.72  $\mu$ l) 및 DMF(2.09 mg, 28.60  $\mu$ mol, 2.22  $\mu$ l)를 빙욕상에서 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔사를 디옥산(2.00 ml)에 용해시켜 산 클로라이드 용액을 제공하였다. 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(95.64 mg, 286.00  $\mu$ mol) 및 나트륨 카보네이트(151.57 mg, 1.43 mmol)를 수(2.00 ml)에 용해시키고 산 클로라이드 용액을 빙욕상에서 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-50% MeOH)에 의해 정제시키고 생성물을 MeOH/AcOEt로 세척하여 백색 고체로서 2-(1,3-벤조티아졸-2-카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 74(12.00 mg, 25.02  $\mu$ mol, 8.75% 수율)를 제공하였다.

[0132] 실시예 75의 경우 산 클로라이드 용액을 하기에 의해 제조하였다: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10.00 ml) 중의 1,3-벤조티아졸-2-카복실산(394.24 mg, 2.20 mmol)의 현탁액에 (COCl)<sub>2</sub>(418.87 mg, 3.30 mmol, 279.25  $\mu$ l) 및 한 방울의 DMF를 빙욕상에서 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사에 5 ml의 DMF를 가하여 산 클로라이드 용액을 제공하였다.

[0133] DMF(10.00 ml) 중의 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(407.96 mg)의 혼합물에 산 클로라이드 용액 및 TEA(222.62 mg, 2.20 mmol, 304.96  $\mu$ l)를 실온에서 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 상기 반응을 수 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 급냉시키고 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사에, MeOH 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>을 가하고 여과하였다. 상기 여액을 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-50% MeOH)에 의해 정제시키고 MeOH/AcOEt로부터 결정화시켜 백색 고체로서 2-(1,3-벤조티아졸-2-카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 75(74.60 mg, 150.53  $\mu$ mol, 13.68% 수율)를 제공하였다.

NMR <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.16 (d, *J* =

7.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 4H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H).

[0134] 실시예 76 및 77의 합성 과정:

[0135] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50.00 ml) 중의 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-하이드록시-부타노에이트(1.00 g, 4.29 mmol)의 용액에 빙욕상에서 CBr<sub>4</sub>(1.71 g, 5.15 mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(1.35 g, 5.15 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 상기 반응을 수로 급냉시키고 AcOEt로 추출하고, 수 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, 헥산 중 10-30% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-브로모-4-(3급-부톡시카보닐아미노)부타노에이트(747.00 mg, 2.52 mmol, 58.79% 수율)를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.94 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

[0136] DMF(5.00 ml) 중의 메틸 2-브로모-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-부타노에이트(747.00 mg, 2.52 mmol)의 용액에 실온에서 NaN<sub>3</sub>(327.95 mg, 5.04 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4h 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수로 급냉시키고 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 수 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, 헥산 중 10-50% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-아지도-4-(3급-부톡시카보닐아미노)부타노에이트(612.00 mg, 2.37 mmol, 94.03% 수율)를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

[0137] DMF(5.00 ml) 중의 메틸 2-아지도-4-(3급-부톡시카보닐아미노)부타노에이트(300.00 mg, 1.16 mmol), 에틸닐벤젠(177.71 mg, 1.74 mmol, 191.08 μL), CuI(110.46 mg, 580.00 μmol) 및 TEA(234.76 mg, 2.32 mmol, 321.59 μL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 수로 급냉시키고 상기 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 수 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, 헥산 중 10-50% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-(4-페닐트리아졸-1-일)부타노에이트(280.00 mg, 675.90 μmol, 58.27% 수율, 87% 순도)를 제공하였다.

[0138] 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-(4-페닐트리아졸-1-일)부타노에이트(280.00 mg, 776.89 μmol) 및 HCl(AcOEt 중 1 M)(776.89 μmol)의 혼합물을 실온에서 4일간 교반하였다. 고체를 여과하여 백색 고체로서 메틸 4-아미노-2-(4-페닐트리아졸-1-일)부타노에이트(234.00 mg, 709.69 μmol, 91.35% 수율, 90% 순도, CL)를 제공하였다. MS *m/z*:261[M+H]<sup>+</sup>.

[0139] DMF(2.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(71.06 mg, 303.29 μmol), 메틸 4-아미노-2-(4-페닐트리아졸-1-일)부타노에이트(100.00 mg, 303.29 μmol, CL) 및 DIPEA(97.99 mg, 758.22 μmol, 132.42 μL)의 혼합물에 실온에서 HATU(137.31 mg, 363.95 μmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 수로 급냉시키고 상기 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 수 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(NH, 헥산 중 50-100% AcOEt; SI, AcOEt 중 0-50% MeOH)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-(4-페닐트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(41.00 mg, 86.03 μmol, 28.37% 수율)를 제공하였다. MS *m/z*:477[M+H]<sup>+</sup>.

[0140] 메틸 2-(4-페닐트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(41.00 mg, 86.03 μmol), H<sub>2</sub>O(500.00 μL) 및 THF(2.00 ml)의 혼합물에 실온에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(10.83 mg, 258.09 μmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반후에, 1N HCl(1.0 M, 258.09 μL)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 수 및 MeOH로 세척하여 백색 고체로서 2-(4-페닐트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 76(28.00 mg, 60.54 μmol, 70.37% 수율)을 제공하였다. MS *m/z*:463[M+H]<sup>+</sup>.

[0141] 실시예 77, 2-(4-이소부틸트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산을 에틸닐벤젠 대신에 4-메틸-1-펜텐을 사용하여 실시예 76과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0142] 실시예 78의 합성 과정:

[0143] THF(5.00 ml) 중의 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-하이드록시-부타노에이트(601.81 mg, 2.58 mmol)의 용액에 PPh<sub>3</sub>(676.71 mg, 2.58 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD)(521.70 mg, 2.58 mmol, 507.98 uL)를 빙욕상에서 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수로 급냉시키고 AcOEt로 추출하고, 수 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, 헥산 중 10-30% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)부타노에이트(631.00 mg, 1.47 mmol, 85.50% 수율, 84% 순도)를 제공하였다. MS m/z:361[M+H]<sup>+</sup>.

[0144] 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)부타노에이트(540.62 mg, 1.50 mmol) 및 HCl(AcOEt 중 1 M)(1 M, 8.71 ml)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고 AcOEt로 세척하여 백색 고체로서 메틸 4-아미노-2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)부타노에이트(445.00 mg, 1.50 mmol, 100.00% 수율, CL)를 제공하였다. MS m/z:261[M+H]<sup>+</sup>.

[0145] DMF(5.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(157.90 mg, 673.97 umol), 메틸 4-아미노-2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)부타노에이트(200.00 mg, 673.97 umol, CL) 및 DIPEA(261.31 mg, 2.02 mmol, 353.12 μl)의 혼합물에 실온에서 HATU(305.12 mg, 808.76 μmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 수로 급냉시키고, 상기 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 수 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(NH, 헥산 중 50-100% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(110.00 mg, 230.82 μmol, 34.25% 수율)를 제공하였다. MS m/z:477[M+H]<sup>+</sup>.

[0146] 메틸 2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(110.00 mg, 230.82 umol), H<sub>2</sub>O(500.00 μl) 및 THF(2.00 ml)의 혼합물에 실온에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(29.06 mg, 692.45 μmol)를 가하였다. 실온에서 5h 동안 교반후에, 1N HCl(1.0 M, 692.45 uL)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-20% MeOH)에 의해 정제시켰다. 상기 잔사를 AcOEt로 세척하여 백색 고체로서 2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 78(76.00 mg, 164.31 umol, 71.19% 수율)을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 3H), 7.55 – 7.39 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 3.30 – 3.16 (m, 2H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.52-2.24 (m, 4H), 2.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 4H). MS m/z: 463[M+H]<sup>+</sup>.

[0147] 실시예 79의 합성 과정:

[0148] 5-브로모-2-메톡시-피리딘(8.00 g, 42.55 mmol), 4-디3급-부틸포스파닐-N,N-디메틸-아닐린; 팔라듐(2+) 디클로라이드(3.01 g, 4.26 mmol) 및 THF(150.00 ml)의 혼합물에 실온에서 Et<sub>2</sub>O(0.5 M, 100.37 ml) 중의 3급-부틸 아세테이트 클로로아연(1+)을 가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 60 °C로 가열하였다. 밤새 교반 후에, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(수정)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 증발에 의해 유기 용매 제거 후에, EtOAc로 추출을 수행하였다. 상기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(0-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 황색 오일을 제공하였다. 수득된 오일을 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(0-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 담황색 오일로서 3급-부틸 2-(6-메톡시-3-피리딜)아세테이트(5.86 g, 26.25 mmol, 61.68% 수율)를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.03 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0149] THF(50.00 ml) 중의 3급-부틸 2-(6-메톡시-3-피리딜)아세테이트(5.07 g, 22.72 mmol)의 용액을 -78 °C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아자니드 THF 용액(1.0 M, 24.99 ml)에 적가하였다. 상기 온도에서 2h 동안 교반후에, THF(10 ml) 중의 브로모아세토니트릴(5.45 g, 45.44 mmol, 3.16 ml)의 용액을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 밤새 교반후에, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(수성)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. EtOAc로 추출을 수행하였다. 상기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. THF(25 ml) 중의 상기 잔사의 용액을 0 °C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아자니드 THF 용액(1.0 M, 24.99 ml)에 가하였다. 1.5h 동안 교반 후에, THF(5 ml) 중의 브로모아세토니트릴(5.45 g, 45.44 mmol, 3.16 ml)의 용액을 상기 온도에서 상기 혼합물에 가하였다. 밤새 교반 후에, 수소화 나트륨(유중 60%)(1.36 g, 34.08 mmol, 60% 순도)을 0 °C에서 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 온도에서 5h 동안 교반 후에, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(수성)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. EtOAc로 추출을 수행하였다. 상기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카(0-30% EtOAc/헥산)상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 담황색 오일로서 3급-부틸 3-시아노-2-(6-메톡시-3-피리딜)프로파노에이트(980.00 mg, 3.74 mmol, 16.44% 수율)를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 16.9, 7.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.9, 7.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

[0150] MeOH(20.00 ml) 및 AcOH(5.00 ml) 중의 3급-부틸 3-시아노-2-(6-메톡시-3-피리딜)프로파노에이트(980.00 mg, 3.74 mmol)의 용액을 50 °C에서 50바 하에 H-Cube(라니 Ni)에 의해 수소화시켰다. 상기 카트리지에 밤새 통과 시킨 후에(1.0 ml/분), 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. MeOH(20 ml) 중의 상기 잔사의 용액에 PtO<sub>2</sub>(300.00 mg, 3.74 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 50 °C에서 H<sub>2</sub> 하에 교반하였다. 3h 동안 교반 후에, PtO<sub>2</sub>를 여과에 의해 제거하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카젤 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0%-100% EtOAc)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 3급-부틸 4-아미노-2-(6-메톡시-3-피리딜)부타노에이트(127.10 mg, 477.21 μmol, 12.77% 수율)를 제공하였다. MS *m/z*: 267[M+H]<sup>+</sup>.

[0151] 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(134.17 mg, 572.65 μmol), HATU(216.04 mg, 572.65 μmol) 및 DMF(4.00 ml)의 혼합물에 실온에서 DIPEA(215.86 mg, 1.67 mmol, 291.70 μl)를 가하였다. 2h 동안 교반 후에, DMF(4 ml) 중의 3급-부틸 4-아미노-2-(6-메톡시-3-피리딜)부타노에이트(127.10 mg, 477.21 μmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 밤새 교반 후에, 상기 반응 혼합물에 수를 가하였다. EtOAc로 추출을 수행하였다. 상기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 3급-부틸 2-(6-메톡시-3-피리딜)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트를 제공하였다. MS *m/z*: 483[M+H]<sup>+</sup>.

[0152] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.00 ml) 중의 3급-부틸 2-(6-메톡시-3-피리딜)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(230.31 mg, 477.21 μmol)의 용액에 실온에서 TFA(54.41 mg, 477.21 μmol, 1.00 ml)를 가하였다. 1h 동안 교반 후에, 상기 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(0-100% MeOH/EtOAc)에 의해 정제시켜 무색 오일을 제공하였다. 상기 수득된 오일을 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/EtOAc)에 의해 정제시켜 백색 고체를 제공하였다. 상기 수득된 고체를 50% EtOAc/헥산으로 세척하여 백색 고체로서 2-(6-메톡시-3-피리딜)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 79(47.60 mg, 111.60 μmol, 23.39% 수율)를 제공하였다. MS *m/z*: 427[M+H]<sup>+</sup>.

[0153] 실시예 80의 합성 과정:

[0154] 5-브로모-2-메톡시-피리딘(9.75 g, 38.99 mmol), 4-디3급-부틸포스파닐-N,N-디메틸-아닐린 팔라듐(2+); 디클로라이드(2.76 g, 3.90 mmol) 및 THF(250.00 ml)의 혼합물에 실온에서 Et<sub>2</sub>O(0.5M, 93.58 ml) 중의 3급-부틸 아세테이트 클로로아연(1+)을 가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 60 °C로 가열하였다. 밤새 교반 후에, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(수성)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상

에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(NH, 헥산 중 0-20% AcOEt; SI, 헥산 중 0-20% AcOEt)에 의해 정제시켜 담황색 오일로서 3급-부틸 2-(6-메톡시-3-피리딜)아세테이트(7.57 g, 26.53 mmol, 68.04% 수율)를 제공하였다. MS m/z:286[M+H]<sup>+</sup>.

[0155] THF(100.00 ml) 중의 3급-부틸 2-(6-메톡시-3-피리딜)아세테이트(7.00 g, 24.53 mmol)의 용액에 빙욕상에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아자니드(1.0 M, 24.53 ml)를 가하였다. 상기 혼합물을 빙욕상에서 10분간 교반하였다. 상기 혼합물에, 브로모아세토니트릴(2.94 g, 24.53 mmol, 1.71 ml)을 빙욕상에서 적가하고 상기 혼합물을 빙욕상에서 1h 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 리튬 비스(트리메틸실릴)아자니드(1.0 M, 24.53 ml)를 빙욕상에서 가하고 상기 혼합물을 빙욕상에서 10분간 교반하였다. 상기 반응이 완료되지 않았으며, 따라서 추가 분취량의 브로모아세토니트릴(5.88 g, 49.06 mmol, 3.42 ml)을 빙욕상에서 적가하였다. 상기 혼합물을 빙욕상에서 1h 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, 헥산 중 0-50% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 3급-부틸 3-시아노-2-(6-페녹시-3-피리딜)프로파노에이트(1.45 g, 4.47 mmol, 18.22% 수율)를 제공하였다. MS m/z:325[M+H]<sup>+</sup>.

[0156] MeOH(20.00 ml) 중의 상기 잔사의 용액에 PtO<sub>2</sub>(300.00 mg, 4.47 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 H<sub>2</sub> 하에 교반하였다. PtO<sub>2</sub>를 여과에 의해 제거하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카젤 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0%-100% EtOAc)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 3급-부틸 4-아미노-2-(6-페녹시-3-피리딜)부타노에이트(200.00 mg, 609.01 umol, 13.62% 수율)를 제공하였다. MS m/z:329[M+H]<sup>+</sup>.

[0157] DMF(3.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(171.22 mg, 730.81 umol), 3급-부틸 4-아미노-2-(6-페녹시-3-피리딜)부타노에이트(200.00 mg, 609.01 umol)의 용액에 실온에서 HATU(275.71 mg, 730.81 umol) 및 DIPEA(94.45 mg, 730.81 umol, 127.64 uL)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 수로 급냉시키고 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 수 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(NH, 헥산 중 50-100% AcOEt)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 3급-부틸 2-(6-페녹시-3-피리딜)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(166.00 mg, 304.77 umol, 50.04%)를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.06 – 7.98 (m, 1H),

7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.04 – 6.93 (m, 2H), 6.27 – 6.15 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 3H), 1.59 – 1.41 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

[0158] CH<sub>2</sub>C12(2.00 ml) 중의 3급-부틸 2-(6-페녹시-3-피리딜)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(166.00 mg, 304.77 umol)의 용액에 실온에서 TFA(34.75 mg, 304.77 umol, 1.00 ml)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SI, CH<sub>2</sub>C12 중의 0-30% MeOH)에 의해 정제시켰다. 상기 잔사에, Et<sub>2</sub>O(0.5 ml) 중의 CH<sub>2</sub>C12 및 2M HCl을 가하고 상기 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 잔사를 AcOEt로 세척하여 담황색 고체로서 2-(6-페녹시-3-피리딜)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 80(111.00 mg, 211.41 μmol, 69.37% 수율, CL)를 제공하였다. MS m/z:489[M+H]<sup>+</sup>.

[0159] 실시예 81의 합성 과정:

[0160] 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(300.00 mg, 860.98 umol), 5-브로모-2-클로로피리미딘(199.85 mg, 1.03 mmol), DIEA(222.55 mg, 1.72 mmol, 300.74 uL) 및 3급-BuOH(6.00 ml)의 용액에 100 °C로 가열하였다. 3일 교반 후에, 상기 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(30-100% EtOAc/헥산, 이어서 0-10% MeOH/EtOAc)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-[(5-브로모피리미딘-2-일)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(199.70 mg, 395.12 umol, 45.89% 수율)를 제공하였다. MS

m/z:506,508[M+H]<sup>+</sup>.

[0161] 메틸 2-[(5-브로모피리미딘-2-일)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(199.70 mg, 395.12 umol), 페닐보론산(72.27 mg, 592.68 umol), 나트륨 카보네이트(125.64 mg, 1.19 mmol), 팔라듐 트리페닐포스판(45.66 mg, 39.51 umol) 및 DME(5.00 ml)의 혼합물을 극초단파 조사하에서 150 °C로 가열하였다. 1h 동안 교반 후에, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 EtOAc로 세척하였다. 상기 여액을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(1-100% EtOAc/헥산, 이어서 EtOAc 중의 0-20% MeOH)에 의해 정제시켜 무색 오일로서 메틸 2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(74.50 mg, 148.23 umol, 37.51% 수율)를 제공하였다. MS m/z:503[M+H]<sup>+</sup>.

[0162] 메틸 2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(74.50 mg, 148.23 umol), THF(3.00 ml), MeOH(3.00 ml) 및 H<sub>2</sub>O(1.00 ml)의 혼합물에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(12.44 mg, 296.46 umol)를 가하였다. 밤새 교반 후에, 1N HCl(1.0M, 296.46 μl)을 상기 반응 혼합물에 가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 0-50% MeOH)에 의해 정제시켜 무색 오일을 제공하였다. 상기 수득된 오일을 50% EtOAc/헥산으로부터 침전시켜 회색 고체로서 2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 81(15.60 mg, 31.93 umol, 21.54% 수율)을 제공하였다. MS m/z:489[M+H]<sup>+</sup>.

[0163] 실시예 82 및 실시예 83의 합성 과정:

[0164] DMF(20.00 ml) 중의 5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(488.36 mg, 1.78 mmol), 메틸 4-아미노-2-(벤질옥시카보닐아미노)부타노에이트(710.99 mg, 2.67 mmol) 및 HATU(1.01 g, 2.67 g)의 용액에 트리에틸아민(540.35 mg, 5.34 mmol, 740.21 uL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기층을 염수(x2)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH 실리카젤(헥산:EtOAc = 80:20 내지 0:100)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 혼합물을 제공하였다. 상기 고체 화합물을 NH 실리카젤(헥산:EtOAc = 80:20 내지 10:90)에 의해 정제시켜 혼합물로서 메틸 2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(928.00 mg, 1.78 mmol, 99.75% 수율)를 제공하였다. 상기 생성물을 추가로 정제하지 않았다. MS m/z:523[M+H]<sup>+</sup>.

[0165] THF(4.00 ml) 및 수(1.00 ml) 중의 메틸 2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(133.00 mg, 254.48 umol)의 용액에 0 °C에서 LiOH(H<sub>2</sub>O)(35.00 mg, 834.69 umol)를 가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카젤(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 50:50)에 의해 정제시켜 혼합물을 제공하였다. 상기 혼합물을 실리카젤(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 80:20)에 의해 정제시켜 백색 고체를 제공하였다. 상기 고체를 MeOH-헥산으로부터 재결정화시켜 백색 고체로서 2-(벤질옥시카보닐-아미노)-4-[5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일-아미노]부탄산, 실시예 82(20.90 mg, 41.09 umol, 16.15% 수율)를 제공하였다. MS m/z:509[M+H]<sup>+</sup>.

[0166] MeOH(35.00 ml) 중의 메틸 2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(790.00 mg, 1.51 mmol)의 용액에 활성화된 목탄상 팔라듐(10%)(79.00 mg)을 실온에서 N<sub>2</sub> 하에 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 하에 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH-실리카젤(EtOAc:MeOH = 100:0 내지 80:20)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 메틸 2-아미노-4-[5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(384.90 mg, 990.73 umol, 65.61% 수율)를 제공하였다. MS m/z:389[M+H]<sup>+</sup>.

[0167] THF(6.00 ml) 중의 메틸 2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(210.00 mg, 602.69 umol) 및 트리에틸아민(182.96 mg, 1.81 mmol, 250.63 uL)의 용액에 실온에서 2-클로로벤즈옥사졸(185.11 mg, 1.21 mmol, 137.63 uL)을 가하였다. 상기 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 급냉시키고 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 분리시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상

에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 NH-실리카젤(헥산:EtOAc = 80:20 내지 0:100)에 의해 정제시켜 담황색 오일로서 메틸 2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트를 제공하였다. 상기 생성물을 추가로 정제하지 않았다. MS m/z:466[M+H]<sup>+</sup>.

- [0168] THF(5.00 ml) 및 수(1.00 ml) 중의 메틸 2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(247.20 mg, 488.91 umol)의 용액에 0 °C에서 LiOH(H<sub>2</sub>O)(72.60 mg, 1.73 umol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 1N HCl로 급냉시키고, MeOH로 희석하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카젤(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 50:50)에 의해 정제시켜 혼합물 생성물을 제공하였다. 상기 혼합물을 실리카젤(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 80:20)에 의해 정제시켜 혼합물 생성물을 제공하였다. 잔사를 MeOH-EtOAc로부터 재결정화시켜 백색 고체를 제공하였다. 상기 고체를 MeOH로부터 재결정화시켜 백색 고체로서 2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(3-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산, 실시예 83(38.50 mg, 78.32 umol, 16.02% 수율)를 제공하였다. MS m/z:492[M+H]<sup>+</sup>.
- [0169] 실시예 84의 합성 과정은 5-브로모-2-메톡시피리딘 대신에 3-브로모퀴놀린을 사용함을 제외하고 실시예 79의 경우와 동일하여 2-(퀴놀린-3-일)-4-(5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄아미도)부탄산을 제공하였다.
- [0170] 실시예 85의 합성 과정은 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 대신에 메틸 (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(실시예 6)를 사용함을 제외하고, 하기 실시예 87의 경우와 동일하여 (R)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄아미도]부탄산을 제공하였다.
- [0171] 실시예 86의 합성 과정은 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트 대신에 메틸 (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(실시예 6)를 사용함을 제외하고, 하기 실시예 88의 경우와 동일하여 (R)-2-(벤조[d]티아졸-2-카복시아미도)-4-(5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄아미도)부탄산을 제공하였다.
- [0172] 실시예 87의 합성 과정
- [0173] 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(실시예 2)(500.00 mg, 1.04 mmol)를 MeOH(5.00 ml)에 용해시켰다. Pd(OH)<sub>2</sub>(29.21 mg, 104.00 umol, 50% 순도)를 가하고 상기 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub>(15 psi)하에 10h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 진공하에서 농축시켜 무색 오일로서 메틸 (2S)-2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(280.00 mg)를 제공하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [0174] 0 °C에서 DMF(3.00 ml) 중의 메틸 (2S)-2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(280.00 mg, 803.58 umol)의 용액에 DIPEA(415.42 mg, 3.21 mmol, 561.38 uL, 4.00 eq)에 이어서 2-클로로-1,3-벤즈옥사졸(148.09 mg, 964.30 umol, 109.70 uL, 1.20 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온하고 20h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 수(15 ml)로 급냉시키고 EtOAc(15 ml x 3)로 추출하고, 합한 유기상을 염수(5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켜 황색 오일로서 메틸 (2S)-2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(500.00 mg)를 제공하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS m/z:466[M+H]<sup>+</sup>.
- [0175] THF(5.00 ml) 중의 메틸 (2S)-2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(480.00 mg, 1.03 mmol, 1.00 당량)의 용액에 25 °C에서 LiOH·H<sub>2</sub>O(216.09 mg, 5.15 mmol, 5.00 당량)를 가하고, 이어서 상기 혼합물을 25 °C에서 2h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 수(10 ml)로 급냉시키고 이어서 EtOAc(10 ml)로 3회 추출하였다. 수성상을 1N HCl에 의해 pH=7로 산성화시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(10/1, 10 ml)로 5회 추출하였다. 합한 유기상을 염수(5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조

시키고 진공하에서 농축시켰다. 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 ml) 중에서 습성화시켜 백색 고체로서 (2S)-2-(1,3-벤즈옥사졸-2-일아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 87(138.00 mg, 305.63 umol, 29.67% 수율)을 제공하였다. MS m/z:452[M+H]<sup>+</sup>.

[0176] 실시예 88의 합성 과정

[0177] DMF(4.00 ml) 중의 메틸 (2S)-2-아미노-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(300.00 mg, 860.98 umol) 및 1,3-벤조티아졸-2-카복실산(185.15 mg, 1.03 mmol)의 용액에 HATU(654.74 mg, 1.72 mmol) 및 DIPEA(333.82 mg, 2.58 mmol, 451.11 uL)를 25 °C에서 가하고 상기 혼합물을 5h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 수(10 ml)로 급냉시키고, 이어서 EtOAc(10 ml)로 3회 추출하고, 합한 유기상을 염수(5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 조 물질을 컬럼(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:1 내지 25:1)에 의해 정제시켜 황색 오일로서 메틸 (2S)-2-(1,3-벤조티아졸-2-카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(500.00 mg)를 제공하였다. MS m/z:510[M+H]<sup>+</sup>.

[0178] THF(5.00 ml) 및 H<sub>2</sub>O(1.00 ml) 중의 메틸 (2S)-2-(1,3-벤조티아졸-2-카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(500.00 mg, 981.12 umol, 1.00 당량)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O(205.84 mg, 4.91 mmol, 5.00 당량)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 2h 동안 교반하고, 수(10 ml)로 급냉시키고 EtOAc(10 ml x 3)로 추출하였다. 수성상을 1N HCl에 의해 pH=7로 산성화시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(10/1, 10 ml x 5)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비-TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 (2S)-2-(1,3-벤조티아졸-2-카보닐아미노)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 88(94.00 mg, 189.67 umol, 19.33% 수율)을 제공하였다.

1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.39 (1H, brs), 8.60 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.28 – 7.29 (1H, m), 6.32 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.48-4.52 (1H, m), 3.78-3.80 (1H, m), 3.52-3.55 (2H, m), 3.39-3.42 (1H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 2.74-2.75 (2H, m), 2.50-2.53 (1H, m), 2.33-2.35 (2H, m), 2.16-2.18 (2H, m), 1.96-1.94 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 2H). 1H not found. MS m/z: 496[M+H]<sup>+</sup>.

[0179] 실시예 89 내지 90의 합성 과정

[0180] 프로필포스폰산 안하이드라이드 T3P(1.67 g, 2.63 mmol, 1.56 ml, 50% 순도)를 0 °C에서 EtOAc(10.00 ml) 중의 3급-부틸 4-아미노-2-(3-퀴놀릴)부타노에이트(500.00 mg, 1.75 mmol), 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(492.01 mg, 2.10 mmol) 5-아미노-2-(퀴놀린-3-일)카복실산 t-부틸 에스테르 및 DIPEA(452.34 mg, 3.50 mmol, 611.27 uL)의 용액에 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 2h 동안 교반하였다. 잔사를 수(20 ml)에 붓고 수성상을 에틸 아세테이트(10 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10 ml x 3)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(예비-HPLC(컬럼: OD(250 mm x 30 mm, 10 μm))에 의해 2개의 광학 이성질체(S 또는 R)로 분리시켜 황색 오일로서 3급-부틸 (S 또는 R)-2-(3-퀴놀릴)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(150.00 mg, 298.42 umol)(피크 1)(MS m/z:503[M+H]<sup>+</sup>) 및 황색 오일로서 3급-부틸 (S 또는 R)-2-(3-퀴놀릴)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(150.00 mg, 298.42 umol)(피크 2)를 제공하였다.

[0181] TFA(68.05 mg, 596.84 umol, 44.19 uL)를 25 °C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.00 ml) 중의 3급-부틸 (S 또는 R)-2-(3-퀴놀릴)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(100.00 mg, 198.95 umol)(피크 1)의 용액에 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 2h 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔사를 수(20 ml)에 부었다. pH를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>의 점진적인 첨가에 의해 7로 조절하였다. 수성상을

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 황색 고체로서 2-(3-퀴놀릴)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(68.80 mg, 144.18 umol, 72.47% 수율)을 제공하였다. MS m/z:447[M+H]<sup>+</sup>.

- [0182] 실시예 90의 합성 과정은 실시예 89의 경우와 동일하였다.
- [0183] 실시예 91 (R)-2-((5-페닐피리미딘-2-일)아미노)-4-(5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타아미노)부탄산의 합성 과정은 메틸 (2R)-2-아미노-4-(3급-부톡시카보닐아미노)부타노에이트로 출발합을 제외하고, 실시예 92의 경우와 동일하였다.
- [0184] 실시예 92의 합성 과정
- [0185] t-BuOH(3.60 ml) 중의 메틸 (2S)-2-아미노-4-(3급-부톡시카보닐아미노)부타노에이트(590.00 mg, 2.20 mmol, HCl), 5-브로모-2-클로로-피리미딘(425.55 mg, 2.20 mmol) 및 DIPEA(568.66 mg, 4.40 mmol, 768.46 uL)의 용액을 120 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 48h 동안 교반하였다. 상기 반응물을 진공하에서 농축시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, PE/ETOAc = 5/1 내지 2:1)에 의해 정제시켜 황색 오일로서 메틸 (2S)-2-[(5-브로모피리미딘-2-일)아미노]-4-(3급-부톡시카보닐아미노)부타노에이트(800.00 mg, 2.06 mmol, 93.42% 수율)를 제공하였다. MS m/z:388,390[M+H]<sup>+</sup>.
- [0186] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(75.37 mg, 103.00 umol)를 디옥산(40.00 ml) 및 H<sub>2</sub>O(8.00 ml) 중의 메틸 (2S)-2-[(5-브로모피리미딘-2-일)아미노]-4-(3급-부톡시카보닐아미노)부타노에이트(800.00 mg, 2.06 mmol), 페닐보론산(301 mg, 2.47 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(655.02 mg, 6.18 mmol)의 용액에 가하였다. 이어서 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 3회 탈기시켰다. 상기 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에서 12h 동안 90 °C로 가열하였다. 상기 반응물을 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 2/1 내지 0/1)에 의해 정제시켜 황색 고체로서 (2S)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]부탄산(1.00 g, 1.13 mmol, 54.80% 수율)을 제공하였다. MS m/z:373[M+H]<sup>+</sup>.
- [0187] MeOH(15.00 ml) 중의 (2S)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]부탄산(900.00 mg, 2.42 mmol)의 용액에 0 °C에서 TMSCHN<sub>2</sub>(2M, 3.63 ml, 3.00 eq)를 가하고 상기 반응물을 0 °C에서 10분간 교반하였다. 상기 반응물을 수성 HCl(1 M)로 pH=5로 산성화하고 EtOAc(40 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50 ml x 2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, PE/ETOAc = 10/1 내지 2:1)에 의해 정제시켜 황색 오일로서 메틸 (2S)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]부타노에이트(540.00 mg, 1.15 mmol, 47.61% 수율)를 제공하였다. MS m/z:387[M+H]<sup>+</sup>.
- [0188] MeOH(2.00 ml) 중의 메틸 (2S)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]부타노에이트(600.00 mg, 1.55 mmol, 1.00 당량)의 용액에 25 °C에서 HCl/MeOH(4 M, 10.00 ml, 25.81 eq)를 가하고, 상기 반응물을 25 °C에서 1h 동안 교반하였다. 상기 반응물을 진공하에서 농축시켜 황색 오일로서 메틸 (2S)-4-아미노-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]부타노에이트(600.00 mg, 1.53 mmol, 98.71% 수율, 2HCl)를 제공하였다.
- [0189] DMF(10.00 ml) 중의 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(200.00 mg, 853.64 umol)의 용액에 HATU(486.87 mg, 1.28 mmol), DIPEA(441.30 mg, 3.41 mmol, 596.35 uL) 및 메틸 (2S)-4-아미노-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]부타노에이트(306.67 mg, 853.64 umol, 1.00 eq, 2HCl)를 0 °C에서 가하고, 상기 반응물을 0 °C에서 1h 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(50 ml)로 급냉시키고, 염수(30 ml x 4)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1 내지 20:1)에 의해 정제시켜 황색 오일로서 메틸 (2S)-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]-4-[(5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노)부타노에이트(400.00 mg, 639.96 umol, 74.97% 수율)를 제공하였다. MS m/z:503[M+H]<sup>+</sup>.
- [0190] THF(8.00 ml) 및 H<sub>2</sub>O(2.00 ml) 중의 메틸 (2S)-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부타노에이트(350.00 mg, 696.36 umol)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O(87.66 mg,

2.09 mmol)를 가하고, 상기 반응물을 25 °C에서 2h 동안 교반하였다. 상기 반응물을 H<sub>2</sub>O(5 ml)로 급냉시키고 EtOAc(10 ml x 2)로 추출하였다. 수성상을 수성 HCl(1 M)에 의해 pH=6으로 산성화시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20 ml x 2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 MeCN(5 ml x 2)으로부터 재결정화에 의해 정제시켰다. 이어서 잔사를 예비-TLC(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 (2S)-2-[(5-페닐피리미딘-2-일)아미노]-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산 실시예 92(50.00 mg, 101.79 umol)을 제공하였다. MS m/z:489[M+H]<sup>+</sup>.

[0191] 실시예 93 및 94의 합성 과정

[0192] 2-(3-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노)부탄산(93 mg)을 예비-HPLC(컬럼: AD(250 mm x 30 mm, 10 um))에 의해 2개의 광학 이성질체(S 또는 R)로 분리시켰다. 상기 HPLC에 의해 수득된 분획의 pH를 0.5M HCl을 점진적으로 가하여 5로 조절하였다. 상기 pH를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>를 점진적으로 가하여 7로 조절하였다. 상기 혼합물을 20 ml x 2(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:이소프로판올 = 5:1)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고 동결건조시켜 백색 고체로서 (S 또는 R)-2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(50.10 mg, 107.63 umol). MS m/z:463[M+H]<sup>+</sup> 및 백색 고체로서 (S 또는 R)-2-(3-페닐-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노일아미노]부탄산(39.60 mg, 84.82 umol). MS m/z:463[M+H]<sup>+</sup>을 제공하였다.

[0193] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>이 플루오로인 화합물을 상응하는 플루오르화된 5-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄산(이는 당해 분야에 주지된 방법에 의해 수득될 수 있다(예를 들어 문헌[Bunnelle et al., J. Org. Chem., 1990, 55 (2), :768-770]; 및 문헌[Rozen et al., J Org. Chem. 2001, 66 (22):7464-8]을 참조하시오))으로부터 상술한 바와 같이 제조할 수 있다.

[0194] αVβ3를 발현하는 HEK-293 세포. HEK-293 세포를, pEF1/V5-His A 벡터를 사용하여 αV에 대한 cDNA로 및 벡터 pcDNA3.1을 사용하여 β3에 대한 cDNA로 리포펙타민 2000(인비트로젠 #11668030)을 사용하여 형질감염시켰다. αVβ3를 발현하는 세포를 쥐 단클론 항체(mAb) LM609 및 7E3과의 반응에 의해 식별하고, 안정한 세포주를 LM609를 사용하는 반복 분류에 의해 확립시켰다. 세포는 mAb 10E5와의 음성 반응에 의해 판단된 바와 같이 α IIbβ3는 발현하지 않는 것으로 밝혀졌다. 분석을 위한 HEK-293-αVβ3 세포를 자동 세포 카운터(ADVIA 120)에서 카운트하고 각각의 분석에 적합한 값으로 조절한다.

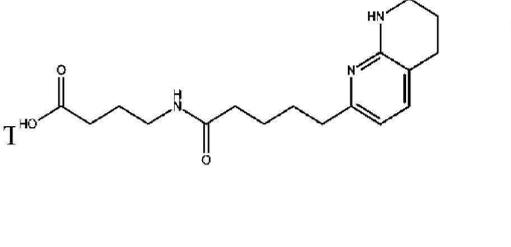
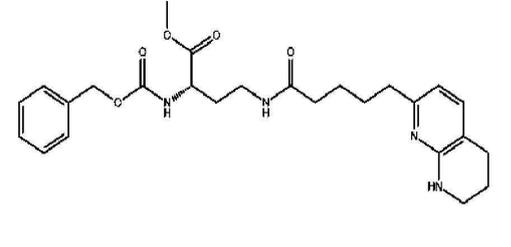
[0195] 피브리노겐 분석을 위한 αVβ3 세포 부착. 폴리스티렌 96-웰 미세정적 플레이트(코스타(Costar), 3590)를 37 °C에서 1시간 동안 0.15 M NaCl, 0.01 M 트리스/HCL, pH 7.4 중의 정제된 피브리노겐(엔자임 리써치 레보라토리즈(Enzyme Research Laboratories)) 3.5 μg/ml로 예비코팅한다. 이어서 상기 웰을 세척하고 실온에서 1시간 동안 또는 4 °C에서 밤새 HEPES-완충된 변형된 타이로드의 용액(HBMT; 0.128 M NaCl, 10 mM HEPES, 12 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.4 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2.7 mM KCl, 0.35% 소 혈청 알부민(피셔(Fisher)), 0.1% 글루코스, pH 7.4)과 배양한다. 웰들을 1 mM Mg<sup>2+</sup> 및 2 mM Ca<sup>2+</sup>를 함유하는 HBMT로 세척하고 이어서 실온에서 20분간 시험하고자 하는 화합물로 전처리된 HEK-293-αVβ3 세포 50 μl를 3,000 세포/μl의 농도로 각 웰에 가한다. 30 내지 32분 후에 상기 웰들을 Ca<sup>2+</sup> 및 Mg<sup>2+</sup>를 함유하는 HBMT로 3회 세척하고 이어서 부착 세포를 용해시키고 방출되는 산 포스파타제 활성을: 1. 0.1 M Na 시트레이트, pH 5.6, 0.1% 트리톤 X-100 중의 포스파타제 기질(시그마 EC 224-246-5)을 2 mg/ml로 실온에서 1시간 동안 가하고; 2. 50 μl의 2 M NaOH를 가하여 상기 반응을 정지시키고; 3. 상기 샘플을 405 nm에서 분광광도계에서 분석함으로써 측정한다. 각각의 분석에서, 10 mM EDTA를 양성 대조용으로서 사용하고 처리되지 않은 세포를 음성 대조용으로서 사용한다. IC<sub>50</sub>은 상기 HEK-293-αVβ3 세포의 부착을, 처리되지 않은 세포에 의한 결과를 100%로 간주하고 EDTA 존재하에서의 결과를 0%로 간주할 때, 50%까지 감소시키는 시험 화합물의 용량이다. 일부의 경우에 1회 초과 IC<sub>50</sub> 측정이 수행되었으며, 이 경우 별도 측정의 결과들을 기록한다. IC<sub>50</sub>이 표에 있는 모든 화합물에 대해 측정되지는 않았으며; 이들 시험 화합물 중 일부의 경우 특정한 용량에서의 억제를 기록한다. 일부의 경우에, 상기 시험 화합물은 10 mM EDTA보다 더 큰 감소를 생성시켰으며, 이를 음수로서 나타낸다.

[0196] AP5 결합 분석. HEK-293-αVβ3 세포를 0.05% 트립신 0.5 mM EDTA를 사용하여 수확하고, HBMT로 1회

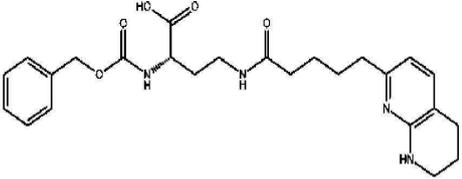
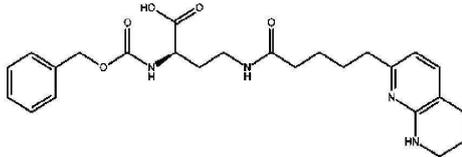
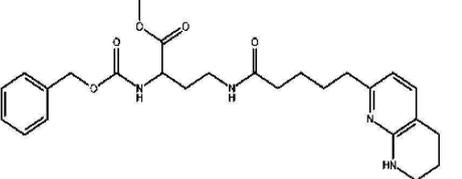
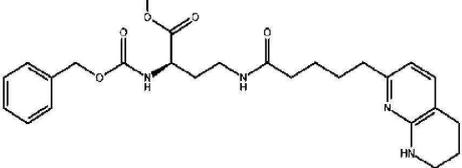
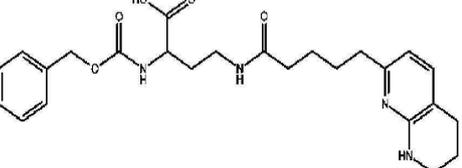
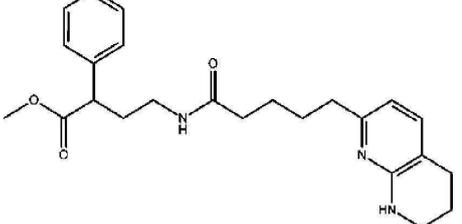
세척하고, 1 mM Mg<sup>2+</sup> 및 2 mM Ca<sup>2+</sup>를 함유하는 HBMT에 재현탁시킨다. 상기 세포를 카운트하고 샘플당 0.5 x 10<sup>6</sup> 세포로 조절한다. 시험하고자 하는 화합물 및 형광 표지된 mAb AP5(알렉사(Alexa) 488 또는 알렉사 674; 10 μg/ml)를 가지고 37 °C에서 30분간 배양한다. 이어서 상기 세포를 세척하고 이를 상기 AP5 형광단의 검출에 적합한 파장에서 유식 세포측정(BD FACSCalibur)에 의해 분석한다. 각각의 분석에서, 실렌지티드(1 μM) 및 10 mM EDTA를 양성 대조용으로서 포함시키고 처리되지 않은 세포를 음성 대조용으로서 사용한다. 실렌지티드에 의해 유도된 AP5 발현의 50%의 발현을 유도하는데 필요한 시험 화합물의 농도를 계산하고 EC<sub>50</sub>으로서 정의한다. 상기 실렌지티드에 대한 EC<sub>50</sub>을 EDTA에 의해 유도된 발현을 기준으로 측정하였다. 1 μM 실렌지티드에 의해 유도된 AP5 발현은 10 mM EDTA에 의한 값의 대략 2배였다(17개 실험의 평균±SD; 대조용 7.6±2.2, EDTA 21.8±5.9, 실렌지티드 42.5±8.0 임의의 형광 단위). 심지어 최고 농도의 시험 화합물(10 μM)이 상기 AP5 에피토프의 50% 노출을 유도하지 않은 경우에도, 그 결과를 >10 μM로서 기록하며 상기 최고 농도에서 유도된 실제 발현은 괄호안에 기록한다, 예를 들어 (19%@10 μM).

[0197] 상기 선별의 시험 결과들을 표 1에 나타내며, 여기에서 IC<sub>50</sub>은 μM로 제공된다:

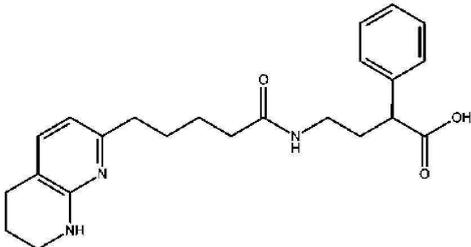
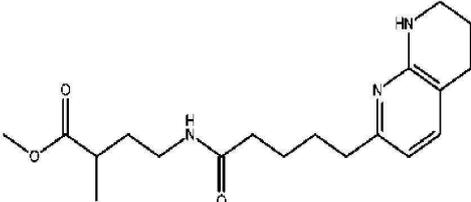
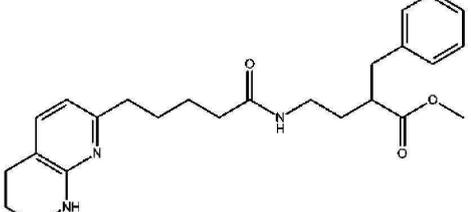
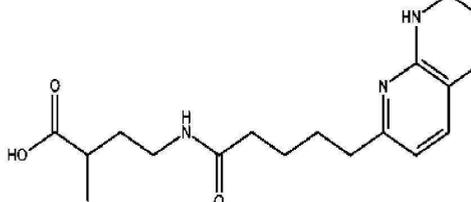
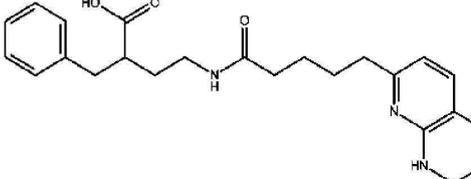
표 1

실시예	구조	IC50	EC50
1		1.35	>100
2		0.286, 1.68	>10 (19%@10μM)

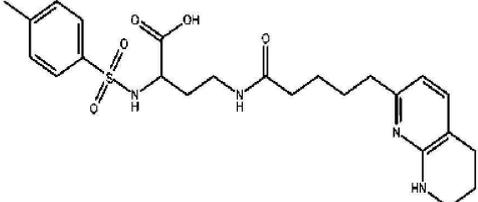
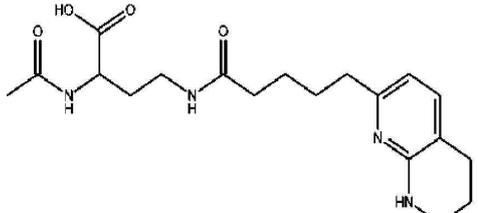
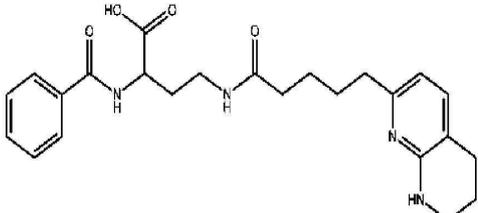
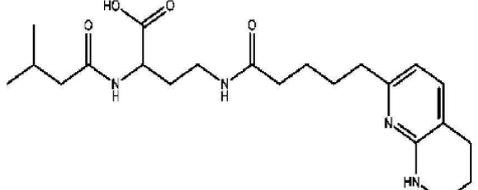
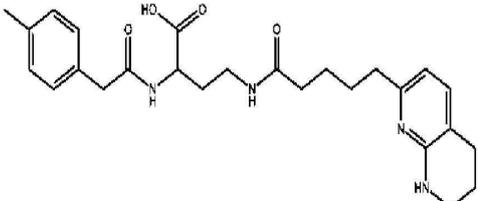
[0198]

실시예	구 조	IC50	EC50
3		0.146, 0.484, 0.699, 0.362, 0.324, 0.344	>10 (16%, 23%, 24%@10μM)
4		0.225,0.773, 0.952,0.537, 0.612, 0.683	>10 (5%, 8%, 5%@10μM)
5		2.45	>10 (23%@10μM)
6		> 10.0	N.D.
7		0.407, 0.57, 0.337, 0.428	>10 (15%@10μM)
8		> 10.0	N.D.

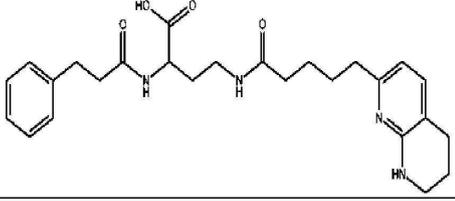
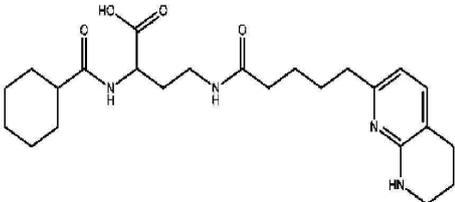
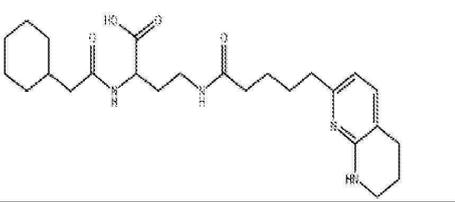
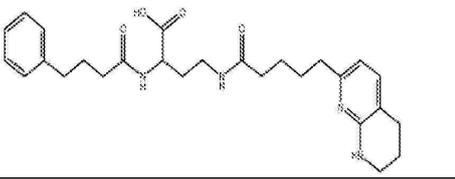
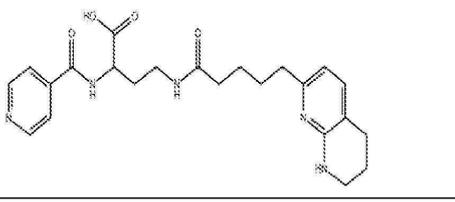
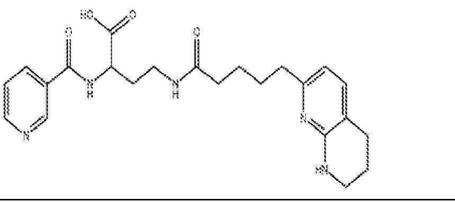
[0199]

실시예	구 조	IC50	EC50
9		3.72, 1.77	>10 (11%@10 $\mu$ M)
10		> 10.0	N.D.
11		> 10.0	N.D.
12		> 10.0	N.D.
13		> 10.0	N.D.

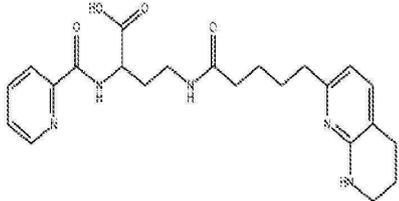
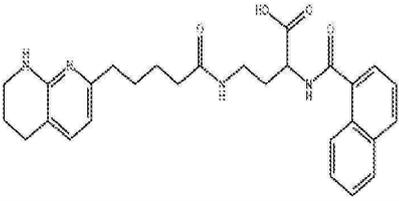
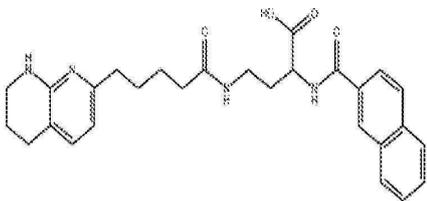
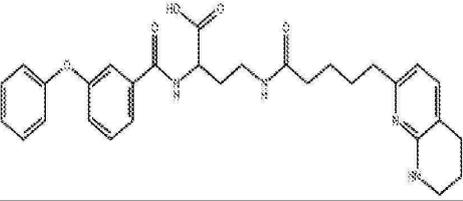
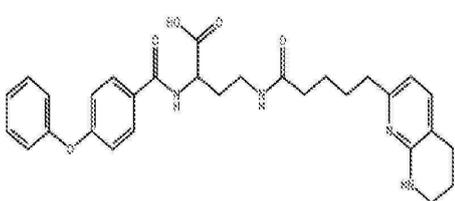
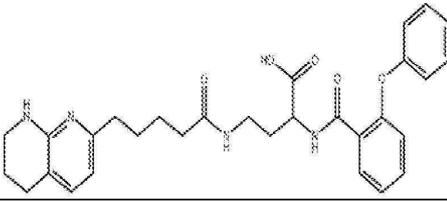
[0200]

실시예	구 조	IC50	EC50
14		6.3	>10 (7%@10μM)
15		1 (-45%) - 10 (92%)	
16		1 (26%) - 10 (95%)	
17		1 (-22%) - 10 (90%)	
18		1 (-29%) - 10 (92%)	

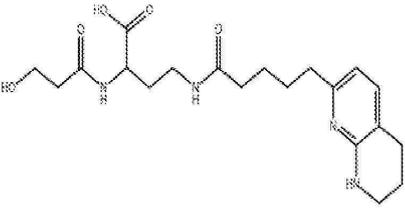
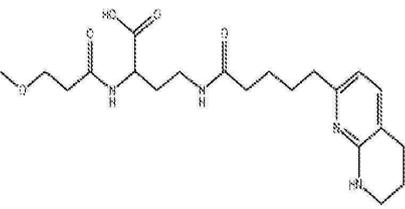
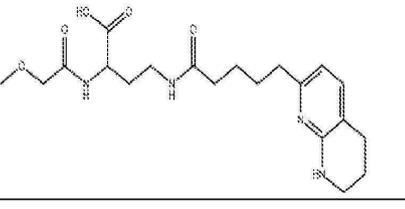
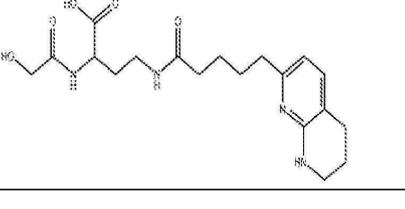
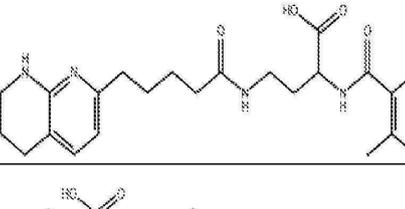
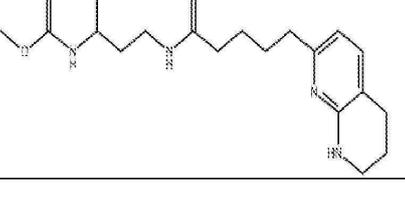
[0201]

실시예	구 조	IC50	EC50
19		1 (-15%) - 10 (96%)	
20		1 (-12%) - 10 (99%)	
21		1 (-37%) - 10 (96%)	
22		1 (-25%) - 10 (98%)	
23		1 (29%) - 10 (99%)	
24		1 (22%) - 10 (97%)	

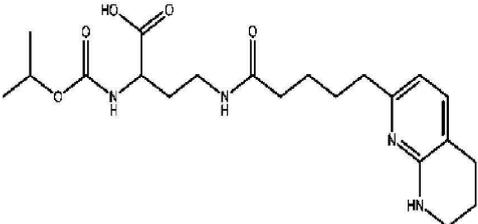
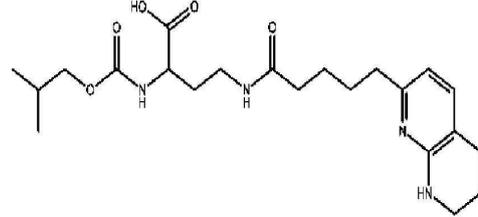
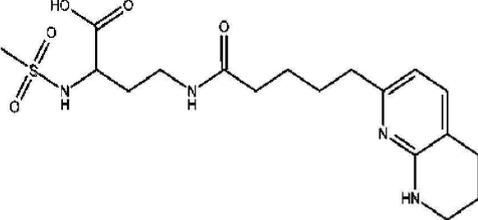
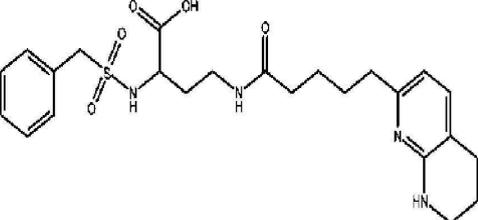
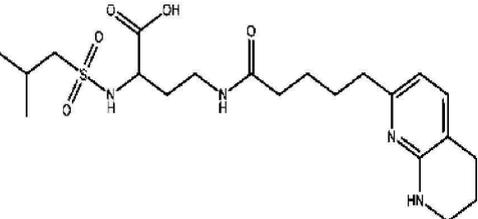
[0202]

실시예	구조	IC50	EC50
25		<0.10	>10 (16%@10μM)
26		1 (37%) - 10 (101%)	
27		1 (35%) - 10 (101%)	
28		1 (-6%) - 10 (98%)	
29		1 (-63%) - 10 (96%)	
30		1 (-41%) - 10 (92%)	

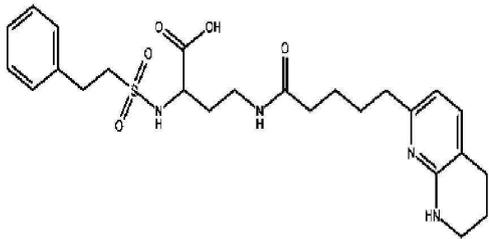
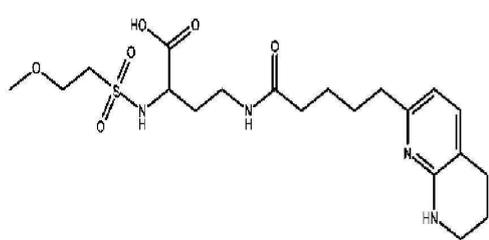
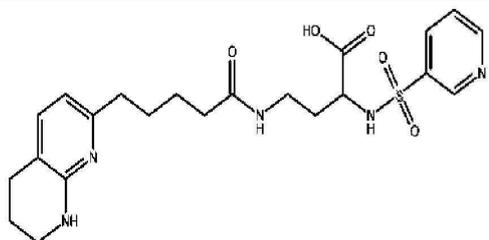
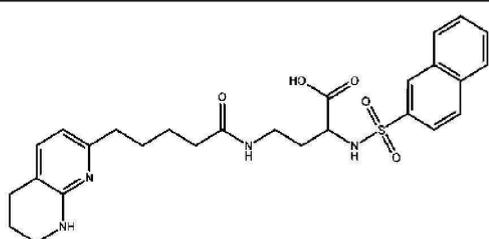
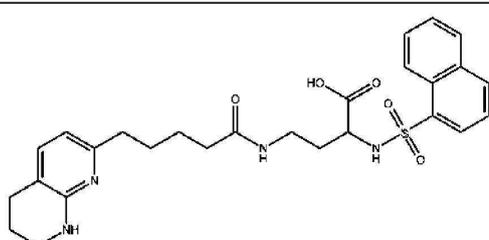
[0203]

실시예	구 조	IC50	EC50
31		1 (-17%) - 10 (68%)	
32		1 (14%) - 10 (88%)	
33		1 (18%) - 10 (100%)	
34		<0.10	>10 (32%@10μM)
35		1 (39%) - 10 (66%)	
36		<0.10	>10 (12%@10μM)

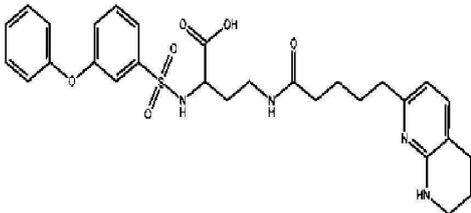
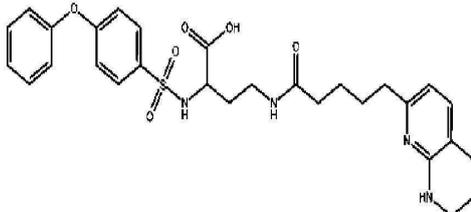
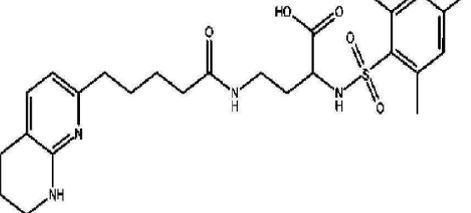
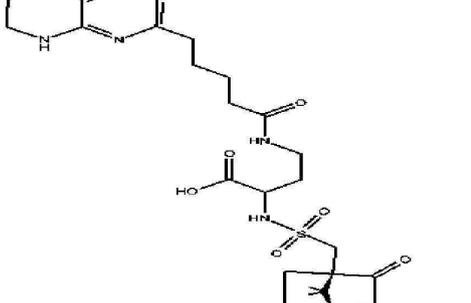
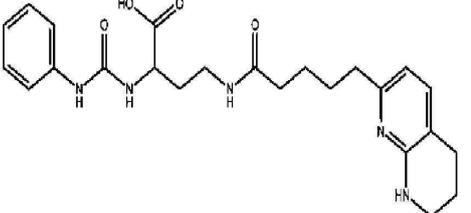
[0204]

실시예	구조	IC50	EC50
37		1 (48%) - 10 (99%)	
38		0.343 0.416	>10 (20%, 14%, 19% @ 10 μM)
39		1 (-13%) - 10 (73%)	
40		1 (1%) - 10 (77%)	
41		1 (9%) - 10 (98%)	

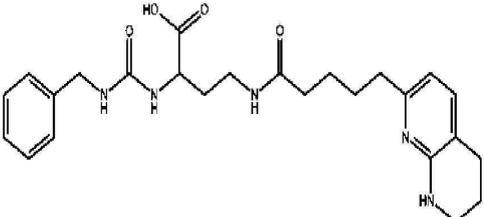
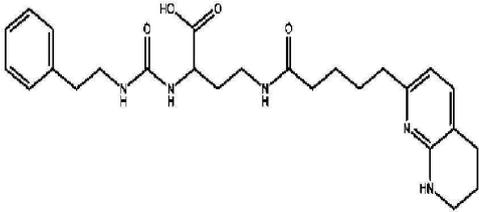
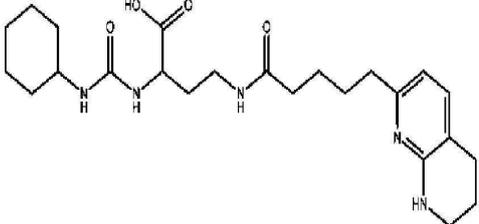
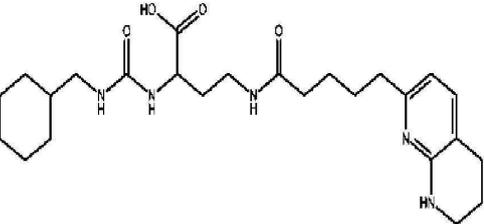
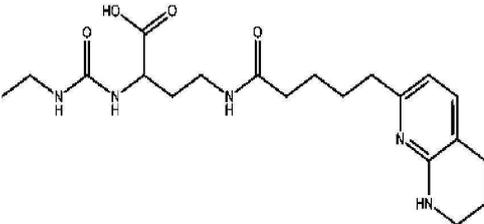
[0205]

실시예	구 조	IC50	EC50
42		1 (44%) - 10 (97%)	
43		1 (17%) - 10 (97%)	
44		0.1 (40%) - 1 (65%) 1.33	>10 (22%, 16%@10μM)
45		0.1 (40%) - 1 (65%)	
46		1 (42%) - 10 (99%)	

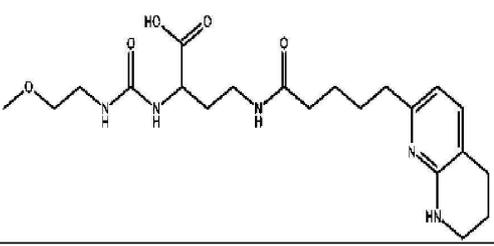
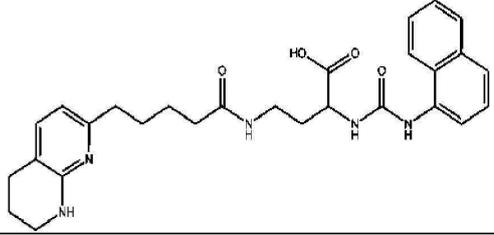
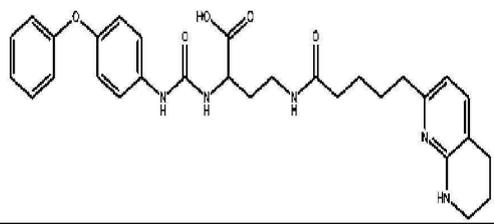
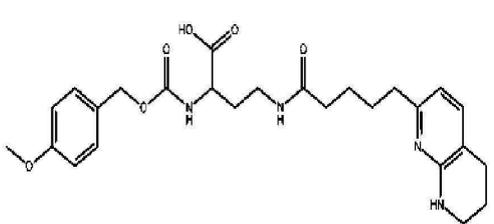
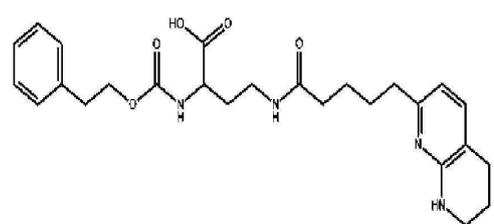
[0206]

실시예	구 조	IC50	EC50
47		1 (-37%) - 10 (100%)	
48		> 10.0	
49		1 (19%) - 10 (95%)	
50		<0.10	>10 (16% @ 10 μM)
51		1 (-16%) - 10 (98%)	

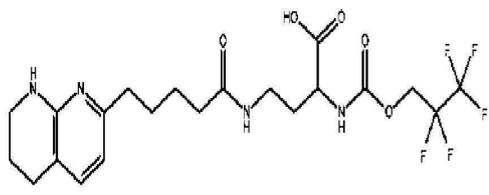
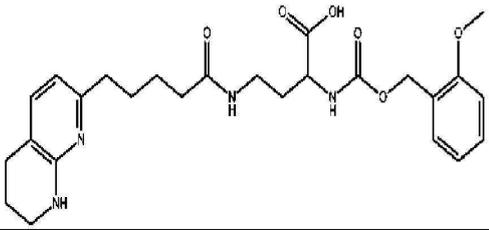
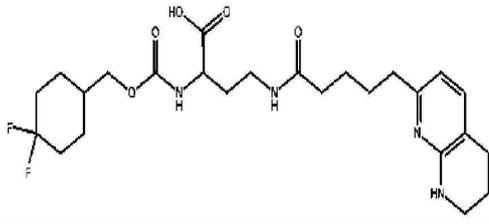
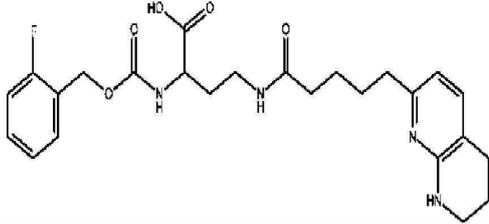
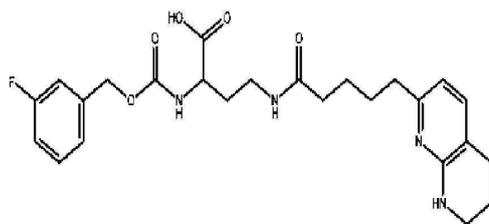
[0207]

실시예	구 조	IC50	EC50
52		1 (-9%) - 10 (98%)	
53		1 (-14%) - 10 (96%)	
54		1 (-16%) - 10 (98%)	
55		1 (-2%) - 10 (99%)	
56		1 (23%) - 10 (96%)	

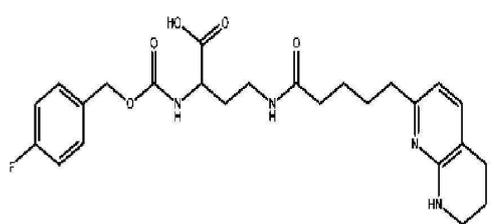
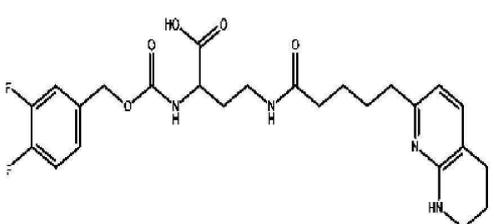
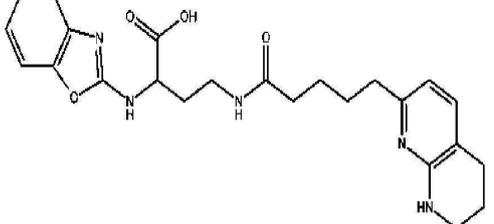
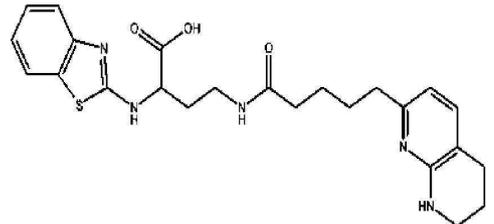
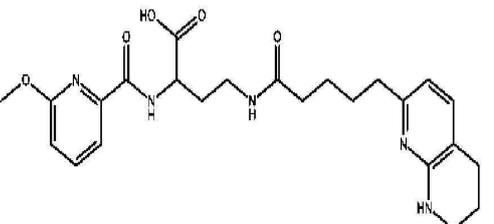
[0208]

실시예	구 조	IC50	EC50
57		1 (16%) - 10 (98%)	
58		1 (16%) - 10 (99%)	
59		> 10.0	
60		0.579	>10 (10%@10μM)
61		0.586	>10 (14%@10μM)

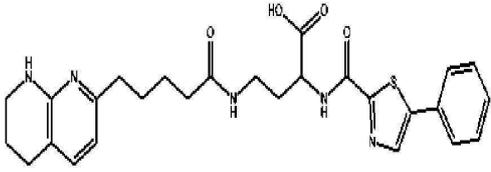
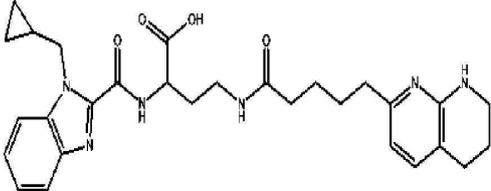
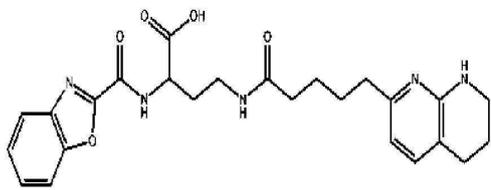
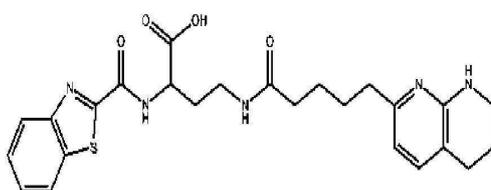
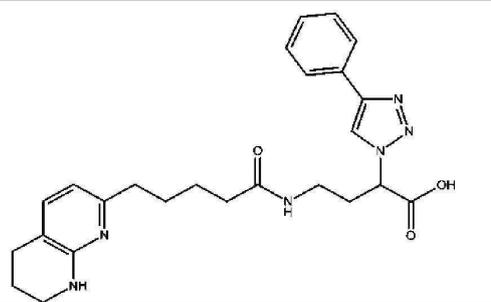
[0209]

실시예	구 조	IC50	EC50
62		0.628	>10 (12%@10μM)
63		0.491	>10 (16%@10μM)
64		0.248, 0.359	>10 (21%@10μM)
65		0.12	>10 (13%@10μM)
66		0.533	>10 (12%@10μM)

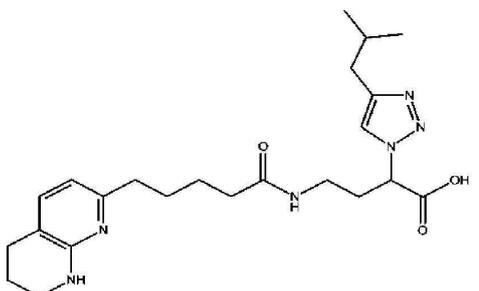
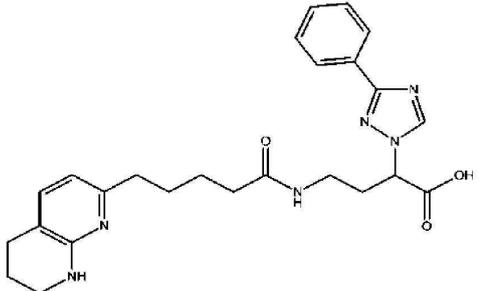
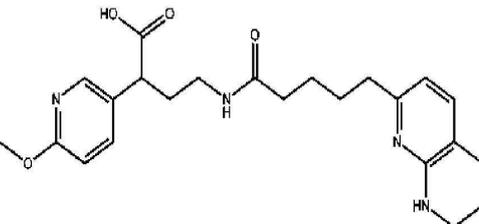
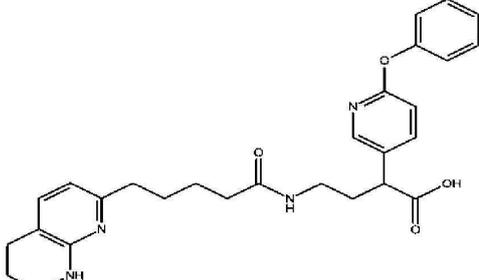
[0210]

실시예	구조	IC50	EC50
67		0.32	>10 (13%@10μM)
68		0.32	>10 (9%@10μM)
69		0.211	>10 (7%@10μM)
70		0.525	>10 (6%@10μM)
71		1.14	>10 (9%@10μM)

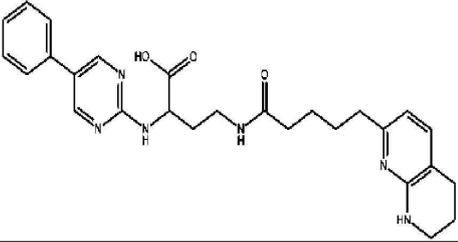
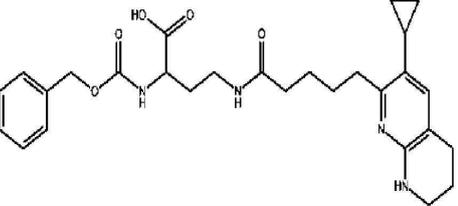
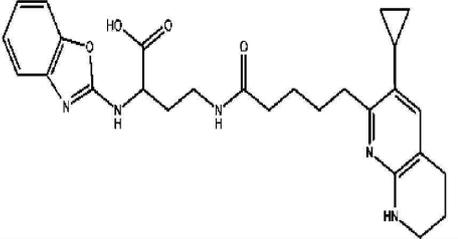
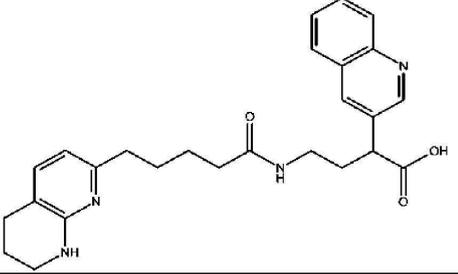
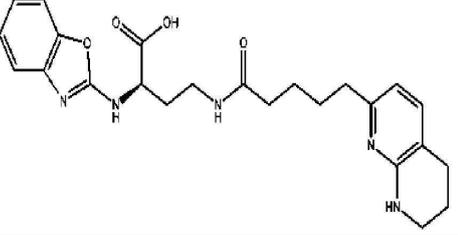
[0211]

실시예	구 조	IC50	EC50
72		0.181, 0.0904, 0.185	>10 (6%@10μM)
73		0.502, 0.142	>10 (2.5%@10μM)
74		0.115	>10 (4%@10μM)
75		<0.100, 0.0546, 0.0651	>10 (9%@10μM)
76		0.939	>10 (9%@10μM)

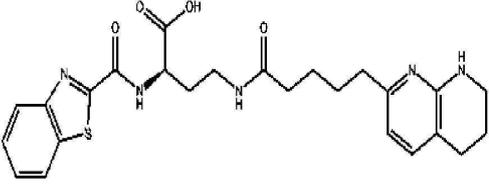
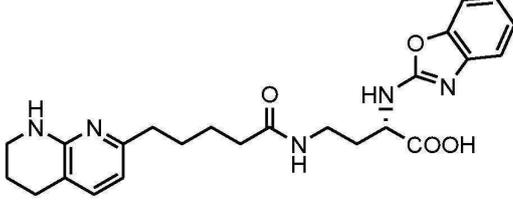
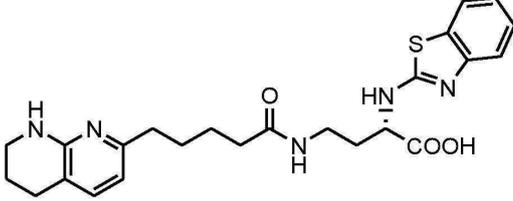
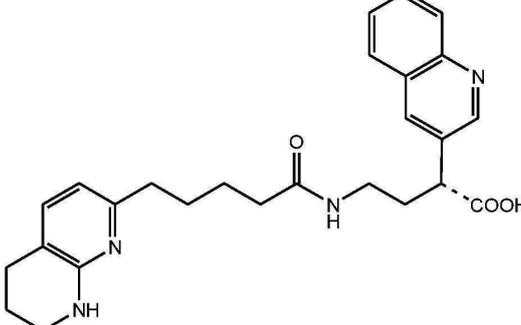
[0212]

실시예	구 조	IC50	EC50
77		2.02	>10 (8%@10μM)
78		0.518	>10 (10%@10μM)
79		0.532	>10 (19%@10μM)
80		1.57, 0.429	>10 (7.5%@10μM)

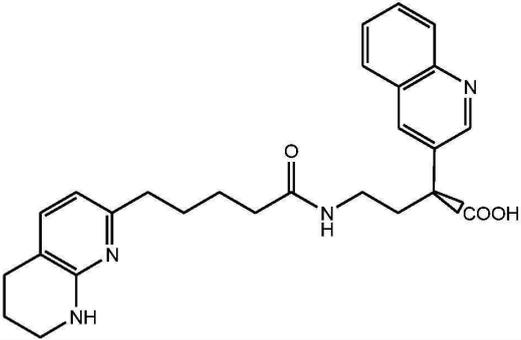
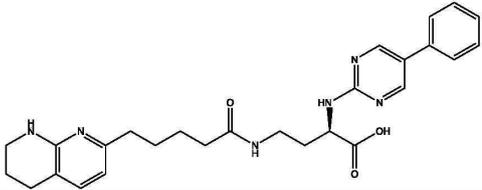
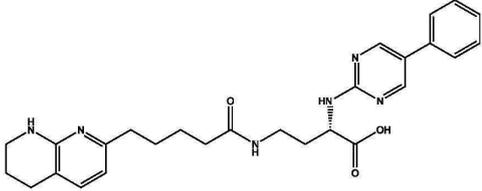
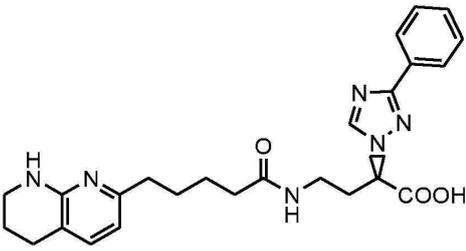
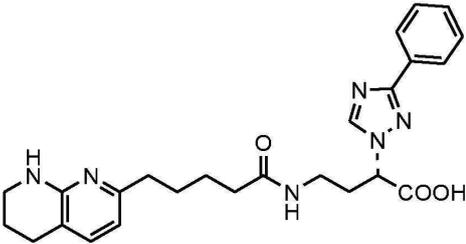
[0213]

실시예	구조	IC50	EC50
81		<0.100, 0.101, 0.143	>10 (9%@10μM)
82		0.206	>10 (12%@10μM)
83		0.128	>10 (5%@10μM)
84		0.121	>10 (31%@10μM)
85		0.151	>10 (5%@10μM)

[0214]

실시예	구 조	IC50	EC50
86		0.129, 0.169	>10 (7%@10μM)
87		0.187	>10 (14%@10μM)
88		0.0233, 0.0216	계산불가능 (7%@10μM)
89		0.106	>10 (27%@10μM)

[0215]

실시예	구조	IC50	EC50
90		0.228	>10 (11%@10μM)
91		0.534	>10
92		0.201	>10
93		0.288	>10
94		0.373	>10

[0216]

[0217]

본 명세서에 제공된 화합물들을 골다공증, 급성 골수성 백혈병, 겸상적혈구병, 국소 분절성 사구체경화증, 섬유증, 윌리엄스 증후군과 관련된 대동맥 관상부 협착증, 골흡수,  $\alpha V\beta 3$  발현 종양, 종양 전이, T-세포 림프종, 망막병, 연령-관련 황반변성, 당뇨병 망막염, 및 단순포진 바이러스 감염의 치료에 사용할 수 있다. 상기 화합물들을 또한 종양 혈관형성의 억제에 사용할 수 있다.