(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월31일
(11) 등록번호 10-2787602
(24) 등록일자 2025년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7026985
(22) 출원일자(국제) 2019년03월07일
심사청구일자 2022년03월03일
(85) 번역문제출일자 2020년09월18일
(65) 공개번호 10-2020-0139676
(43) 공개일자 2020년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/021243
(87) 국제공개번호 WO 2019/173653
국제공개일자 2019년09월12일
(30) 우선권주장
62/639,988 2018년03월07일 미국(US)
62/690,933 2018년06월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2018009501 A1
US20020010176 A1

(73) 특허권자
플라이언트 테라퓨틱스, 인크.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 불러바드 331
(72) 발명자
차, 제이콥
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내
둥, 청궈
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 152 항 심사관 : 변진석

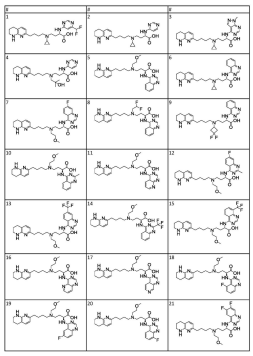
(54) 발명의 명칭 **아미노산 화합물 및 사용 방법**

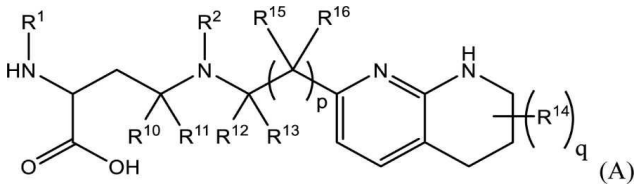
(57) 요 약

본 발명은 화학식 (A) 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

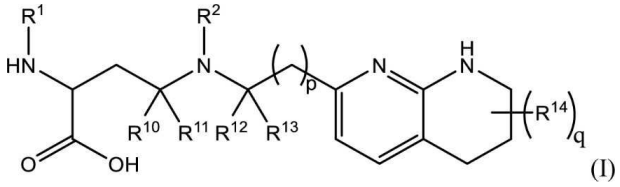
(뒷면에 계속)

대 표 도





(A)



(I)

(여기서 R^1, R^2, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, q 및 p는 본원에 기술된 바와 같음). 화학식 (A) 및 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적 조성물은 특발성 폐 섬유증 (IPF) 및 비특이성 간질성 폐렴 (NSIP)과 같은 섬유증을 치료하는 데 유용한 αvβ6 인테그린 억제제이다.

(52) CPC특허분류

A61P 43/00 (2018.01)

(72) 발명자

홈, 티모시

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

장, 란

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

레프테리스, 카테리나

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

리, 후이

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

모간스 주니어, 데이비드 제이.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

무노즈, 마누엘

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

라일리, 모린

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

정, 야준

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

베일리, 크리스토퍼

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

핀켈스타인, 대런

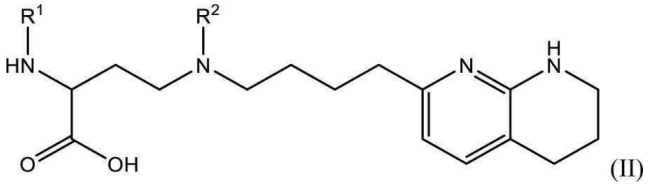
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 II의 화합물 또는 이의 염:



(II)

여기서,

R^1은 C_6-C_{14} 아릴 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고, C_6-C_{14} 아릴 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 R^{1a}로 임의로 치환되고;

R^2는 수소; 중수소; R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; -OH; R^{2a}로 임의로 치환된 -O-C_1-C_6 알킬; R^{2b}로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; R^{2b}로 임의로 치환된 -O-C_3-C_6 시클로알킬; R^{2c}로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴; 또는 $-S(O)_2R^{2d}$이고; 단, 질소 원자에 직접 결합된 임의의 탄소 원자는 할로겐 이외의 R^{2a} 모이어티로 임의로 치환되고;

각각의 R^{1a}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_4-C_8 시클로알케닐, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 중수소, 할로겐, -CN, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NR^4R^5$, $-NO_2$, $-C{=}NH(OR^3)$, $-C(O)R^3$, $-OC(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-NR^3S(O)R^4$, $-NR^3S(O)_2R^4$, $-S(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, 또는 $-P(O)(OR^4)(OR^5)$이고, 각각의 R^{1a}는, 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, -CN, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_8 시클로알킬, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 또는 중수소, 옥소, -OH 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, 및 R^{2f}는 독립적으로 옥소 또는 R^{1a}이고;

R^{2d}는 R^{2e}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 R^{2f}로 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬이고;

각각의 R^3은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴이고, R^3의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로겐, 중수소, 옥소, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, R^4 및 R^5의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐,

C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되거나;

또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, 옥소 또는 -OH로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

또는 R^6 및 R^7는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 할로겐, 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^8 및 R^9은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

또는 R^8 및 R^9는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 옥소, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성함.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1은,

피리미디닐, 퀴나졸리닐, 피라졸로피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 피리도피리미디닐, 티에노피리미디닐, 피리디닐, 피롤로피리미디닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 나프탈레닐, 퓨리닐, 또는 이소퀴놀리닐이고;

여기서 R^1은 중수소, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 퍼할로알킬, C_1-C_6 알콕실, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 할로시클로알킬, C_3-C_8 시클로알콕시, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 시아노, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노로 임의로 치환된, 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1은,

피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 퀴나졸린-4-일, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일, 1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일, 피라진-2-일, 퀴놀린-4-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노피리미딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일, 퀴녹살린-2-일, 1H-인다졸-3-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 나프탈렌-1-일, 9H-퓨린-6-일 또는 이소퀴놀린-1-일이고;

여기서 R^1은 하나 이상의 중수소, 메틸, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 시아노, 디메틸아미노, 페닐, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로 임의로 치환된, 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로겐, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^2는,

수소;

중수소;

히드록시;

C_1-C_6 알킬, 또는

-O-C_1-C_6 알킬이고,

여기서 R^2의 C_1-C_6 알킬 및 -O-C_1-C_6 알킬은 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 알콕실, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 할로시클로알킬, C_3-C_8 시클로알콕실, C_6-C_{14} 아릴, C_6-C_{14} 아릴옥시, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴옥시, 옥소로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, -C(O)NR^4R^5, -NR^3C(O)R^4, 또는 -$S(O)_2R^3$로 임의로 치환된, 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^2는,

메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시, 프로필, 시클로프로필 또는 시클로부틸이고;

여기서 R^2는, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 아세트아미드, 플루오로, 플루오로알킬, 페녹시, 디메틸아미드, 메틸설포닐, 시클로프로폭실, 피리딘-2-일옥시, 피리딘-3-일옥시, N-모르폴리닐, N-피롤리딘-2-오닐, 디메틸피라졸-1-일, (1,4-디옥산-2-일) 메틸, 모르폴린-2-일, 옥세탄-3-일, 페닐, 테트라히드로푸란-2-일, 또는 티아졸-2-일 중 하나 이상으로 임의로 치환되고;

이들 각각은 중수소, 히드록시, 메틸, 플루오로, 시아노 또는 옥소 중 0, 1, 2 또는 3개로 치환된, 화합물 또는 이의 염.

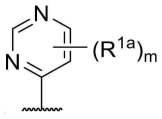
청구항 9

제1항에 있어서, R^2는 하기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 염:

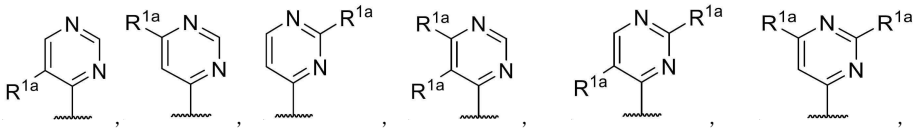
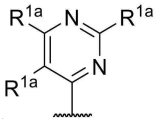
R^{2a}, 여기서 각각의 R^{2a}는 독립적으로 할로겐; 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬; C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; -NR^4R^5; -NR^3C(O)R^4; -$S(O)_2R^3$; 옥소임; 또는

-OR^3, 여기서 각각의 R^3은 독립적으로 수소; 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 할로겐으로 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴; 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 6-원 헤테로아릴임.

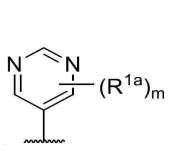
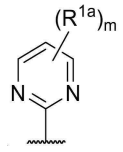
청구항 10

제1항에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

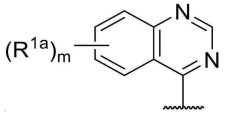
청구항 11

제10항에 있어서, R^1은  , 또는  (여기서 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 알킬, 할로알킬 또는 헤테로아릴임)인, 화합물 또는 이의 염.

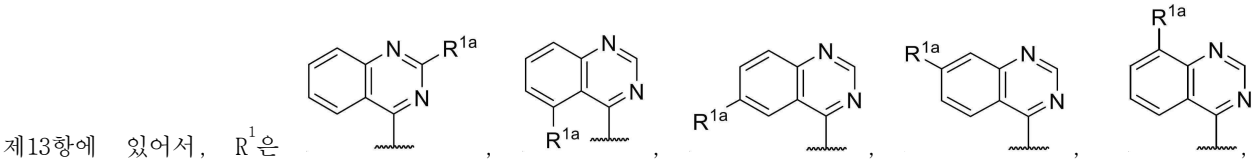
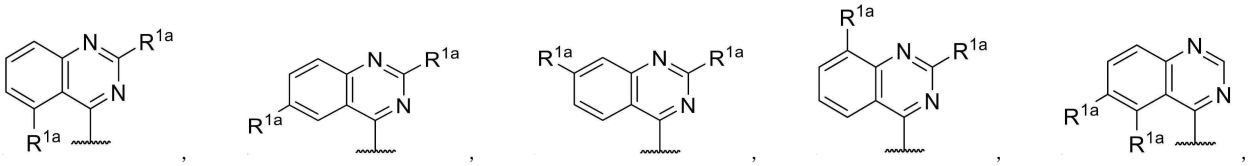
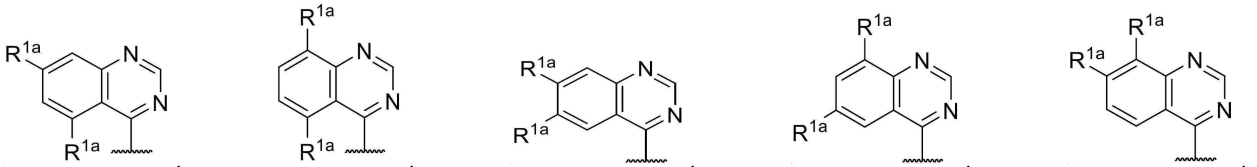
청구항 12

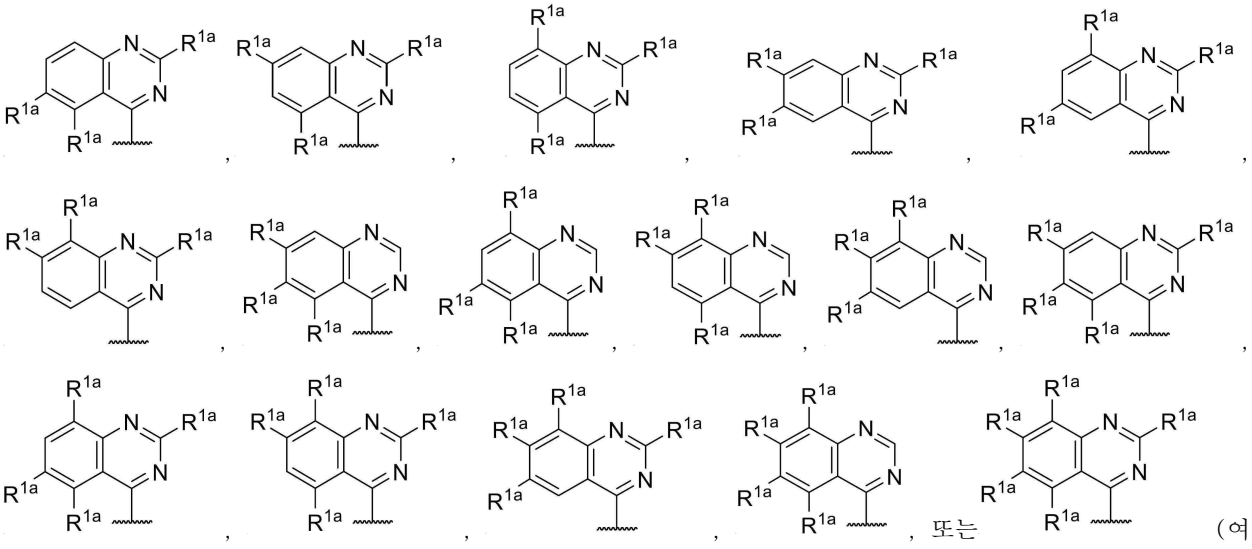
제1항에 있어서, R^1은  또는  (여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 13

제1항에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

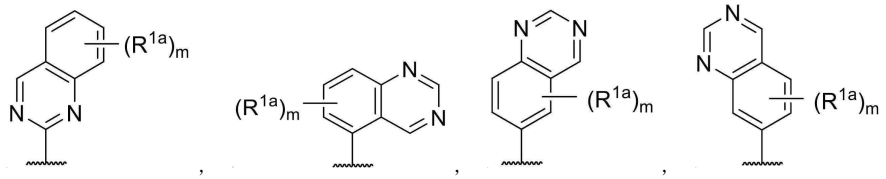
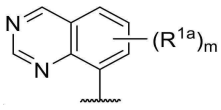
청구항 14

제13항에 있어서, R^1은  ,  ,  .

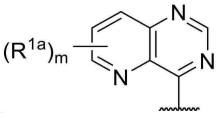


기서 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시임)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 15

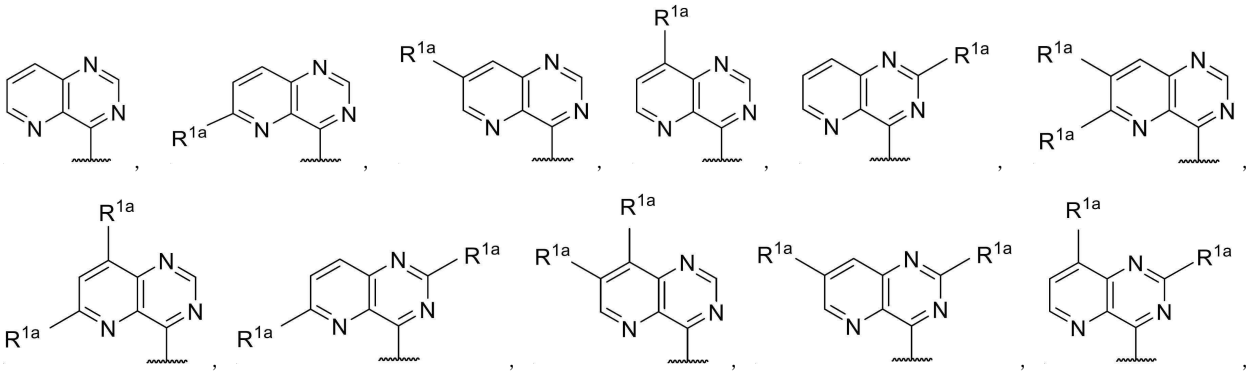
제1항에 있어서, R^1은  또는  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

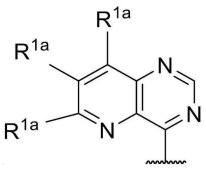
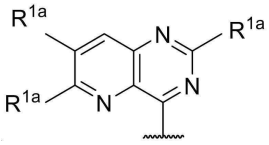
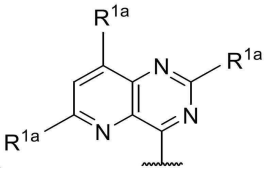
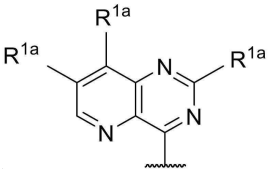
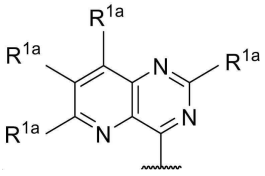
청구항 16

제1항에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

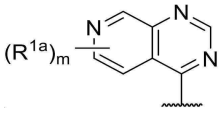
청구항 17

제16항에 있어서, R^1은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염:



 ,  ,  ,  , 및  .

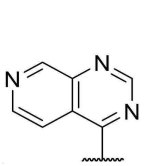
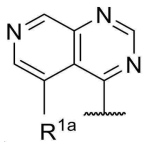
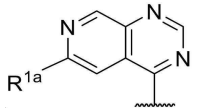
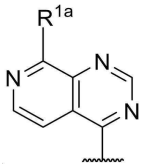
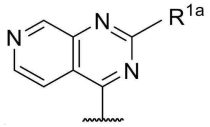
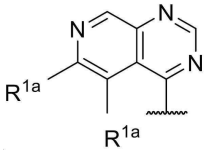
청구항 18

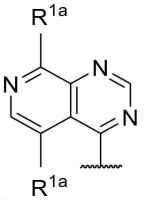
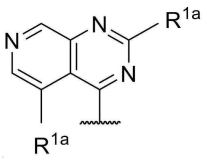
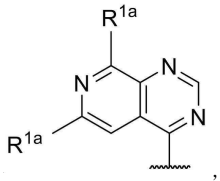
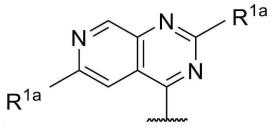
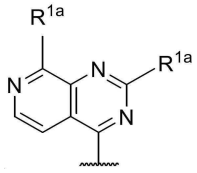


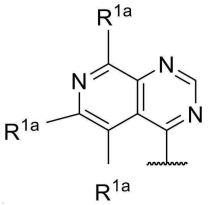
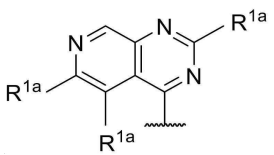
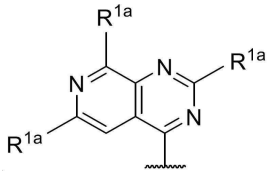
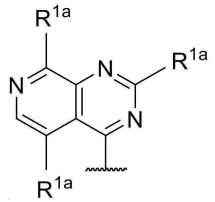
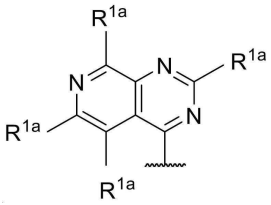
제1항에 있어서, R^1은 (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 19

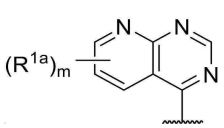
제18항에 있어서, R^1은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , 및  .

청구항 20

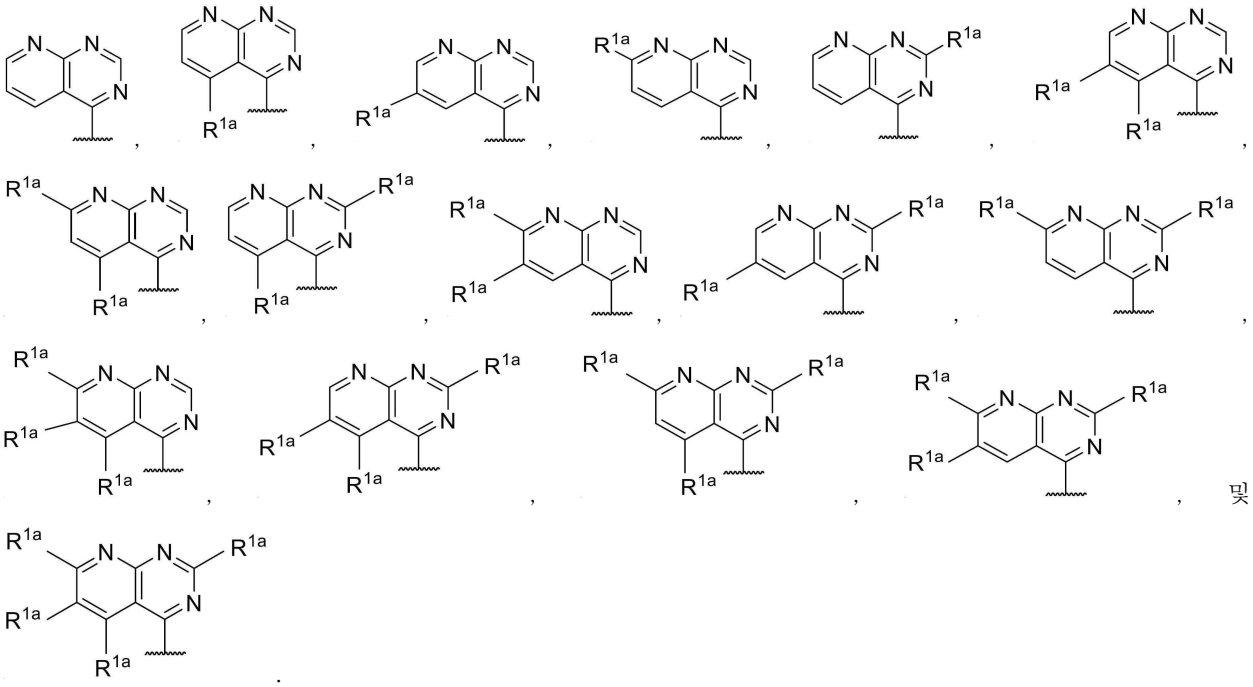


제1항에 있어서, R^1은 (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경

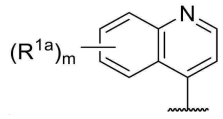
우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 21

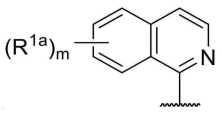
제20항에 있어서, R^{1}은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염:



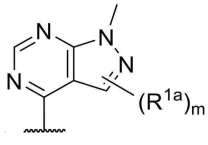
청구항 22

제1항에 있어서, R^{1}은  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 23

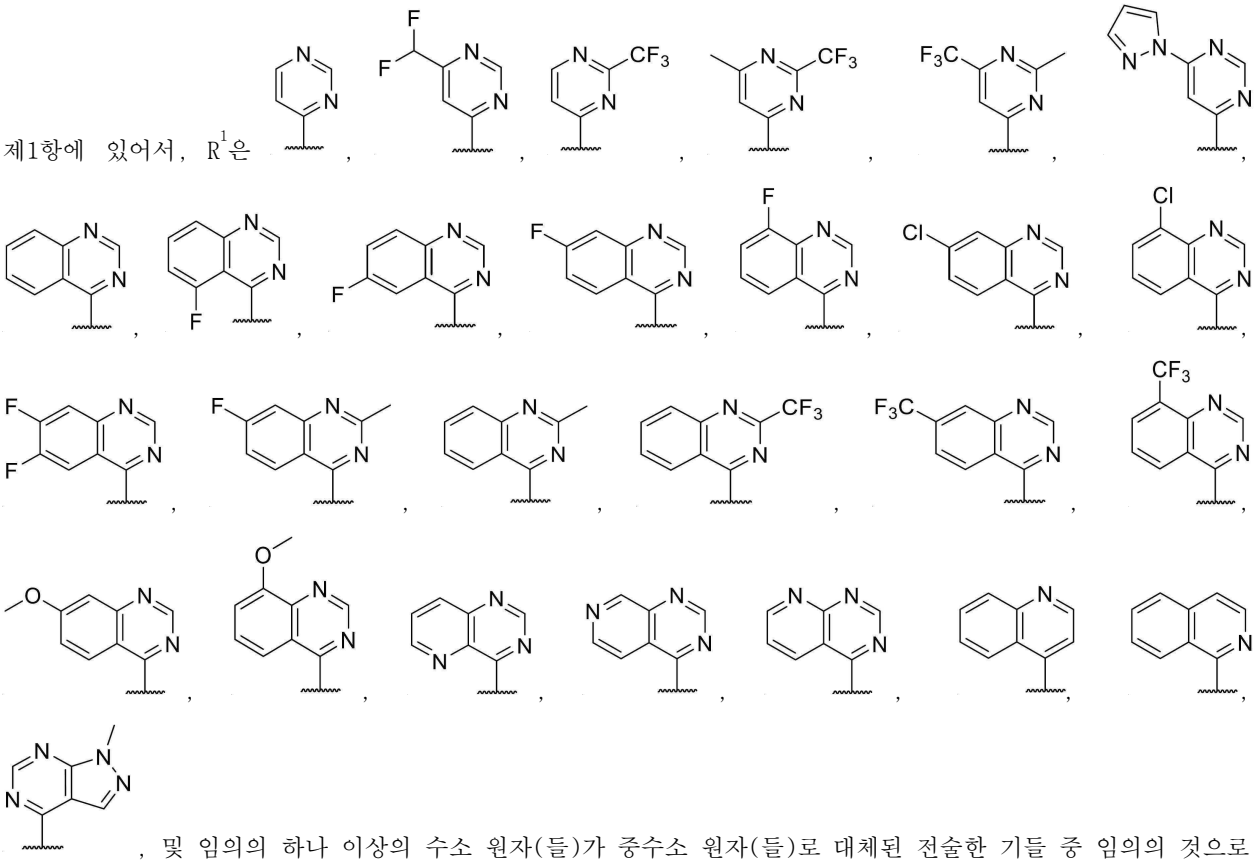
제1항에 있어서, R^{1}은  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 24

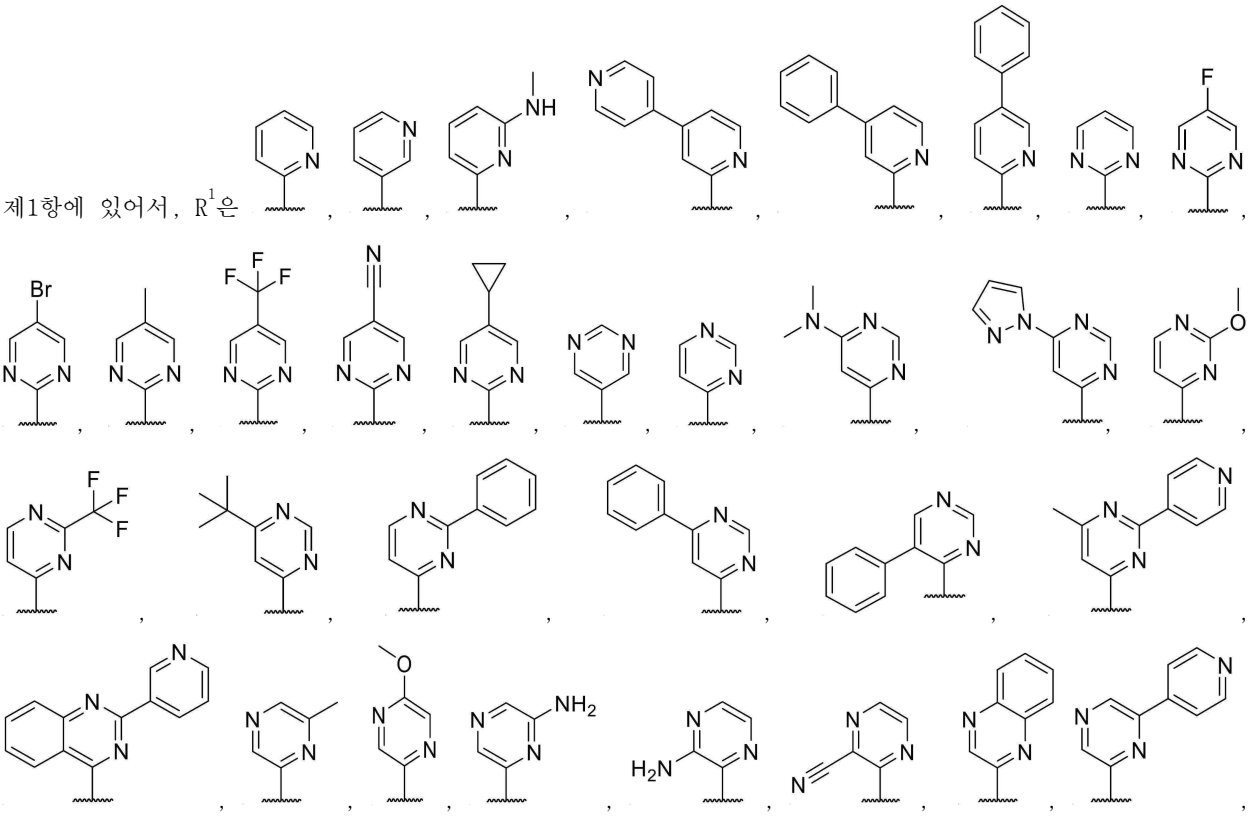
제1항에 있어서, R^{1}은  (여기서 m은 0, 1, 또는 2이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬,

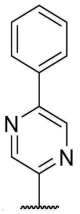
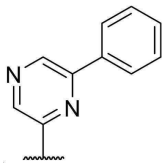
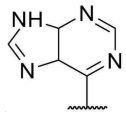
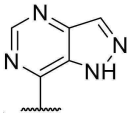
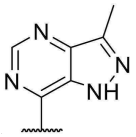
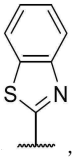
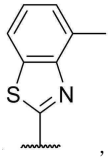
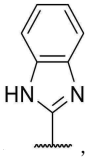
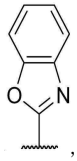
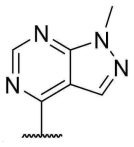
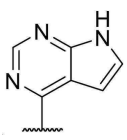
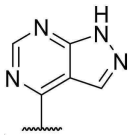
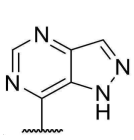
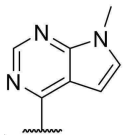
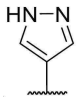
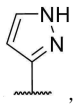
알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 25

제1항에 있어서, R^1은  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

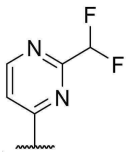
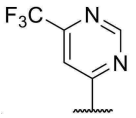
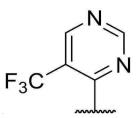
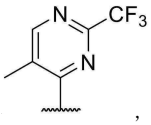
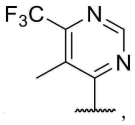
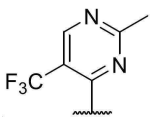
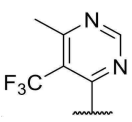
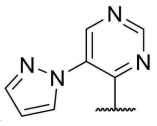
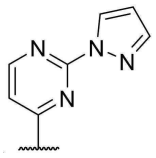
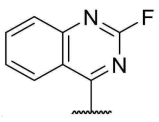
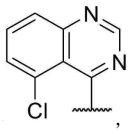
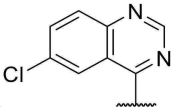
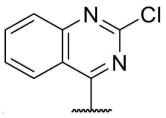
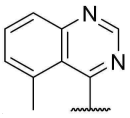
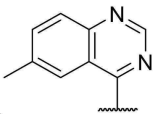
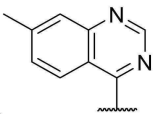
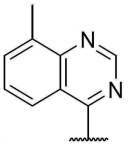
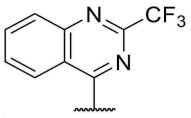
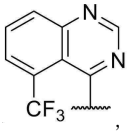
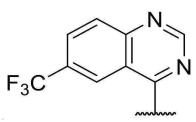
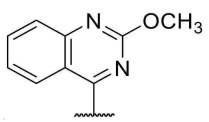
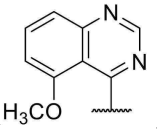
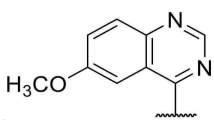
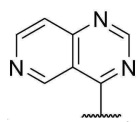
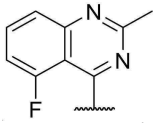
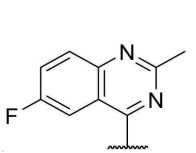
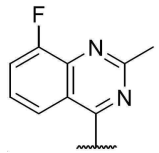
청구항 26

제1항에 있어서, R^1은 

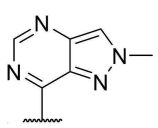
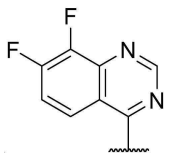
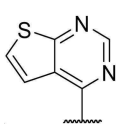
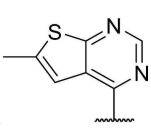
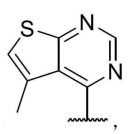
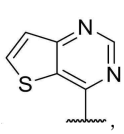
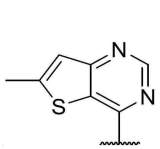
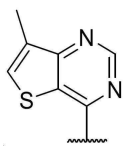
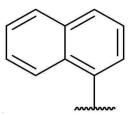
, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 27

제1항에 있어서, R^1은




























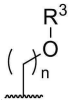
, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 28

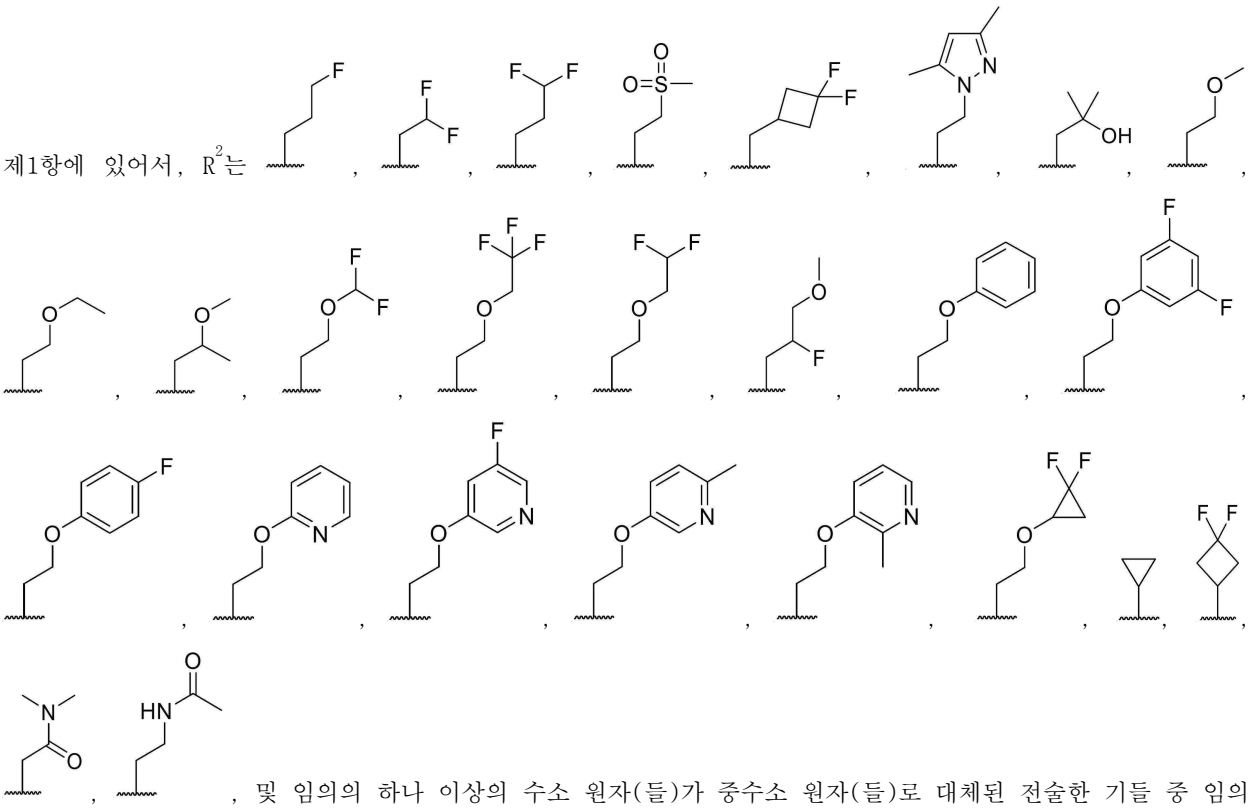
제1항에 있어서, R^1은 









, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

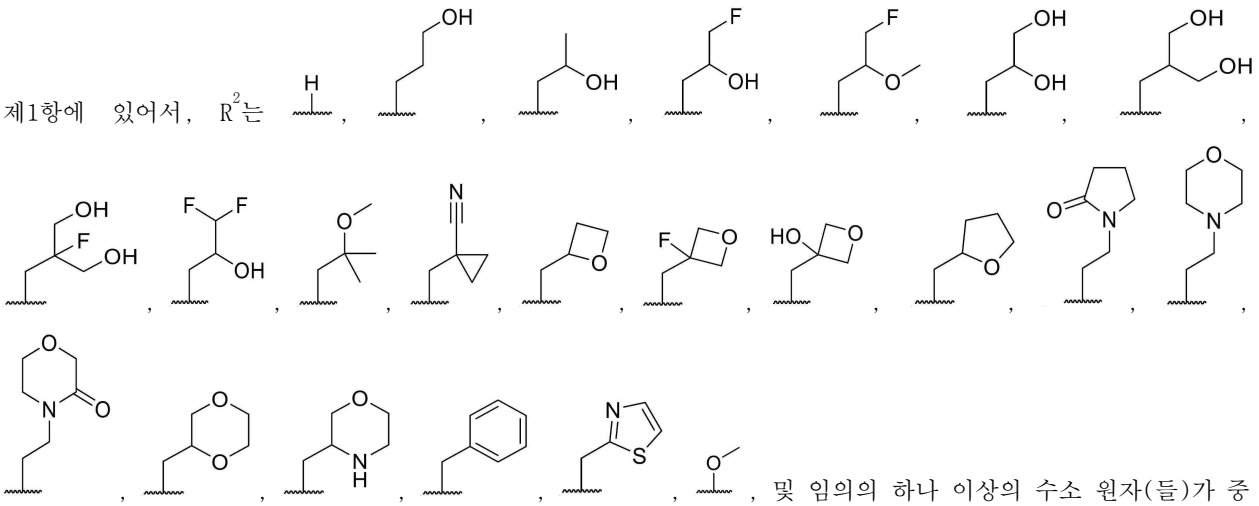
청구항 29

제1항에 있어서, R^2는  (여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고 R^3은 플루오로로 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬; 플루오로로 임의로 치환된 페닐; 플루오로 또는 메틸로 임의로 치환된 피리디닐; 또는 플루오로로 임의로 치환된 시클로프로필임)인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 30

제1항에 있어서, R^2는  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 31

제1항에 있어서, R^2는  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 32

제1항에 있어서, R^2는

a) 불소 및 $-OCH_3$ 둘 모두로 치환된 C_3-C_5 알킬

b) $-OR^3$에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (각각의 R^3은 독립적으로 불소에 의해 임의로 치환된 페닐; 또는 불소 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 피리디닐임), 또는

c)R^{2a}에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서 각각의 R^{2a}는 독립적으로 할로겐; 중수소; 옥소에 의해 임의로 치환된 3- 내지 12-원 헤테로시클릴; 할로겐 또는 $-OR^6$에 의해 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴; C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴; -CN, 할로겐, 또는 $-OR^6$에 의해 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬; 또는 $-S(O)_2R_3$임)인,

화합물 또는 이의 염.

청구항 33

제1항에 있어서, R^1은 피리딜, 인다졸릴, 1*H*-피롤로피리딜, 퀴놀리닐, 페닐 또는 인다닐이고, 이들 각각이 R^{1a}로 임의로 치환된 것인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 34

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-히드록시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((8-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((5-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6,7-디플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디플루오로메톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-클로로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((8-클로로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메톡시퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

(2S)-4-((2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((8-메톡시퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((8-클로로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히

드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산; 또는

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

청구항 35

2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸) 피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-히드록시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)
아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

(2S)-4-((옥세탄-2-일메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)
부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸) 피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산; 또는

4-(((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

청구항 36

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)
아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-2-일아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)
아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) 아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) 아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노)부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((3-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-([4,4'-비피리딘]-2-일아미노)-4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

2-((5-메톡시피라진-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

2-((5-메톡시피라진-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-(피리딘-2-일아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

2-((5-메톡시피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일) 피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 아미노) 부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)부탄산;

2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄산;

2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산;

2-((9H-퓨린-6-일) 아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산; 또는

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일) 에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일) 아미노) 부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

청구항 37

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (5-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노) 부탄산;

(2S)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) ((테트라히드로푸란-2-일)메틸)아미노)부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-

4-일아미노)부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)-2-((2-

(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

2-(피리미딘-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-([4,4'-비피리딘]-2-일아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일) 아미노) 부탄산;

(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(나프탈렌-1-일아미노)부탄산;

4-((2-모르폴리노에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)

부탄산;

(2S)-4-((2,3-디히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(나프탈렌-1-일아미노)부탄산;

(2S)-4-((3-플루오로-2-히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(티아졸-2-일메틸)아미노)부탄산;

4-((2-(3-옥소모르폴리노)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-(벤질(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(2S)-4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-플루오로-2-히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(2S)-4-((모르폴린-3-일메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(2S)-4-((3,3-디플루오로-2-히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2,3-디히드록시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-히드록시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-히드록시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-히드록시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-히드록시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-(메톡시(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(((3-히드록시옥세탄-3-일)메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-

4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-(((1-시아노시클로프로필)메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노) 부탄산;

2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((8-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((8-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((7,8-디플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((7,8-디플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로-2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산; 또는

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

청구항 38

제1항의 화합물, 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 섬유성 질환의 치료를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 담즙성 섬유증인, 약학적 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 섬유성 질환은 간 섬유증, 심장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 담즙성 섬유증인, 약학적 조성물.

청구항 41

제1항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 섬유성 질환의 치료를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하기 위한 키트.

청구항 42

제41항에 있어서, 섬유성 질환의 치료를 위한 설명서를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 43

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-

(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 44

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-히드록시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 45

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 46

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 47

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 48

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 49

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 50

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 51

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 52

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 53

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 54

제1항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 55

특발성 폐 섬유증의 치료에 사용하기 위한, 제45항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는

약학적 조성물.

청구항 56

원발성 경화성 담관염의 치료에 사용하기 위한, 제45항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 57

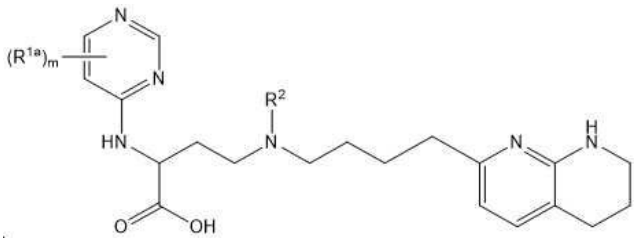
간 섬유증의 치료에 사용하기 위한, 제45항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 58

신장 섬유증의 치료에 사용하기 위한, 제45항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 59

제1항에 있어서, 화학식 II-A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(II-A)

여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3임.

청구항 60

제1항에 있어서,

(S)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

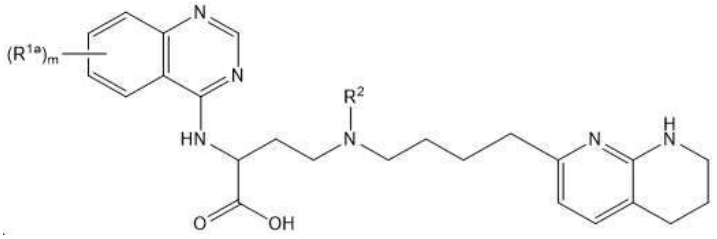
(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산; 및

(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 61

제1항에 있어서, 화학식 II-B의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(II-B)

여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임.

청구항 62

제1항에 있어서,

(S)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((6,7-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(2S)-4-((2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-

((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((7,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-히드록시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

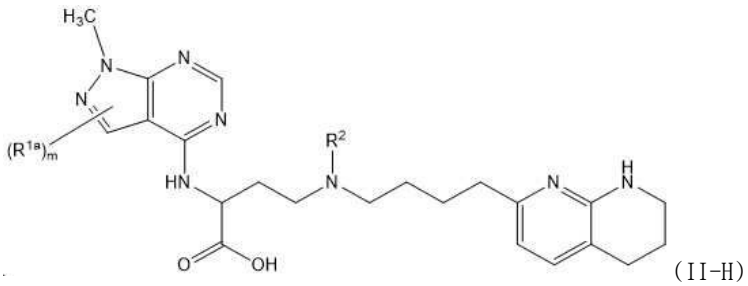
(S)-4-(((R)-2-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산; 및

(S)-4-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 63

제1항에 있어서, 화학식 II-H의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(II-H)

여기서 m은 0, 1, 또는 2임.

청구항 64

제1항에 있어서,

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산; 및

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 65

제1항에 있어서, R^1이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 피리미딘-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}가 독립적으로 피라졸릴, 메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸인 화합물 또는 그의 염.

청구항 66

제1항에 있어서, R^1이 메틸 및 트리플루오로메틸 둘 다에 의해 치환된 피리미딘-4-일인 화합물 또는 그의 염.

청구항 67

제1항에 있어서, R^1이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}가 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시인 화합물 또는 그의 염.

청구항 68

제1항에 있어서, R^2가 하기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 염:

R^{2a}, 여기서 각각의 R^{2a}는 독립적으로 플루오로, 플루오로에 의해 치환된 시클로부틸, 메틸에 의해 치환된 피라졸릴, 또는 $S(O)_2CH_3$임; 또는

$-OR^3$, 여기서 각각의 R^3은 독립적으로 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, 플루오로에 의해 치환된 시클로프로필, 플루오로에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 플루오로 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 피리디닐임.

청구항 69

제1항에 있어서, R^2가 $-CH_2CH_2OCH_3$인 화합물 또는 그의 염.

청구항 70

제1항에 있어서, R^2가 할로겐 및 $-OR^3$ 둘 다에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^3이 독립적으로 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 71

제1항에 있어서, R^2가 R^{2b}에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 72

제1항에 있어서, R^2가 시클로프로필에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 73

제1항에 있어서, R^2가 R^{2a}에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^{2a}가 독립적으로 옥소에 의해 임의로 치환된 4- 내지 5-원 헤테로시클릴; 할로겐 또는 $-OR^6$에 의해 임의로 치환된 페닐; 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 피라졸릴임.

청구항 74

제1항에 있어서,

R^1은 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 퀴나졸린-4-일, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일, 1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일, 피라진-2-일, 퀴놀린-4-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노피리미딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일, 퀴녹살린-2-일, 1H-인다졸-3-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 나프탈렌-1-일, 9H-퓨린-6-일 또는 이소퀴놀린-1-일이고;

여기서 R^1은 메틸 및 플루오로에 의해 임의로 치환된

화합물 또는 그의 염.

청구항 75

제1항에 있어서,

R^1은 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 퀴나졸린-4-일, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일, 1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일, 피라진-2-일, 퀴놀린-4-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노피리미딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일, 퀴녹살린-2-일, 1H-인다졸-3-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 나프탈렌-1-일, 9H-퓨린-6-일 또는 이소퀴놀린-1-일이고;

여기서 R^1은 메틸 및 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환된

화합물 또는 그의 염.

청구항 76

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 특발성 폐 섬유증, 간질성 폐 질환 또는 방사선-유발 폐 섬유증인 약학적 조성물.

청구항 77

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 또는 알콜성 간 질환 유발 섬유증인 약학적 조성물.

청구항 78

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 경피증인 약학적 조성물.

청구항 79

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 알포트 증후군, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 신장 질환, 초점성 분절성 사구체 경화증 또는 만성 신장 질환인 약학적 조성물.

청구항 80

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 크론병인 약학적 조성물.

청구항 81

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 원발성 경화성 담관염, 원발성 담즙성 담관염 또는 담도 폐쇄증인 약학적 조성물.

청구항 82

제38항에 있어서, R^1이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴인 약학적 조성물.

청구항 83

제38항에 있어서,

R^1이 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 피라졸로피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 피리도피리미디닐, 티에노피리미디닐, 피리디닐, 피롤로피리미디닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 나프탈레닐, 퓨리닐, 또는 이소퀴놀리닐이고;

여기서 R^1은 중수소, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 퍼할로알킬, C_1-C_6 알콕실, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 할로시클로알킬, C_3-C_8 시클로알콕실, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된

약학적 조성물.

청구항 84

제38항에 있어서,

R^1이 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 퀴나졸린-4-일, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일, 1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일, 피라진-2-일, 퀴놀린-4-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노피리미딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일, 퀴녹살린-2-일, 1H-인다졸-3-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 나프탈렌-1-일, 9H-퓨린-6-일 또는 이소퀴놀린-1-일이고;

여기서 R^1은 1개 이상의 중수소, 메틸, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 시아노, 디메틸아미노, 페닐, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일에 의해 임의로 치환된

약학적 조성물.

청구항 85

제38항에 있어서, R^1이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 피리미딘-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}가 독립적으로 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 약학적 조성물.

청구항 86

제38항에 있어서, R^1이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}가 독립적으로 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시인 약학적 조성물.

청구항 87

제38항에 있어서, R^2가

수소,

중수소,

히드록시,

C_1-C_6 알킬, 또는

-O-C_1-C_6 알킬이고,

여기서 R^2의 C_1-C_6 알킬 및 -O-C_1-C_6 알킬은 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 알콕실, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 할로시클로알킬, C_3-C_6 시클로알콕실, C_6-C_{14} 아릴, C_6-C_{14} 아릴옥시, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴옥시, $C(O)NR^4R^5$, $NR^3C(O)R^4$, 또는 $S(O)_2R^3$, 또는 옥소로 임의로 치환된 3- 내지 12-원 헤테로시클릴로 임의로 치환된

약학적 조성물.

청구항 88

제38항에 있어서, R^2가

메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시, 프로필, 시클로프로필 또는 시클로부틸이고,

여기서 R^2는 히드록시, 메톡시, 에톡시, 아세트아미드, 플루오로, 플루오로알킬, 페녹시, 디메틸아미드, 메틸술포닐, 시클로프로폭실, 피리딘-2-일옥시, 피리딘-3-일옥시, N-모르폴리닐, N-피롤리딘-2-오닐, 디메틸피라졸-1-일, (1,4-디옥산-2-일) 메틸, 모르폴린-2-일, 옥세탄-3-일, 페닐, 테트라히드로푸란-2-일, 또는 티아졸-2-일 중 1개 이상으로 임의로 치환되고;

이들 각각은 중수소, 히드록시, 메틸, 플루오로, 시아노, 또는 옥소 중 0, 1, 2, 또는 3개로 치환된

약학적 조성물.

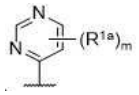
청구항 89

제38항에 있어서, R^2가 아래로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 약학적 조성물:

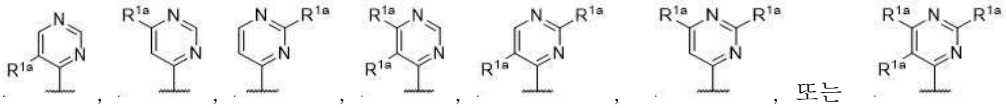
R^{2a}, 여기서 각각의 R^{2a}는 독립적으로 할로겐; 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬; C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; $S(O)_2R^3$임; 옥소, 또는

$-OR^3$, 여기서 각각의 R^3은 독립적으로 수소; 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴; 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴임.

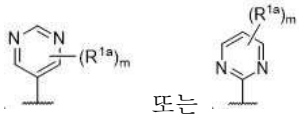
청구항 90

제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m이 0, 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

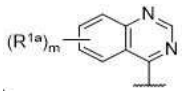
청구항 91

제90항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 알킬, 할로알킬, 또는 헤테로아릴인 약학적 조성물.

청구항 92

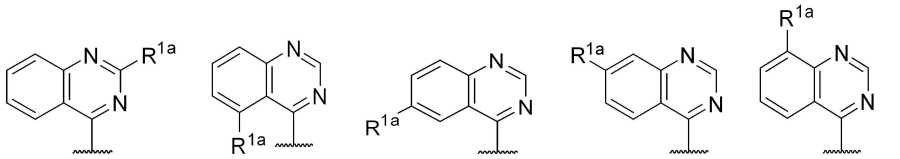
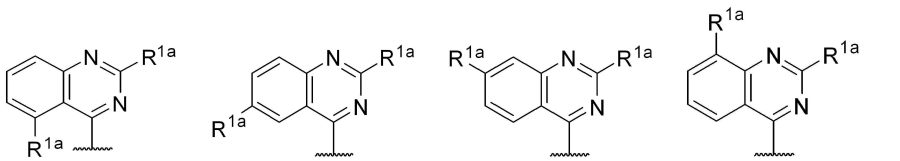
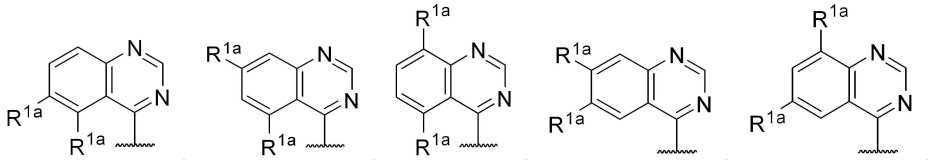
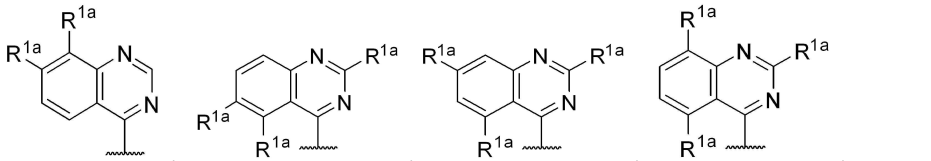
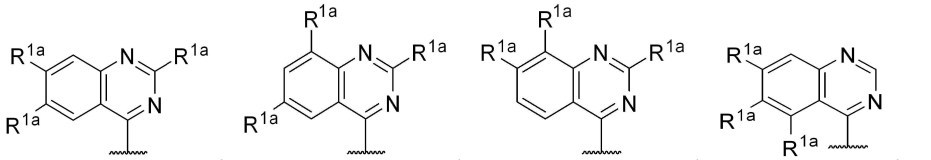
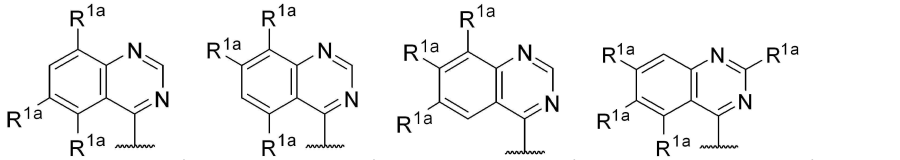
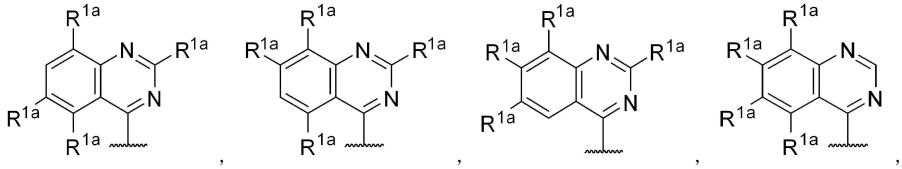
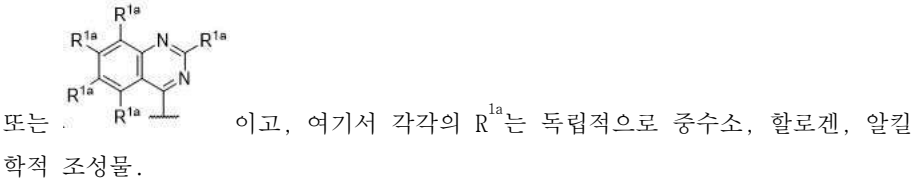
제38항에 있어서, R^1이  또는 이고, 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

청구항 93

제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

청구항 94

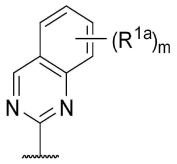
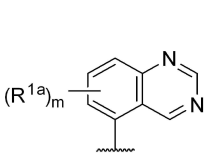
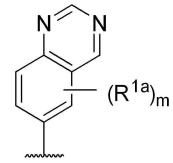
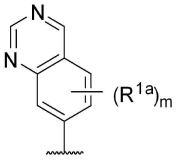
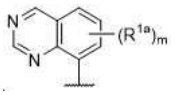
제93항에 있어서, R^1이

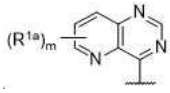
또는 이고, 여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 또는 알콕시인 약학적 조성물.

청구항 95

제38항에 있어서, R^{1}이

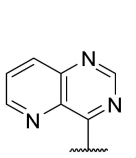
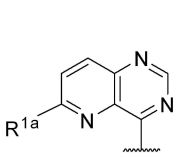
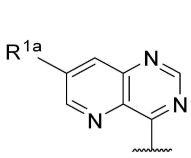
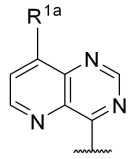
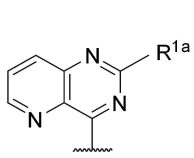
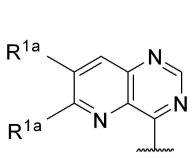
 ,  ,  ,  ,또는  이고, 여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

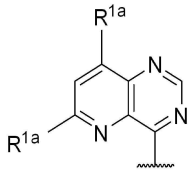
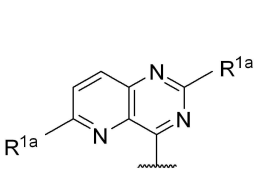
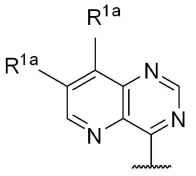
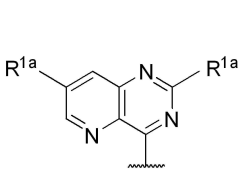
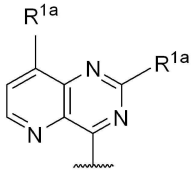
청구항 96

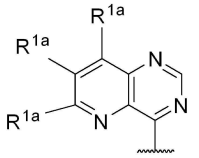
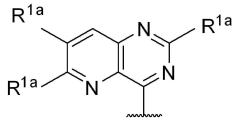
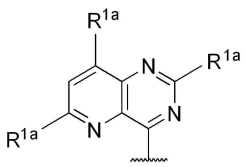
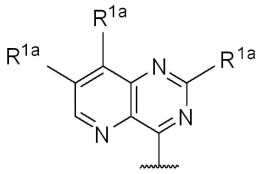
제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m이 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

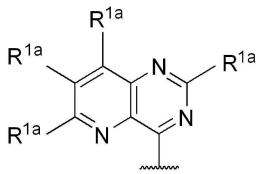
청구항 97

제96항에 있어서, R^1이

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

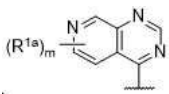
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , 및



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.

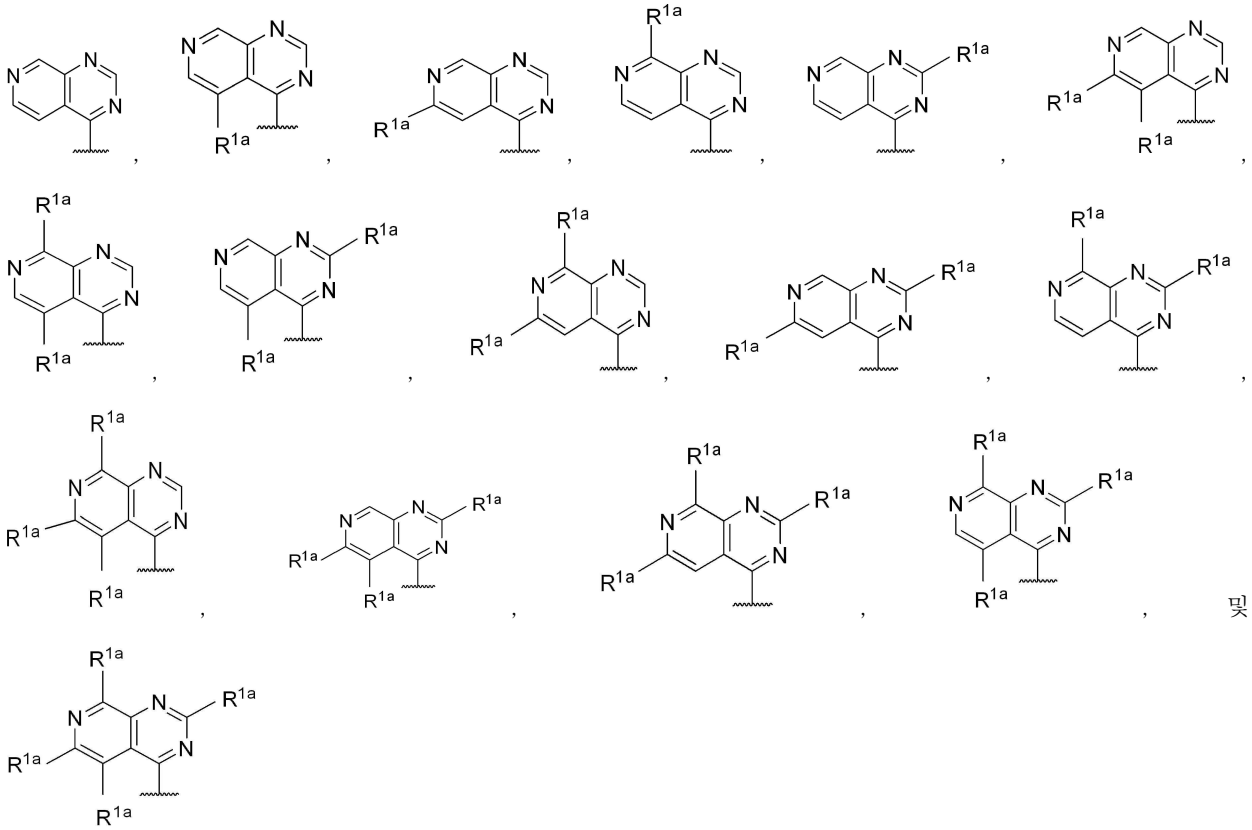
청구항 98

제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m이 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적

조성물.

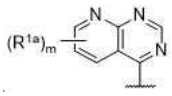
청구항 99

제98항에 있어서, R^1이



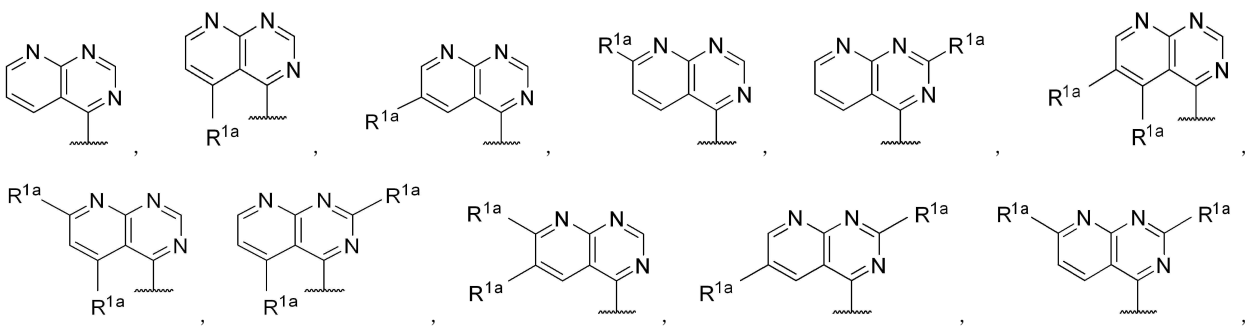
로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.

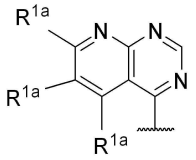
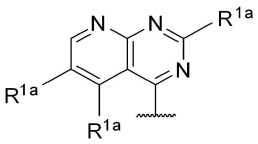
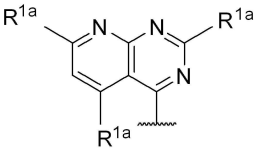
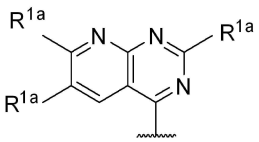
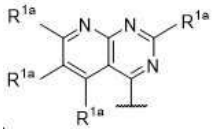
청구항 100

제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m이 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

청구항 101

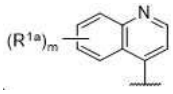
제38항에 있어서, R^1이



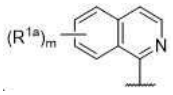
 ,  ,  ,  , 및 

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.

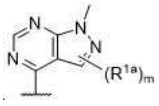
청구항 102

제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m이 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

청구항 103

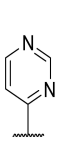
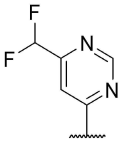
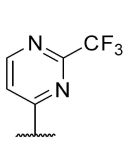
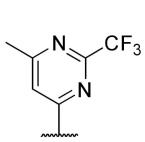
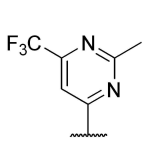
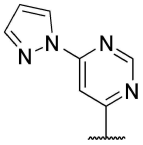
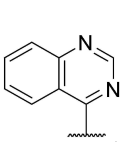
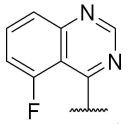
제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m이 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

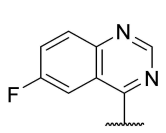
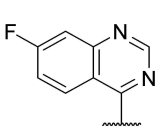
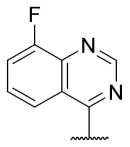
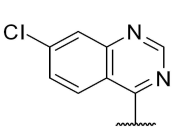
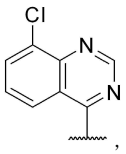
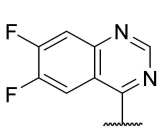
청구항 104

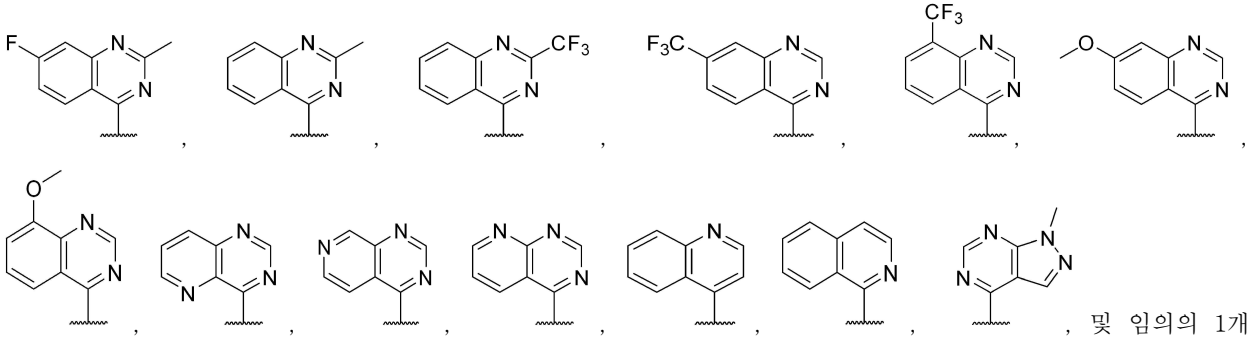
제38항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 m은 0, 1, 또는 2이고, 각각의 R^{1a}가, 적용가능한 경우에, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 및 헤테로아릴이 독립적으로 중수소에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

청구항 105

제38항에 있어서, R^1이

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

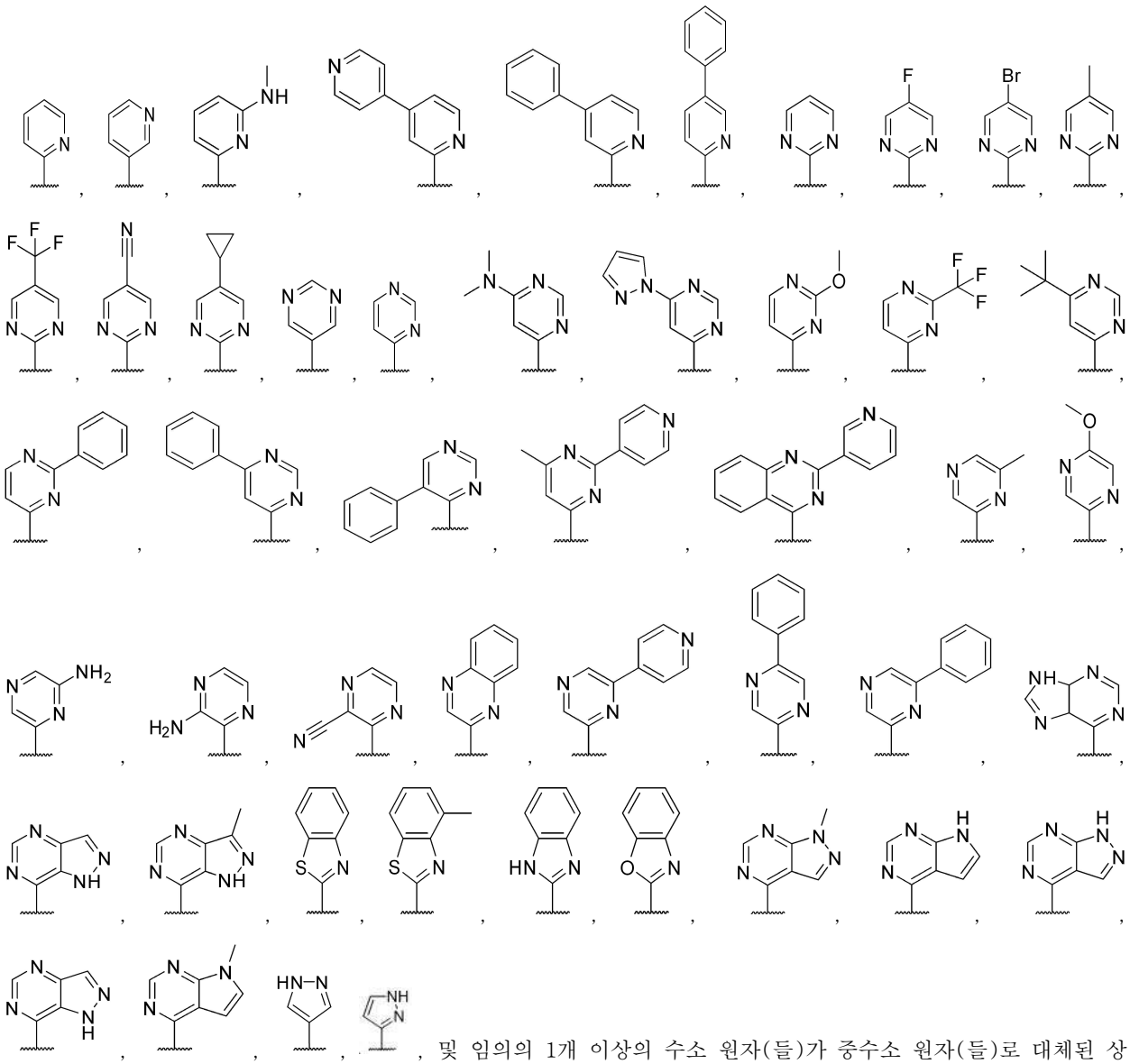
 ,  ,  ,  ,  ,  ,



, 및 임의의 1개 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 상기 기 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.

청구항 106

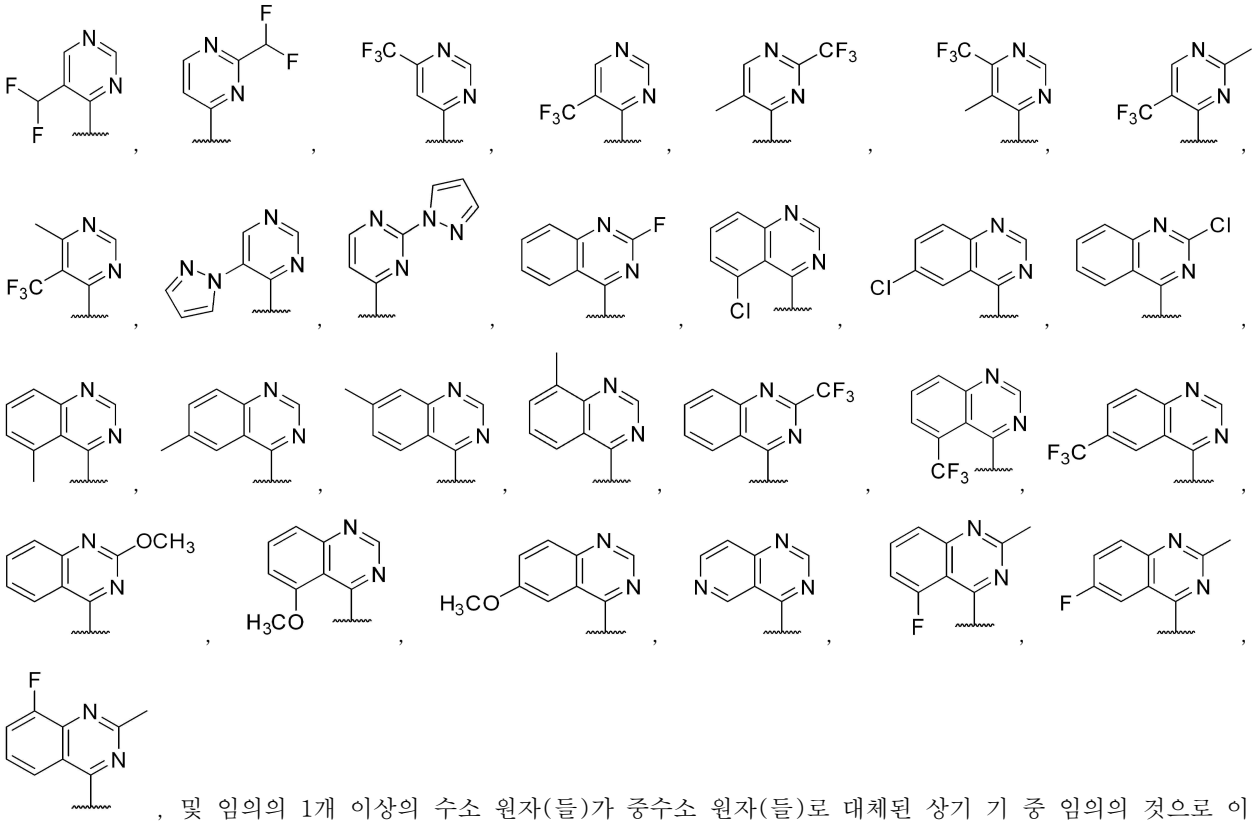
제38항에 있어서, R^1이



, 및 임의의 1개 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 상기 기 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 107

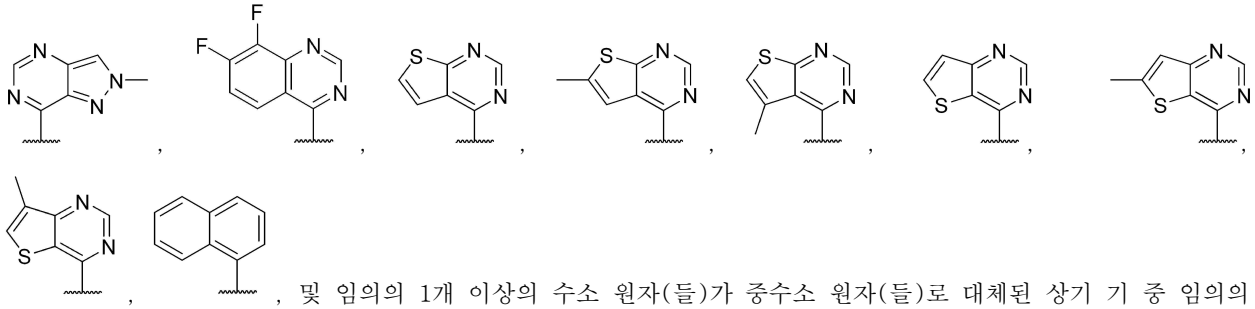
제38항에 있어서, R^1이



, 및 임의의 1개 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 상기 기 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 108

제38항에 있어서, R^1이



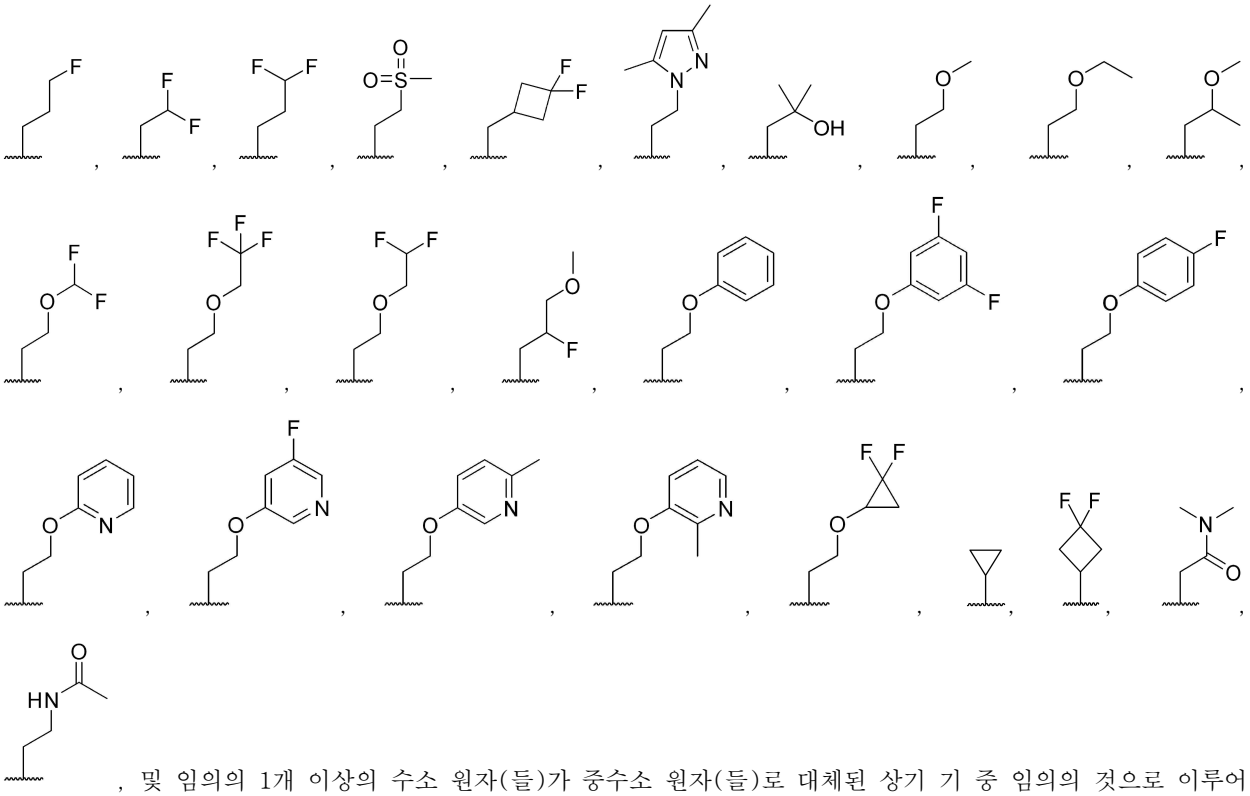
, 및 임의의 1개 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 상기 기 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.

청구항 109

제38항에 있어서, R^2가 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, R^3은 플루오로에 의해 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬; 플루오로에 의해 임의로 치환된 페닐; 플루오로 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 피리디닐; 또는 플루오로에 의해 임의로 치환된 시클로프로필인 약학적 조성물.

청구항 110

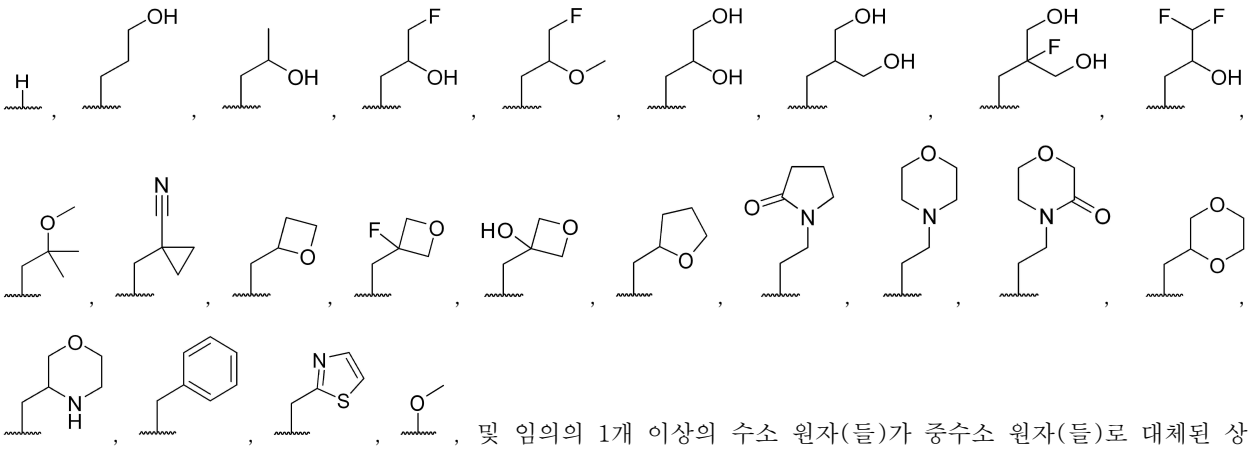
제38항에 있어서, R^2가



, 및 임의의 1개 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 상기 기 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 111

제38항에 있어서, R^2가



, 및 임의의 1개 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 상기 기 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.

청구항 112

제38항에 있어서, R^2가

a) 플루오린 및 $-OCH_3$ 둘 다에 의해 치환된 C_3-C_5 알킬,

b) $-OR^3$에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (각각의 R^3은 독립적으로 플루오린에 의해 임의로 치환된 페닐; 또는 플루오린 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 피리디닐임), 또는

c) R^{2a}에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서 각각의 R^{2a}는 독립적으로 할로겐; 중수소; 옥소에 의해 임의로 치환된

3- 내지 12-원 헤테로시클릴; 할로겐 또는 -OR^6에 의해 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴; C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴; -CN, 할로겐, 또는 -OR^6에 의해 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬; 또는 $S(O)_2R^3$임)

인 약학적 조성물.

청구항 113

제38항에 있어서, R^1이 피리딜, 인다졸릴, 1*H*-피롤로피리딜, 퀴놀리닐, 페닐 또는 인다닐이고, 이들 각각이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 것인 약학적 조성물.

청구항 114

제38항에 있어서,

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-히드록시-2-메틸프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3,3-디플루오로시클로부틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((8-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((5-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6,7-디플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디플루오로메톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-클로로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((8-클로로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부

틸)아미노) 부탄산;

2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-메톡시퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

(2S)-4-((2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((8-메톡시퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((8-클로로퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸) (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-에톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸

린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일) 옥시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-아세트아미도에틸)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산; 및

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산

으로부터 선택된 화학식 II의 화합물 또는 상기 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 115

제38항에 있어서,

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-히드록시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((3-시아노피라진-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)

부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일) 아미노)-4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)

퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일) 퀴나졸린-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)
아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-페녹시에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸)

(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일) 피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)
(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((6-(1H-피라졸-1-일) 피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(메틸술포닐)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노) 부탄산;

4-((2-플루오로-3-메톡시프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

(2S)-4-((옥세탄-2-일메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

4-((3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((3-플루오로프로필) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)
부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸) 피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

2-((5-시아노피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((5-(트리

플루오로메틸)피리미딘-2-일) 아미노) 부탄산;

4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

2-((5-브로모피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산;

4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일) 아미노) 부탄산;

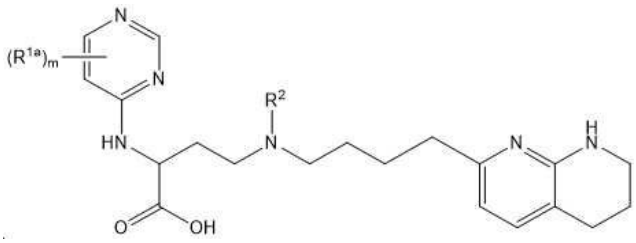
2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일) 부틸)아미노) 부탄산; 및

4-(((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산

으로부터 선택된 화학식 II의 화합물 또는 상기 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 116

제38항에 있어서, 화합물이 화학식 II-A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물:



(II-A)

여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3임.

청구항 117

제38항에 있어서,

(S)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티

리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

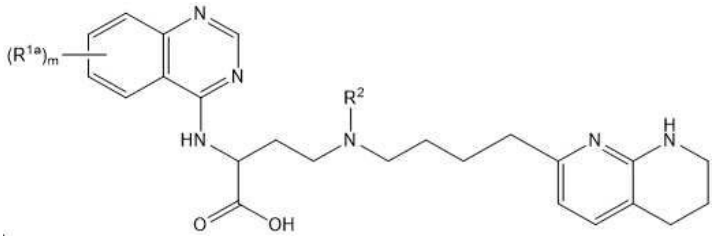
(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산; 및

(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 118

제38항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 II-B를 갖는 것인 약학적 조성물:



(II-B)

여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임.

청구항 119

제38항에 있어서,

(S)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((6,7-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-

1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(2S)-4-((2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((7,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-((2-히드록시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

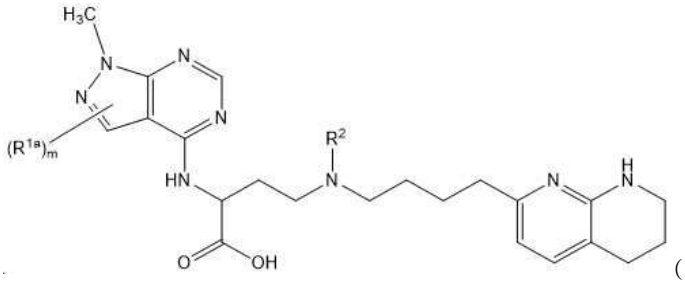
(S)-4-(((R)-2-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산; 및

(S)-4-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 120

제38항에 있어서, 화합물이 화학식 II-H의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물:



(II-H)

여기서 m은 0, 1, 또는 2임.

청구항 121

제38항에 있어서,

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산;

(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산; 및

(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸티에노

[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 122

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 123

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-히드록시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 124

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 125

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 126

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 127

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 128

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 129

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 130

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 131

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 132

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에

틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 133

제38항에 있어서, 화합물이 (S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 134

제38항에 있어서, R^1이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 피리미딘-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}가 독립적으로 피라졸릴, 메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸인 약학적 조성물.

청구항 135

제38항에 있어서, R^1이 메틸 및 트리플루오로메틸 둘 다에 의해 치환된 피리미딘-4-일인 약학적 조성물.

청구항 136

제38항에 있어서, R^1이 R^{1a}에 의해 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일이고, 여기서 각각의 R^{1a}가 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시인 약학적 조성물.

청구항 137

제38항에 있어서, R^2가 아래에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 약학적 조성물:

R^{2a}, 여기서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 플루오로, 플루오로에 의해 치환된 시클로부틸, 메틸에 의해 치환된 피라졸릴, 또는 $S(O)_2CH_3$임; 또는

$-OR^3$, 여기서, 각각의 R^3은 독립적으로 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, 플루오로에 의해 치환된 시클로프로필, 플루오로에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 플루오로 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 피리디닐임.

청구항 138

제38항에 있어서, R^2가 $-CH_2CH_2OCH_3$인 약학적 조성물.

청구항 139

제38항에 있어서, R^2가 할로겐 및 $-OR^3$ 둘 다에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^3이 독립적으로 C_1-C_6 알킬인 약학적 조성물.

청구항 140

제38항에 있어서, R^2가 R^{2b}에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 약학적 조성물.

청구항 141

제38항에 있어서, R^2가 시클로프로필에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 약학적 조성물.

청구항 142

제38항에 있어서, R^2가 R^{2a}에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소에 의해 임의로

치환된 4- 내지 5-원 헤테로시클릴; 할로겐 또는 -OR^6에 의해 임의로 치환된 페닐; 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 피라졸릴인 약학적 조성물.

청구항 143

제38항에 있어서, R^1이

피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 퀴나졸린-4-일, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일, 1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일, 피라진-2-일, 퀴놀린-4-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노피리미딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일, 퀴녹살린-2-일, 1H-인다졸-3-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 나프탈렌-1-일, 9H-퓨린-6-일, 또는 이소퀴놀린-1-일로부터 선택되고;

여기서 R^1은 메틸 및 플루오로에 의해 임의로 치환된

약학적 조성물.

청구항 144

제38항에 있어서, R^1이

피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 퀴나졸린-4-일, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일, 1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일, 피라진-2-일, 퀴놀린-4-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노피리미딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일, 퀴녹살린-2-일, 1H-인다졸-3-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 나프탈렌-1-일, 9H-퓨린-6-일 또는 이소퀴놀린-1-일이고;

여기서 R^1은 메틸 및 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환된

인 약학적 조성물.

청구항 145

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 폐 섬유성 질환인 약학적 조성물.

청구항 146

제145항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 147

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 특발성 폐 섬유증인 약학적 조성물.

청구항 148

제147항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 149

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 원발성 경화성 담관염인 약학적 조성물.

청구항 150

제149항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미

노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

청구항 151

제38항에 있어서, 섬유성 질환이 원발성 담즙성 담관염인 약학적 조성물.

청구항 152

제151항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본원은 2018년 3월 7일에 출원된 미국 가출원 제62/639,988호 및 2018년 6월 27일에 출원된 미국 가출원 제62/690,933호에 대한 우선권을 주장한다. 이들 출원의 개시내용은 그 전체 내용이 원용에 의해 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 많은 질환의 병리학적 특징인 섬유증은 손상된 조직을 복구하는 신체의 자연적인 능력의 기능 장애로 인해 발생한다. 치료하지 않고 방치하면 섬유증은 중요한 장기의 반흔을 유발하여 돌이킬 수 없는 손상과 궁극적인 장기 부전을 야기할 수 있다.

[0004] 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 환자는 단순 지방증에서 비알코올성 지방간염 (NASH)으로 진행한 다음 섬유증으로 진행할 수 있다. 간 섬유증은 초기 단계에서는 가역적이지만 진행성 간 섬유증은 간경변으로 이어질 수 있다.

[0005] 사구체 경화증과 요세관간질성 섬유증을 특징으로 하는 신장 섬유증은 다양한 만성 신장 질환 (CKD)의 최종적인 공통 징후이다. 초기 원인과 관계없이, 진행성 CKD는 종종 광범위한 조직 반흔을 초래하며, 이는 신장 실질의 파괴와 말기 신부전, 투석이나 신장 교체가 필요한 치명적인 병태를 초래한다.

[0006] 경피증은, 주로 섬유증, 혈관 변화 및 자가면역을 특징으로 하는 복잡하고 가변적인 병태의 스펙트럼을 포함한다. 경피증 장애 스펙트럼은 섬유증의 공통된 특징을 공유하여, 피부가 경화되거나 두꺼워진다. 일부 환자들의 경우, 이러한 경화는 제한된 영역에서만 발생하지만, 다른 환자들에서는 다른 주요 기관으로 퍼질 수 있다.

[0007] 심근 경색 후, 심장 구조 재형성은 염증 반응과 연관되어, 경색 부위에 반흔을 형성한다. 이 반흔 형성은 섬유조직 침착의 결과이며, 이는 심장 기능 감소 및 심장 내의 전기 활동의 중단을 초래할 수 있다.

[0008] 크론병은 병인이 알려지지 않은 만성 질환으로 의학적 또는 외과적 치료 환경에서도 진행되는 경향이 있다. 장 섬유증은 크론병의 가장 흔한 합병증 중 하나이며 소장과 결장에서의 협착 형성을 초래한다.

[0009] 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 병인이 알려지지 않은 만성, 진행성 섬유화 질환이며, 성인에서 발생하며 폐로 제한된다. IPF에서는, 폐 조직이 두꺼워지고 뻣뻣해지며 반흔이 생긴다. 폐 섬유증이 진행됨에 따라, 폐가 산소를 혈류로 전달하기가 더 어려워지고 장기가 제대로 기능하는 데 필요한 산소를 공급받지 못한다. IPF는 현재 미국에서 연간 약 200,000 명의 사람들에서 발생하며, 그 결과 연간 40,000 명의 사망을 초래한다. IPF 진단을 받은 환자는 진행성 호흡 곤란을 경험하며, 결국 완전한 호흡 부전을 경험한다.

[0010] 원발성 담즙 간경변으로도 알려진 원발성 담즙 담관염 (PBC)은 간의 손상과 섬유증을 유발하는 만성 간 질환이다. 이는 간의 소담관의 느리고 점진적인 파괴로 인해 초래되며, 담즙 및 기타 독소가 간에 축적되도록 하고, 이는 담즙 정체로 지칭되는 병태이다. 시간이 지남에 따라, 이는 간과 담도 모두에서 반흔와 섬유증을 일으킨다.

[0011] 비특이성 간질성 폐렴 (NSIP)은, 폐의 작은 기낭을 둘러싸고 분리하는 조직에서 발생하는 희귀 질환이다. 폐포라고 불리는 이 기낭은 폐와 혈류 사이에서 산소와 이산화탄소의 교환이 일어나는 곳이다. 간질성 폐렴은 폐포의 망사형 벽에 염증이 생기는 질환이다. 흉막 (폐와 폐의 개별 엽을 보호하고 완충하는 얇은 막)에도 염증이

생길 수 있다. NSIP에는 두 가지 주요 형태 (세포성 및 섬유성)가 존재한다. 세포성 형태는 주로 간질 세포의 염증에 의해 정의된다. 섬유성 형태는 폐 조직의 두꺼워짐과 반흔에 의해 정의된다. 이 반흔은 섬유증으로 알려져 있으며 비가역적이다. 폐 조직이 두꺼워지거나 반흔이 생기면, 이는 효과적으로 기능하지 못한다. 호흡의 효율성이 떨어지고 혈액 내 산소 수준이 낮아진다. (문헌 [Kim et al., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584; Kinder et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697])

[0012] 장기적인 환자 생존 또는 종합적 증상에 영향을 미치는 것으로 입증된 옵션이 현재 시중에 나와 있지 않기 때문에, 이용가능한 치료 과정이 거의 없다. 섬유성 질환의 치료에 대한 필요가 존재한다.

[0013] αvβ6 인테그린은 상피 세포에서 발현되며, 전환 성장 인자-β1 (TGFβ1)의 잠복-관련 펩티드에 결합하고 TGFβ1 활성화를 매개한다. 이의 발현 수준은 폐 및 담관 세포 손상 후 현저하게 증가하고, 조직 섬유증에서 중요한 생체내 역할을 수행한다. 증가된 수준은 또한 IPF 및 NSIP 환자의 사망률 증가와 관련이 있다.

[0014] 원발성 경화성 담관염 (PSC)은 담관 염증, 및 담관을 없애는 섬유증을 포함한다. 결과적으로, 장으로의 담즙의 흐름이 방해되어 간경변 및 후속적인 합병증, 예를 들어 간부전 및 간암을 초래할 수 있다. αvβ6의 발현은 PSC 환자의 간 및 담관에서 증가한다.

[0015] 본 개시내용은 섬유증 치료에 유용할 수 있는 αvβ6 인테그린 억제제를 제공한다.

발명의 내용

[0016] 본원은 αvβ6 인테그린 억제제인 아미노산 화합물, 이들 화합물을 함유하는 조성물 및 섬유성 질환과 같은 αvβ6 인테그린에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법을 개시한다.

[0017] 일 양태에서, 본원은 본원에 상술된 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 염 (예를 들어, 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 제공한다.

[0018] 일 양태에서, 본원은 또한, 본원에 상술된 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 염 (예를 들어, 이의 약학적으로 허용가능한 염), 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체 (예를 들어 인간)에서 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 본원에 상술된 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증 (예를 들어 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 담즙성 섬유증 (예를 들어 PBC)이다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본원은 섬유성 질환이 발생할 위험이 있는 개체 (예를 들어 인간)에서 섬유성 질환의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 본원에 상술된 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증 (예를 들어 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 PBC이다. 일부 구현예에서, 섬유성 질환이 발생할 위험이 있는 개체는 NAFLD, NASH, CKD, 경피증, 크론병, NSIP, PSC, PBC에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되거나, 또는 심근경색에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체이다.

[0021] 본원은 또한, 섬유성 질환의 치료를 위한, 본원에 상술된 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.

[0022] 본원은 또한, 섬유성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 상술된 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 전술된 것들 중 임의의 것을 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0023] 본원은 또한, 본원에 상술된 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는, 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법과 같은 본원에 기술된 방법에 따른 사용 설명서를 포함한다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본원은 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다. 본원은 또한, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형의 합성에 유용한 화

합물 중간체를 제공한다.

[0025] 일 양태에서, 본원은 본원에 상술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 염 (예를 들어, 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 제공한다.

[0026] 일 양태에서, 본원은 또한, 본원에 상술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 염 (예를 들어, 이의 약학적으로 허용가능한 염), 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체 (예를 들어 인간)에서 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 본원에 상술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증 (예를 들어 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 담즙성 섬유증 (예를 들어 PBC)이다.

[0028] 또 다른 양태에서, 본원은 섬유성 질환이 발생할 위험이 있는 개체 (예를 들어 인간)에서 섬유성 질환의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 본원에 상술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증 (예를 들어 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 PBC이다. 일부 구현예에서, 섬유성 질환이 발생할 위험이 있는 개체는 NAFLD, NASH, CKD, 경피증, 크론병, NSIP, PSC, PBC에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되거나, 또는 심근경색에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체이다.

[0029] 본원은 또한, 섬유성 질환의 치료를 위한, 본원에 상술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.

[0030] 본원은 또한, 섬유성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 상술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 전술된 것들 중 임의의 것을 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0031] 본원은 또한, 본원에 상술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는, 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법과 같은 본원에 기술된 방법에 따른 사용 설명서를 포함한다.

[0032] 또 다른 양태에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다. 본원은 또한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형의 합성에 유용한 화합물 중간체를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 본원에 개시된 화합물 1 내지 780을 나타낸다.

도 2는 본원에 개시된 다양한 화합물에 대한 생물학적 데이터와 함께 표 B-3을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 개시내용은 특히, 화학식 (A)의 화합물 및 이의 변형 또는 이의 염, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 조성물, 및 섬유성 질환 치료에 이러한 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0035] 본 개시내용은 특히, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 변형 또는 이의 염, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 조성물, 및 섬유성 질환 치료에 이러한 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0036] *정의*

[0037] 본원에서, 달리 명시되지 않는 한, 단수 표현은 하나 이상을 의미한다.

[0038] 본원에서, 값 또는 매개 변수에 대한 "약"의 언급은 그 값 또는 매개 변수 자체에 관한 구현예들을 포함 (및 기술)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 설명은 "X"에 대한 설명을 포함한다.

[0039] 본원에서, "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_1-C_{10}은 1 내지 10개의 탄소

원자를 의미함) 포화 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소 사슬 또는 이들의 조합을 의미하고 포함한다. 특정 알킬기는, 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_{20} 알킬"), 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_{10} 알킬"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{10} 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_6 알킬"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_6 알킬"), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_4 알킬")이다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0040] 본원에서, "알킬렌"은, 알킬과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다. 특정 알킬렌기는, 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_{20} 알킬렌"), 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_{10} 알킬렌"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{10} 알킬렌"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_6 알킬렌"), 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_5 알킬렌"), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_4 알킬렌"), 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_1-C_3 알킬렌")이다. 알킬렌의 예는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 이소프로필렌 ($-CH_2CH(CH_3)-$), 부틸렌 ($-CH_2(CH_2)_2CH_2-$), 이소부틸렌 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2-$), 펜틸렌 ($-CH_2(CH_2)_3CH_2-$), 헥실렌 ($-CH_2(CH_2)_4CH_2-$), 헵틸렌 ($-CH_2(CH_2)_5CH_2-$), 옥틸렌 ($-CH_2(CH_2)_6CH_2-$) 등과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0041] 본원에서, "알케닐"은, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 올레핀계 불포화 부위를 갖고 (즉, 적어도 하나의, 화학식 C=C의 모이어티를 갖고) 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_2-C_{10}은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소 사슬 또는 이들의 조합을 의미하고 포함한다. 알케닐기는 "시스" 또는"트랜스" 배열을 가질 수 있거나, 또는 대안적으로 "E" 또는"Z" 배열을 가질 수 있다. 특정 알케닐기는, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_{20} 알케닐"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{10} 알케닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_8 알케닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_6 알케닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_4 알케닐")이다. 알케닐기의 예는 에테닐 (또는 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐 (또는 알릴), 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 펜트-1-에닐, 펜트-2-에닐, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐 등과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0042] 본원에서, "알케닐렌"은, 알케닐과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다. 특정 알케닐렌기는, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_{20} 알케닐렌"), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_{10} 알케닐렌"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{10} 알케닐렌"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_6 알케닐렌"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_4 알케닐렌"), 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_3 알케닐렌")이다. 알케닐렌기의 예는 에테닐렌 (또는 비닐렌) ($-CH=CH-$), 프로페닐렌 ($-CH=CHCH_2-$), 1,4-부트-1-에닐렌 ($-CH=CH-CH_2CH_2-$), 1,4-부트-2-에닐렌 ($-CH_2CH=CHCH_2-$), 1,6-헥스-1-에닐렌 ($-CH=CH-(CH_2)_3CH_2-$) 등과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0043] 본원에서, "알키닐"은, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 아세틸렌계 불포화 부위를 갖고 (즉, 적어도 하나의, 화학식 C≡C의 모이어티를 갖고) 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_2-C_{10}은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소 사슬 또는 이들의 조합을 의미하고 포함한다. 특정 알키닐기는, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_{20} 알키닐"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{10} 알키닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_8 알키닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_6 알키닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_4 알키닐")이다. 알키닐기의 예는 에티닐 (또는 아세틸레닐), 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐 (또는 프로파길), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐 등과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0044] 본원에서, "알키닐렌"은, 알키닐과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다. 특정 알키닐렌기는, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_{20} 알키닐렌"), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_{10}

알키닐렌"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{10} 알키닐렌"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_6 알키닐렌"), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_4 알키닐렌") 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_2-C_3 알키닐렌")이다. 알키닐렌의 예는 에티닐렌 (또는 아세틸레닐렌) (-C≡C-), 프로피닐렌 (-C≡CCH$_2$-) 등과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0045] 본원에서, "시클로알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_3-C_{10}은 3 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 포화 시클릭 1가 탄화수소 구조를 의미하고 포함한다. 시클로알킬은 시클로헥실과 같이 단일 고리로 구성될 수 있거나, 또는 아다만틸과 같이 다중 고리로 구성될 수 있다. 하나 초과의 고리를 포함하는 시클로알킬은 융합, 스피로 또는 가교되거나, 또는 이들의 조합일 수 있다. 특정 시클로알킬기는 3 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는 것들이다. 바람직한 시클로알킬은, 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖거나 ("C_3-C_8 시클로알킬"), 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖거나 ("C_3-C_6 시클로알킬"), 또는 3 내지 4개의 고리 탄소 원자를 갖는 ("C_3-C_4 시클로알킬") 시클릭 탄화수소이다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 노르보르닐 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0046] 본원에서, "시클로알킬렌"은, 시클로알킬과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다. 시클로알킬렌은, 융합, 스피로 또는 가교되거나, 또는 이들의 조합일 수 있는 다중 고리 또는 단일 고리로 구성될 수 있다. 특정 시클로알킬렌기는 3 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는 것들이다. 바람직한 시클로알킬렌은, 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖거나 ("C_3-C_8 시클로알킬렌"), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖거나 ("C_3-C_6 시클로알킬렌"), 또는 3 내지 4개의 고리 탄소 원자를 갖는 ("C_3-C_4 시클로알킬렌") 시클릭 탄화수소이다. 시클로알킬렌의 예는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헵틸렌, 노르보르닐렌 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 시클로알킬렌은 동일한 고리 탄소 원자 또는 상이한 고리 탄소 원자들을 통해 나머지 구조에 부착될 수 있다. 시클로알킬렌이 2개의 상이한 고리 탄소 원자들을 통해 나머지 구조에 부착되는 경우, 연결 결합은 서로에 대해 시스- 또는 트랜스일 수 있다. 예를 들어, 시클로프로필렌은 1,1-시클로프로필렌 및 1,2-시클로프로필렌 (예를 들어 시스-1,2-시클로프로필렌 또는 트랜스-1,2-시클로프로필렌) 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0047] 본원에서, "시클로알케닐"은, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 올레핀계 불포화 부위를 갖고 (즉, 적어도 하나의, 화학식 C=C의 모이어티를 갖고) 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_3-C_{10}은 3 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 시클릭 비방향족 1가 탄화수소 구조를 의미하고 포함한다. 시클로알케닐은 시클로헥세닐과 같이 단일 고리로 구성될 수 있거나, 또는 노르보르네닐과 같이 다중 고리로 구성될 수 있다. 바람직한 시클로알케닐은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 불포화 시클릭 탄화수소 ("C_3-C_8 시클로알케닐")이다. 시클로알케닐기의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 노르보르네닐 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0048] 본원에서, "시클로알케닐렌"은, 시클로알케닐과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다.

[0049] 본원에서, "아릴" 또는 "Ar"은 단일 고리 (예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 불포화 방향족 카르보시클릭기를 의미하며, 이 축합 고리는 방향족일 수도 있고 아닐 수도 있다. 특정 아릴기는 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{14} 아릴")이다. 적어도 하나의 고리가 비방향족인 하나 초과의 고리를 갖는 아릴기는, 방향족 고리 위치 또는 비방향족 고리 위치에서, 모구조 (parent structure)에 연결될 수 있다. 일 변형에서, 적어도 하나의 고리가 비방향족인 하나 초과의 고리를 갖는 아릴기는, 방향족 고리 위치에서, 모구조에 연결된다.

[0050] 본원에서, "아릴렌"은, 아릴과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다. 특정 아릴렌기는 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 것들 ("C_6-C_{14} 아릴렌")이다.

[0051] 본원에서, "헤테로아릴"은, 1 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황과 같은 헤테로원자를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 갖는 불포화 방향족 시클릭기를 의미한다. 헤테로아릴기는 단일 고리 (예를 들어 피리딜, 푸릴) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어 인돌리지닐, 벤조티에닐)를 가질 수 있으며, 이 축합 고리는 방향족일 수도 있고 아닐 수도 있다. 특정 헤테로아릴기는, 1 내지 12개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-원 내지 14-

원 고리, 1 내지 8개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-원 내지 10-원 고리, 1 내지 5개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-원, 6-원 또는 7-원 고리이다. 일 변형에서, 특정 헤테로아릴기는 1 내지 6개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 방향족 5-원, 6-원 또는 7-원 고리이다. 또 다른 변형에서, 특정 헤테로아릴기는 1 내지 12개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 고리 헤테로원자를 갖는 폴리시클릭 방향족 고리이다. 적어도 하나의 고리가 비방향족인 하나 초과의 고리를 갖는 헤테로아릴기는, 방향족 고리 위치 또는 비방향족 고리 위치에서, 모구조에 연결될 수 있다. 일 변형에서, 적어도 하나의 고리가 비방향족인 하나 초과의 고리를 갖는 헤테로아릴기는, 방향족 고리 위치에서, 모구조에 연결된다. 헤테로아릴기는 고리 탄소 원자 또는 고리 헤테로원자에서 모구조에 연결될 수 있다.

[0052] 본원에서, "헤테로아릴렌"은, 헤테로아릴과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다.

[0053] 본원에서, "헤테로사이클", "헤테로시클릭"또는 "헤테로시클릴"은, 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖고 1 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 1 내지 6개의 고리 헤테로원자, 예를 들어 질소, 황 또는 산소 등을 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 시클릭기를 의미한다. 하나 초과의 고리를 포함하는 헤테로사이클은 융합, 가교 또는 스피로 또는 이들의 조합일 수 있지만, 헤테로아릴기는 배제한다. 헤테로시클릴기는 임의로, 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 특정 헤테로시클릴기는, 1 내지 13개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 14-원 고리, 1 내지 11개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 12-원 고리, 1 내지 9개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 10-원 고리, 1 내지 7개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 8-원 고리, 1 내지 5개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 6-원 고리이다. 일 변형에서, 헤테로시클릴은 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 또는 1 내지 6개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2, 1 내지 3, 또는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 3-원, 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 포함한다. 또 다른 변형에서, 헤테로시클릴은 1 내지 12개의 고리 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 고리 헤테로원자를 갖는 폴리시클릭 비방향족 고리를 포함한다.

[0054] 본원에서, "헤테로시클릴렌"은, 헤테로시클릴과 동일하지만 2가의 원자가를 갖는 잔기를 의미한다.

[0055] "할로" 또는 "할로겐"은 원자 번호 9 내지 85를 갖는 17족 원소를 의미한다. 바람직한 할로기는 불소, 염소, 브롬 및 요오드의 라디칼을 포함한다. 잔기가 하나 초과의 할로겐으로 치환된 경우, 이는 부착된 할로겐 모이어티의 수에 상응하는 접두사를 사용하여 지칭될 수 있으며, 예를 들어, 디할로아릴, 디할로알킬, 트리할로아릴 등은, 동일한 할로겐일 수 있지만 반드시 그런 것은 아닌 2개 ("디") 또는 3개의 ("트리") 할로기로 치환된 아릴 또는 알킬을 의미하며, 따라서 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴의 범위 내에 속한다. 각각의 수소가 할로기로 대체된 알킬기는 "퍼할로알킬"로 지칭된다. 바람직한 퍼할로알킬기는 트리플루오로메틸 ($-CF_3$)이다. 유사하게, "퍼할로알콕시"는 알콕시기의 알킬 모이어티를 구성하는 탄화수소의 각각의 H를 할로겐으로 대체한 알콕시기를 의미한다. 퍼할로알콕시기의 예는 트리플루오로메톡시 ($-OCF_3$)이다.

[0056] "카르보닐"은 C=O기를 의미한다.

[0057] "티오카르보닐"은 C=S기를 의미한다.

[0058] "옥소"는 =O 모이어티를 의미한다.

[0059] "D"는 중수소 (^2H)를 의미한다.

[0060] "T"는 삼중수소 (^3H)를 의미한다.

[0061] 각각의 수소가 중수소로 대체된 알킬기는 "과중수소화된 (perdeuterated)" 것으로 지칭된다. 각각의 수소가 삼중수소로 대체된 알킬기는 "과삼중수소화된 (pertritiated)" 것으로 지칭된다.

[0062] "임의로 치환된"은, 달리 명시되지 않는 한, 특정 기가, 그 기에 대해 나열된 동일하거나 상이할 수 있는 치환기들 중 하나 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개)으로 치환 또는 비치환될 수 있음을 의미한다. 일 구현예에

서, 임의로 치환된 기는 하나의 치환기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 임의로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 임의로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 임의로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 일부 구현예에서, 임의로 치환된 기는 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 3, 2 내지 4, 또는 2 내지 5개의 치환기를 갖는다. 일 구현예에서, 임의로 치환된 기는 비치환된다.

[0063] 임의로 치환된 모이어티는, 상기 모이어티 상의 치환에 이용가능한 원자가의 수가 허용하는 경우, 5개 초과의 치환기로 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 프로필기는 7개의 할로겐 원자로 치환되어 퍼할로프로필기를 제공할 수 있다. 상기 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0064] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서, "개체"는 영장류, 인간, 소, 말, 고양이, 개 또는 설치류를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 포유 동물을 의미한다. 일 변형에서 상기 개체는 인간이다.

[0065] 본원에서, "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익하거나 목적하는 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 질환으로 인한 하나 이상의 증상의 감소, 질환의 정도 감소, 질환의 안정화 (예를 들어, 질환의 악화 예방 또는 지연), 질환의 확산 예방 또는 지연, 질환의 발생 또는 재발 지연, 질환의 진행 지연 또는 늦춤, 질환 상태 개선, 질환의 완화 (부분적 또는 전체적) 제공, 질환을 치료하는 데 필요한 하나 이상의 다른 약물의 용량 감소, 다른 약물의 효과 향상, 질환의 진행 지연, 삶의 질 향상, 및/또는 생존 연장. "치료"에 또한 포함되는 것은 섬유증의 병리학적 결과의 감소이다. 본 발명의 방법은 이러한 치료의 양태들 중 임의의 하나 이상을 고려한다.

[0066] 본원에서, 용어 "유효량"은 특정 치료 형태에서 유효해야 하는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 당업계에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 하나 이상의 용량일 수 있으며, 즉, 목적하는 치료 종말점을 달성하기 위해 단일 용량 또는 다중 용량이 필요할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료제 (예를 들어, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있으며, 단일 제제는, 하나 이상의 다른 제제와 함께 투여되는 경우 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 공동 투여된 화합물들 중 임의의 것의 적합한 용량은 임의로, 상기 화합물들의 조합된 작용 (예를 들어, 부가 또는 상승 효과)으로 인해 감소될 수 있다.

[0067] "치료적 유효량"은 목적하는 치료 결과를 생성하기에 충분한, 화합물 또는 이의 염의 양을 의미한다.

[0068] 본원에서, "단위 투여 형태"는 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 단위 투여 형태는 단일 또는 병용 요법을 포함할 수 있다.

[0069] 본원에서, 용어 "제어 방출 (controlled release)"은, 약물의 방출이 즉각적이 아닌 약물-함유 제제 또는 이의 분획을 의미하며, 즉 "제어 방출" 제제를 사용할 때, 투여가 흡수 풀 (absorption pool) 내로의 약물의 즉각적인 방출을 초래하지 않는다. 이 용어는 장기간에 걸쳐 약물 화합물을 점진적으로 방출하도록 설계된 데포 (depot) 제제를 포함한다. 제어 방출 제제는, 일반적으로 약물 화합물을 목적하는 방출 특성 (예를 들어 pH-의존성 또는 pH-비의존성 용해도, 다양한 정도의 수용해도 등)을 갖는 담체, 중합체 또는 다른 화합물과 혼합하고, 상기 혼합물을 목적하는 전달 경로에 따라 제형화하는 것을 포함하는, 다양한 약물 전달 시스템을 포함할 수 있다 (예를 들어, 코팅된 캡슐, 이식가능한 저장소 (implantable reservoir), 생분해성 캡슐을 포함하는 주사액 등).

[0070] 본원에서 "약학적으로 허용가능한" 또는 "약리학적으로 허용가능한"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 물질을 의미하며, 예를 들어, 상기 물질은 임의의 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 그것이 함유된 조성물의 다른 구성 요소들 중 임의의 것과 유해한 방식으로 상호 작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 약학적 조성물에 혼입될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 바람직하게는 독성 및 제조 시험의 필수 표준을 충족하고/거나 미국 식품 의약국 (U.S. Food and Drug administration)에서 작성한 비활성 성분 안내서 (Inactive Ingredient Guide)에 포함되어 있다.

[0071] "약학적으로 허용가능한 염"은 유리 (비염) 화합물의 생물학적 활성의 적어도 일부를 보유하고 개체에게 약물 또는 의약품으로 투여될 수 있는 염이다. 예를 들어, 이러한 염은 하기를 포함한다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부가염; 또는 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 숙신산, 말레산, 타르타르산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; (2) 모화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 유기 염기와 배위 결합할 때 형성되는 염. 허용가능한 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 포함한다. 허용가

능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 제조 공정에서 계내에서, 또는 유리 산 또는 염기 형태의 본 발명의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기 또는 산과 각각 개별적으로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 후속 정제 동안 단리함으로써 제조될 수 있다.

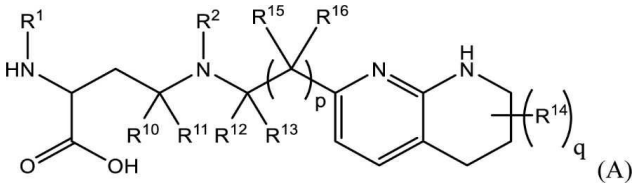
[0072] 본원에서, 용어 "부형제"는 약물 또는 의약품의 제조에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질, 예를 들어, 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 함유하는 정제를 의미한다. 부형제라는 용어는, 결합제, 붕해제, 코팅, 압축/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여용 용액, 저작정용 물질, 감미료 또는 향료, 현탁제/겔화제 또는 습식 과립화제로 사용되는 임의의 물질을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 결합제는 예를 들어, 카보머, 포비돈, 잔탄 검 등을 포함하고; 코팅은 예를 들어 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 젤란 검, 말토덱스트린, 장용 코팅 등을 포함하고; 압축/캡슐화 보조제는 예를 들어 탄산칼슘, 덱스트로스, 프룩토스 dc (dc = "직접 압축성 (directly compressible)"), 허니 dc (honey dc), 락토스 (무수화물 또는 일수화물; 임의로 아스파탐, 셀룰로스 또는 미정질 셀룰로스와 조합됨), 전분 dc, 수크로스를 포함하고; 붕해제는 예를 들어 크로스카르멜로스 나트륨, 젤란 검, 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함하고; 크림 또는 로션은 예를 들어 말토덱스트린, 카라기난 등을 포함하고; 윤활제는 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등을 포함하고; 저작정용 물질은 예를 들어, 덱스트로스, 프룩토스 dc, 락토스 (일수화물, 임의로 아스파탐 또는 셀룰로스와 조합됨) 등을 포함하고; 현탁제/겔화제는 예를 들어 카라기난, 나트륨 전분 글리콜레이트, 잔탄 검 등을 포함하고; 감미료는 예를 들어, 아스파탐, 덱스트로스, 프룩토스 dc, 소르비톨, 수크로스 dc 등을 포함하고; 및 습식 과립화제는 예를 들어 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미정질 셀룰로스 등을 포함한다.

[0073] 달리 언급되지 않는 한, "실질적으로 순수한"은 10% 이하의 불순물을 함유하는 조성물, 예를 들어 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0.5% 미만의 불순물을 포함하는 조성물을 의미한다.

[0074] 본원에서, "포함하는" 것으로 기술된 양태 및 구현예는 "구성된" 및 "본질적으로 구성된"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0075] 화합물

[0076] 일 양태에서, 본원은 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0077] 

(A)

[0078] (여기서,

[0079] R^1은 C_6-C_{14} 아릴 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고, C_6-C_{14} 아릴 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 R^{1a}로 임의로 치환되고;

[0080] R^2는 수소; 중수소; R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; -OH; R^{2a}로 임의로 치환된 -O-C_1-C_6 알킬; R^{2b}로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; R^{2b}로 임의로 치환된 -O-C_3-C_6 시클로알킬; R^{2c}로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴; 또는 $-S(O)_2R^{2d}$이고; 단, 질소 원자에 직접 결합된 임의의 탄소 원자는 할로겐 이외의 R^{2a} 모이어티로 임의로 치환되고;

[0081] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_4-C_8 시클로알케닐, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 중수소, 할로겐, -CN, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NR^4R^5$, $-NO_2$, $-C{=}NH(OR^3)$, $-C(O)R^3$, $-OC(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-NR^3S(O)R^4$, $-NR^3S(O)_2R^4$, $-S(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, 또는 $-P(O)(OR^4)(OR^5)$이고, 각각의 R^{1a}는, 가능한

경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, -CN, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_8 시클로알킬, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 또는 중수소, 옥소, -OH 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

[0082] 각각의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, 및 R^{2f}는 독립적으로 옥소 또는 R^{1a}이고;

[0083] R^{2d}는 R^{2e}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 R^{2f}로 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0084] R^3은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, R^3의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로겐, 중수소, 옥소, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

[0085] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, R^4 및 R^5의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되거나;

[0086] 또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, 옥소 또는 -OH로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0087] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0088] 또는 R^6 및 R^7는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 할로겐, 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0089] R^8 및 R^9은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0090] 또는 R^8 및 R^9는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 옥소, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0091] R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0092] R^{14}는 중수소이고;

[0093] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이고;

[0094] 각각의 R^{15}는 수소, 중수소 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고;

[0095] 각각의 R^{16}은 수소, 중수소 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고;

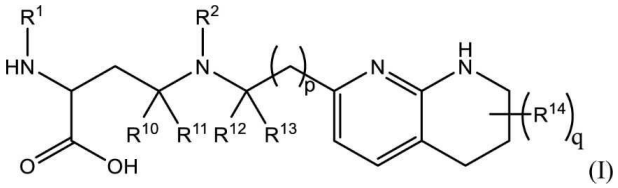
[0096] p는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9임).

[0097] 일 변형에서, 본원은 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NHR^1 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 변형에서, 본원은 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NHR^1 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (A)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0098] 화학식 (A)의 일 변형에서, R^2는, 질소 원자에 직접 결합된 임의의 탄소 원자가 비치환되거나 중수소로 치환된다는 단서를 갖는다.

[0099] 본원의 설명에서, 특정 모이어티의 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태는, 마치 설명들의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼, 다른 모이어티의 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (A)의 R^1과 관련하여 본원에 제공된 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태는, 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼, R^2의 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태와 조합될 수 있다.

[0100] 일 양태에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0101] 
(I)

[0102] (여기서,

[0103] R^1은 C_6-C_{14} 아릴 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고, C_6-C_{14} 아릴 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 R^{1a}로 임의로 치환되고;

[0104] R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; R^{2b}로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; R^{2c}로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴; 또는 $-S(O)_2R^{2d}$이고;

[0105] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_4-C_8 시클로알케닐, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 중수소, 할로겐, -CN, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NR^4R^5$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^3)$, $-C(O)R^3$, $-OC(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-NR^3S(O)R^4$, $-NR^3S(O)_2R^4$, $-S(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, 또는 $-P(O)(OR^4)(OR^5)$이고, 각각의 R^{1a}는, 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, -CN, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_8 시클로알킬, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 또는 중수소, 옥소, -OH 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

[0106] 각각의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, 및 R^{2f}는 독립적으로 옥소 또는 R^{1a}이고;

[0107] R^{2d}는 R^{2e}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 R^{2f}로 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0108] R^3은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, R^3의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로겐,

중수소, 옥소, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

[0109] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, R^4 및 R^5의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되거나;

[0110] 또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, 옥소 또는 -OH로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0111] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0112] 또는 R^6 및 R^7는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 할로겐, 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0113] R^8 및 R^9은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0114] 또는 R^8 및 R^9는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 옥소, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0115] R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0116] R^{14}는 중수소이고;

[0117] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이고;

[0118] p는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9임).

[0119] 일 변형에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NHR^1 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 변형에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NHR^1 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

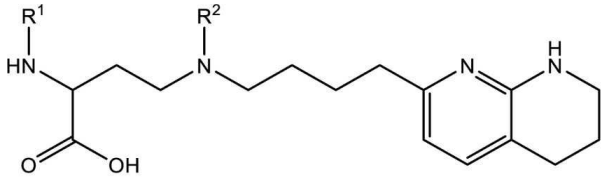
[0120] 화학식 (I)의 일 변형에서, R^2는, 질소 원자에 직접 결합된 임의의 탄소 원자가 할로겐 이외의 R^{2a} 모이어티로 임의로 치환된다는 단서를 포함한다. 화학식 (I)의 일 변형에서, R^2는, 질소 원자에 직접 결합된 임의의 탄소 원자가 비치환되거나 중수소로 치환된다는 단서를 포함한다.

[0121] 본원의 설명에서, 특정 모이어티의 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태는, 마치 설명들의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼, 다른 모이어티의 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 R^1과 관련하여 본원에 제공된 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태는, 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼, R^2의 모든 설명, 변형, 구현예 또는 양태와 조합될 수 있다.

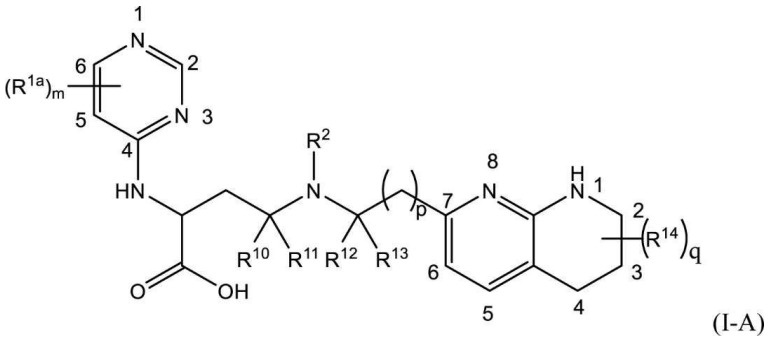
[0122] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^{1a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, R^{2f}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, 또는 R^{16} 중 적어도 하나가 중수소이다.

[0123] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일이고, 여기서 R^{1a}는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴) 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸)이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일이고, 여기서 R^{1a}는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴 또는 피리디닐) 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸)이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 메틸 및 트리플루오로메틸 둘 모두로 치환된 피리미딘-4-일이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 메틸 및 피리디닐 둘 모두로 치환된 피리미딘-4-일이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일이며, 여기서 R^{1a}는 C_6-C_{14} 아릴 (예를 들어, 페닐)이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일이며, 여기서 R^{1a}는 -CN이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-2-일이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 여기서 R^{1a}는 할로겐, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 트리플루오로메틸), -CN, 또는 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필)이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일이고, 여기서 R^{1a}는 할로겐 (예를 들어 플루오로 및 클로로), 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 트리플루오로메틸), 또는 C_1-C_6 알콕시 (예를 들어, 메톡시)이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일이고, 여기서 R^{1a}는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피리디닐)이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피라졸로피리미디닐이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피라졸로피리미디닐이고, 여기서 R^{1a}는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^{1} 모이어티는 비치환된다. R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^{1} 모이어티는 하나의 R^{1a}로 치환된다. R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^{1} 모이어티는, 동일하거나 상이할 수 있는 2 내지 6 또는 2 내지 5 또는 2 내지 4 또는 2 내지 3개의 R^{1a} 모이어티로 치환된다.

[0124] R^{1} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1} 변수 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1} 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

[0125] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II)를 갖거나 또는 이의 염이다:  (II) (여기서 R^{1} 및 R^{2}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음).

[0126] R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-A)를 갖거나 이의 염이다:

[0127] 
(I-A)

[0128] (여기서 R^{1a}, R^{2}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 피리미딘 고리 및 테트라히드로나프티리딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

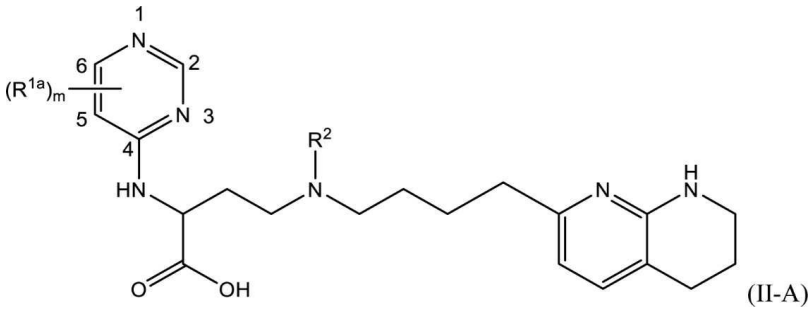
[0129] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-A)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0130] 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-A)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-A)의 일부 구현예에서, m은 1, 2 또는 3이다.

[0131] 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 2-위치에 존재한다. 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-A)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

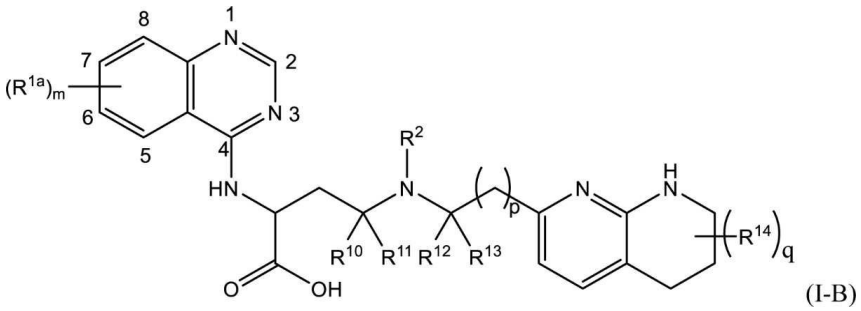
[0132] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-A)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-A)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-A)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

[0133] 화학식 (I-A)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-A)를 갖거나 또는 이의 염이다:

[0134] 

[0135] (여기서 R^{1a} 및 R^{2}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^{2} 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-A) 및 (II-A)에 동일하게 적용된다.

[0136] R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-B)를 갖거나 이의 염이다:

[0137] 

[0138] (여기서 R^{1a}, R^{2}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 퀴나졸린 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

[0139] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-B)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

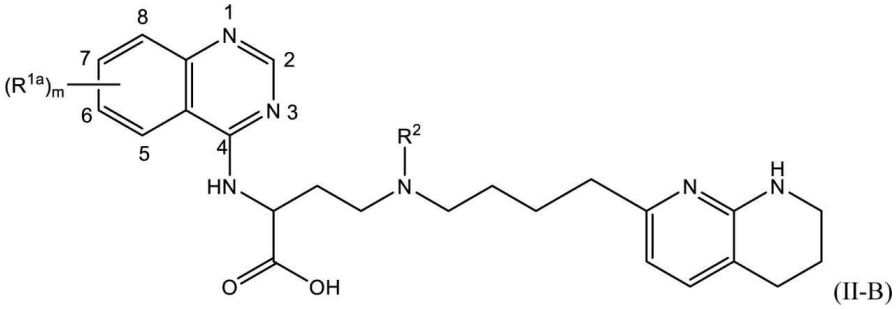
[0140] 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-B)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0141] 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 2-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 5-위치에 존재

한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-B)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

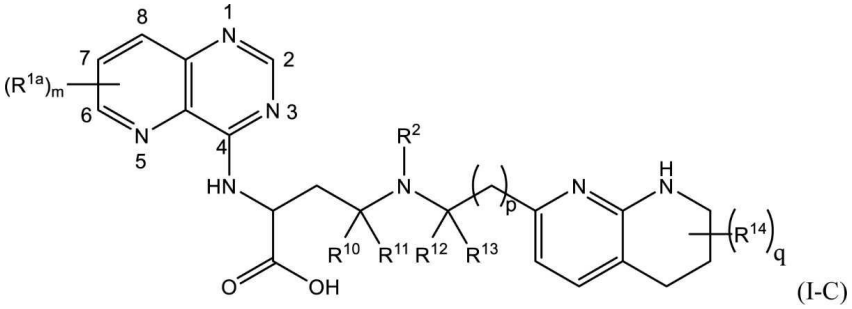
[0142] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-B)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-B)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-B)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

[0143] 화학식 (I-B)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-B)를 갖거나 또는 이의 염이다:

[0144] 
(II-B)

[0145] (여기서 R^{1a} 및 R^{2}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 퀴나졸린 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^{2} 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-B) 및 (II-B)에 동일하게 적용된다.

[0146] R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-C)를 갖거나 이의 염이다:

[0147] 
(I-C)

[0148] (여기서 R^{1a}, R^{2}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 피리도[3,2-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

[0149] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-C)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-C)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-C)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

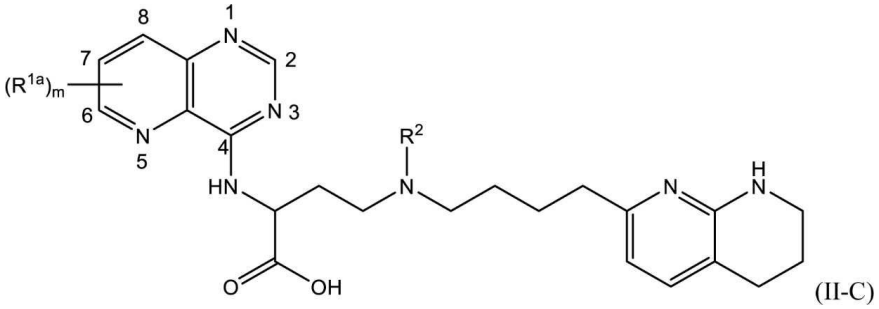
[0150] 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-C)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0151] 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 2-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및

7-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-C)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-C)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

[0152] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-C)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-C)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-C)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

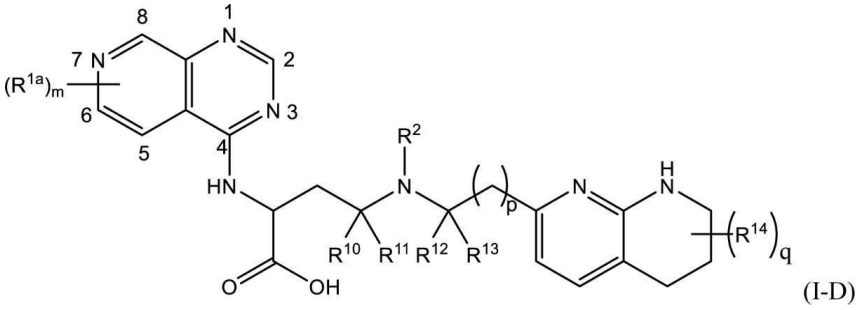
[0153] 화학식 (I-C)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-C)를 갖거나 또는 이의 염이다:

[0154] 

(II-C)

[0155] (여기서 R^{1a} 및 R^{2}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 피리도[3,2-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^{2} 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-C) 및 (II-C)에 동일하게 적용된다.

[0156] R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-D)를 갖거나 이의 염이다:

[0157] 

(I-D)

[0158] (여기서 R^{1a}, R^{2}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 피리도[3,4-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

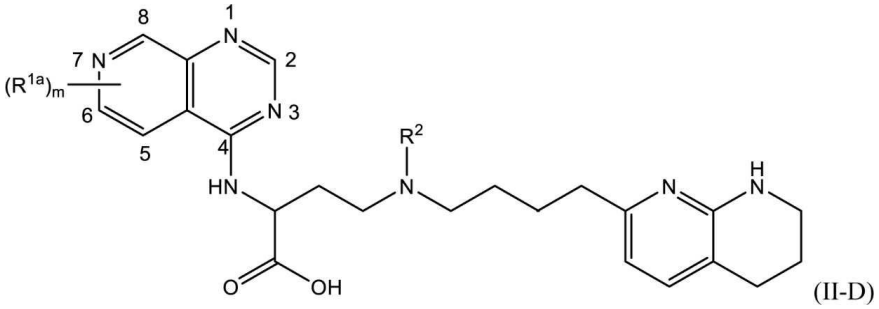
[0159] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-D)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-D)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-D)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0160] 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-D)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I)-D의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0161] 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 2-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-D)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-D)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

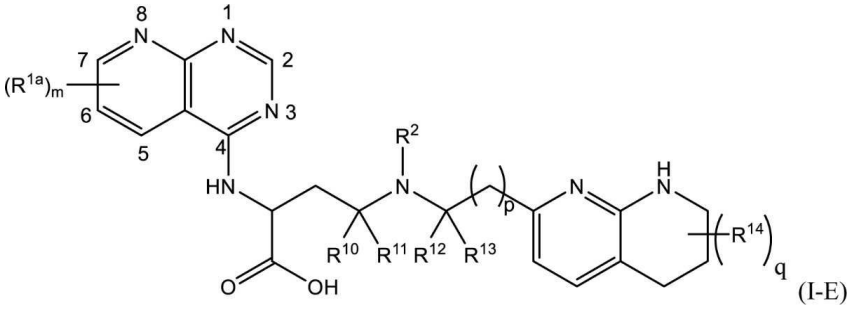
[0162] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-D)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-D)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-D)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

[0163] 화학식 (I-D)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-D)를 갖거나 또는 이의 염이다:

[0164] 
(II-D)

[0165] (여기서 R^{1a} 및 R^{2}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 피리도[3,4-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^{2} 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-D) 및 (II-D)에 동일하게 적용된다.

[0166] R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-E)를 갖거나 이의 염이다:

[0167] 
(I-E)

[0168] (여기서 R^{1a}, R^{2}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 피리도[2,3-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

[0169] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-E)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

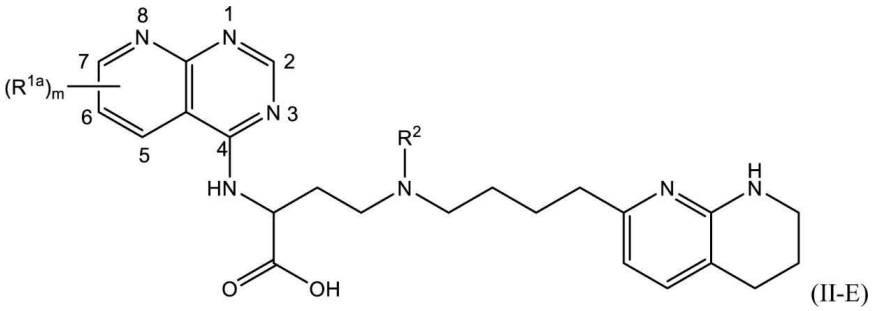
[0170] 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-E)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0171] 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 2-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및

6-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-E)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

[0172] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-E)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-E)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-E)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

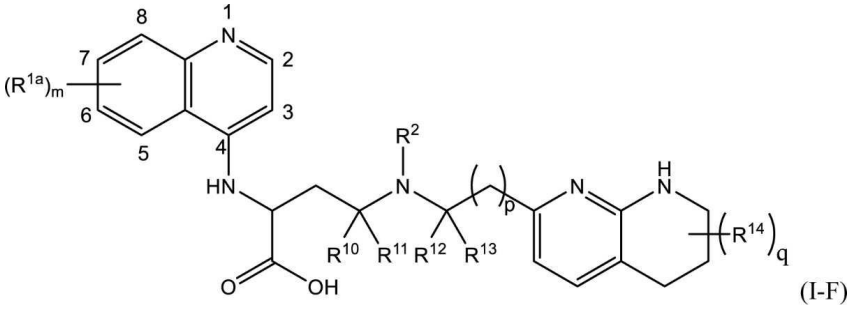
[0173] 화학식 (I-E)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-E)를 갖거나 또는 이의 염이다:

[0174] 

(II-E)

[0175] (여기서 R^{1a} 및 R^2는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 피리도[2,3-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^2 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-E) 및 (II-E)에 동일하게 적용된다.

[0176] R^1이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-F)를 갖거나 이의 염이다:

[0177] 

(I-F)

[0178] (여기서 R^{1a}, R^2, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 퀴놀린 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

[0179] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-F)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-F)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-F)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

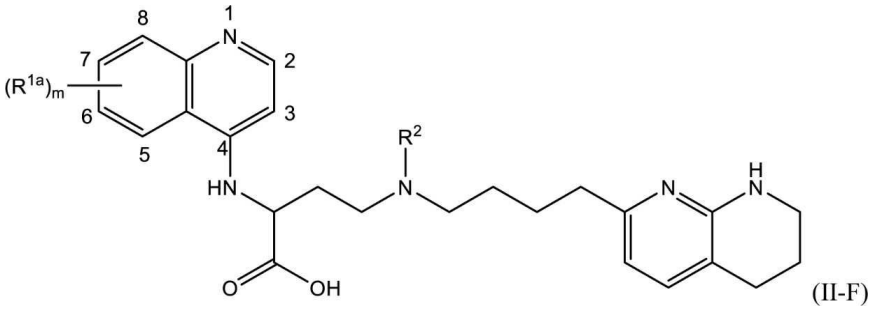
[0180] 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-F)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0181] 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 2-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 3-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 3-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 2-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m

은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 2-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 2-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 2-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-F)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 6이고, R^{1a}기들은 2-위치, 3-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-F)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

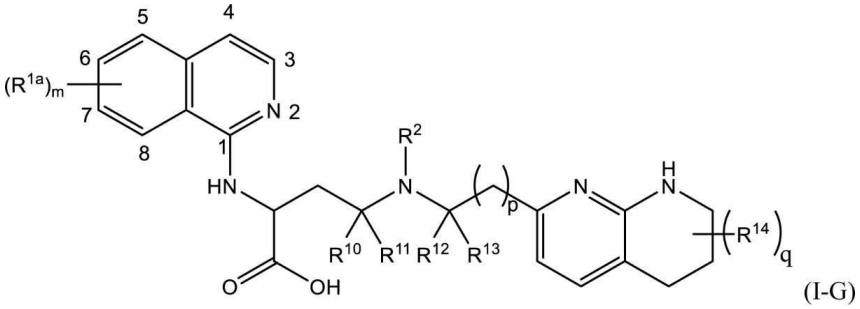
[0182] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-F)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-F)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-F)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

[0183] 화학식 (I-F)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-F)를 갖거나 또는 이의 염이다:

[0184] 
(II-F)

[0185] (여기서 R^{1a} 및 R^{2}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 퀴놀린 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^{2} 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-F) 및 (II-F)에 동일하게 적용된다.

[0186] R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-G)를 갖거나 이의 염이다:

[0187] 
(I-G)

[0188] (여기서 R^{1a}, R^{2}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 이소퀴놀린 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

[0189] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-G)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-G)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-G)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0190] 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-G)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구

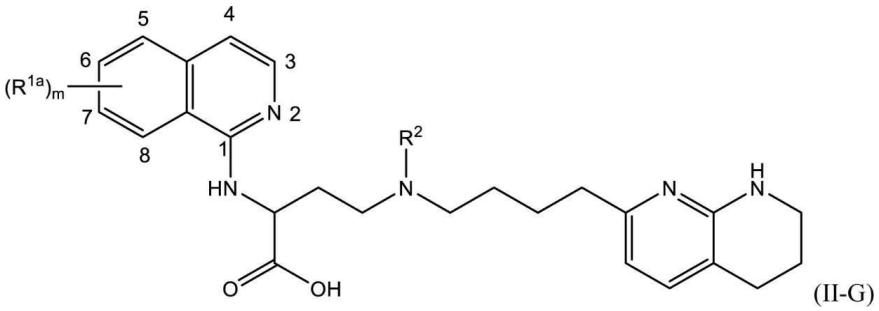
현예에서, m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0191] 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 3-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 4-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 4-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 4-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 4-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 4-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 4-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치 및 5-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 4-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 4-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 4-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 4-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 4-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 4-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 3-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은

5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이고, R^{1a}기들은 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 5-위치 및 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 5-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 5-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 4-위치, 3-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 4-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 4-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 4-위치, 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 4-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 3-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 4이고, R^{1a}기들은 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 5-위치, 6-위치 및 7-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 5-위치, 6-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 5-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 4-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이고, R^{1a}기들은 3-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 화학식 (I-G)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 6이고, R^{1a}기들은 3-위치, 4-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 및 8-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-G)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

[0192] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-G)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-G)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-G)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

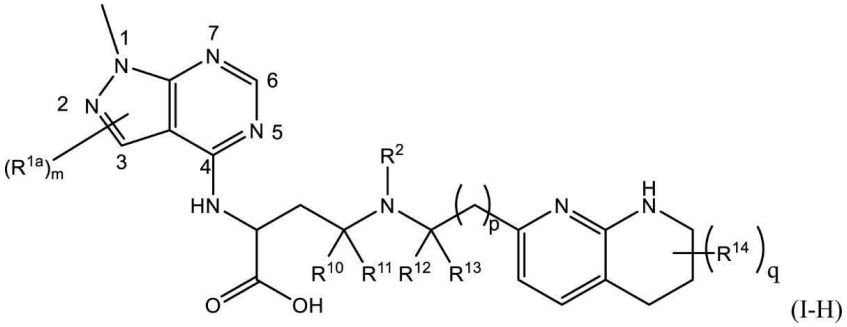
[0193] 화학식 (I-G)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-G)를 갖거나 또는 이의 염이다:

[0194] 

(II-G)

[0195] (여기서 R^{1a} 및 R^{2}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 이소퀴놀린 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^{2} 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-G) 및 (II-G)에 동일하게 적용된다.

[0196] R^{1}이 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 (I-H)를 갖거나 이의 염이다:

[0197] 

(I-H)

[0198] (여기서 R^{1a}, R^{2}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, q 및 p는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 또는 2이고, 1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음).

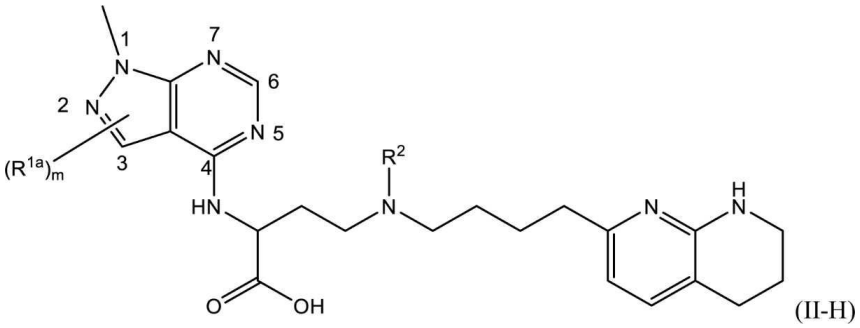
[0199] 일 구현예에서, 본원은 화학식 (I-H)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열이다. 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식 (I-H)의 화합물 또는 이의 염을 제공하며, 여기서 CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*R*" 배열이다. 본원은 또한 화학식 (I-H)의 화합물의 혼합물을 포함하며, 이는 정해진 화합물의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 및 상이한 화학식의 2개 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0200] 화학식 (I-H)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0, 1, 또는 2이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-H)의 화합물의 추가 구현예에서, m은 0, 1, 또는 2이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다. 화학식 (I-H)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 또는 2이다.

[0201] 화학식 (I-H)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I-H)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 3-위치에 존재한다. 화학식 (I-H)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이고, R^{1a}는 6-위치에 존재한다. 화학식 (I-H)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이고, R^{1a}기들은 3-위치 및 6-위치에 존재한다. 하나 초과의 R^{1a}기가 존재하는 경우 모두에서, R^{1a}기는 독립적으로 선택될 수 있다. 화학식 (I-H)의 화합물 또는 이의 염의 이들 구현예 중 임의의 것에서, CO_2H 및 NH 모이어티를 갖는 탄소는 "*S*" 배열 또는 "*R*"배열일 수 있다.

[0202] R^{1a} 및 m 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-H)의 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-H)의 일부 구현예에서, q는 0이다. R^{1a} 및 m 변수, 및/또는 R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 변수 및/또는 q 변수를 기술하는 구현예를 비롯한 화학식 (I-H)의 일부 구현예에서, p는 3, 4 또는 5이다.

[0203] 화학식 (I-H)의 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소이고, p는 3이고, q는 0이고, 상기 화합물은 화학식 (II-H)를 갖거나 또는 이의 염이다:

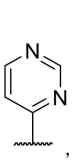
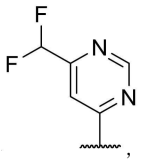
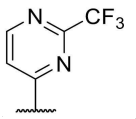
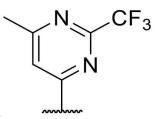
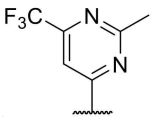
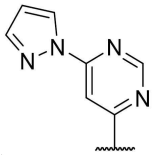
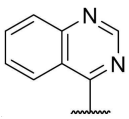
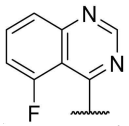
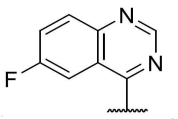
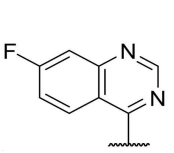
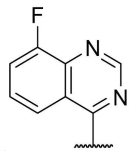
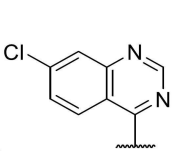
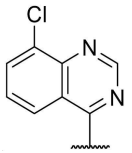
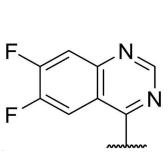
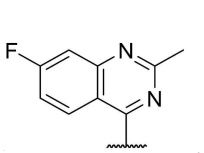
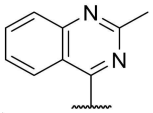
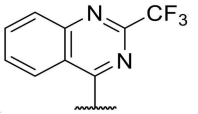
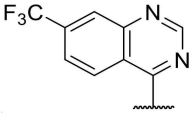
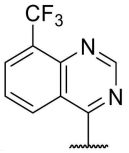
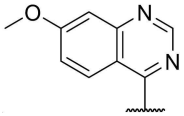
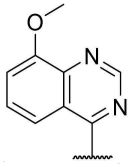
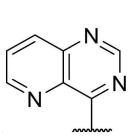
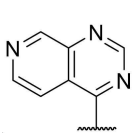
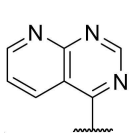
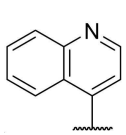
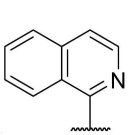
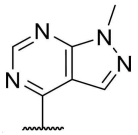
[0204] 

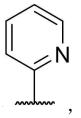
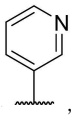
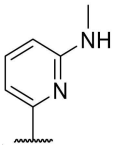
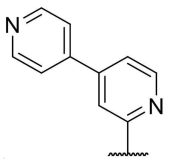
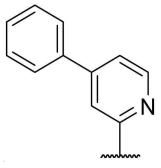
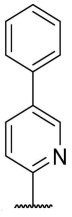
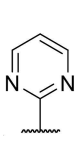
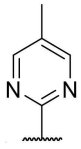
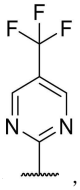
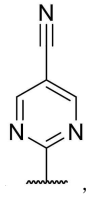
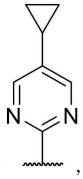
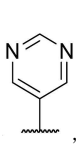
(II-H)

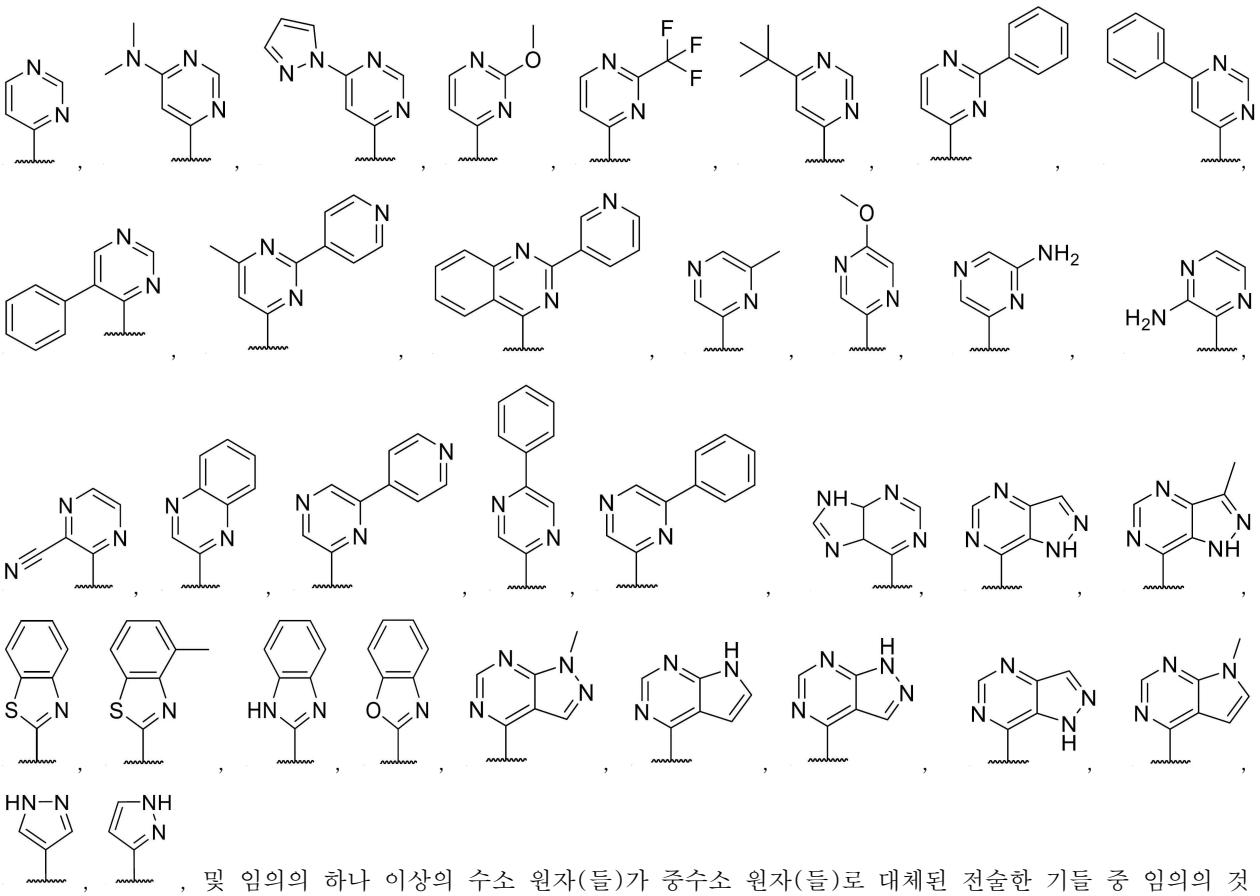
[0205] (여기서 R^{1a} 및 R^2는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 또는 2이고, 1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘 고리 상의 위치는 표시된 바와 같음). 화학식 (I)과 관련된 R^{1a}, R^2 및 m의 모든 설명은 화학식 (I-H) 및 (II-H)에 동일하게 적용된다.

[0206] 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 비치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피리디닐, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 피라졸로피리미디닐, 퀴놀리닐, 피리도피리미디닐, 티에노피리미디닐, 피리디닐, 피롤로피리미디닐, 벤조티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 퓨리닐, 또는 벤조옥사졸릴)이다. 일부 구현예에서, R^1은 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{1a}기로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 R^{1a}는 할로겐 (예를 들어, 플루오로, 클로로, 또는 브로모), 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $C(CH_3)_3$), C_3-C_6 시클로알킬 (예를 들어 시클로프로필), 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피리디닐 또는 피라졸릴), C_6-C_{14} 아릴 (예를 들어 페닐), -CN, $-OR^3$ (예를 들어, $-OCH_3$), 및 $-NR^4R^5$ (예를 들어, $-N(CH_3)_2$)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은, 동일하거나 상이할 수 있으며 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{1a}기로 치환된 5-원 헤테로아릴 (예를 들어 피라졸릴)이다. 일부 구현예에서, R^1은, 동일하거나 상이할 수 있으며 할로겐 (예를 들어, 플루오로, 클로로, 또는 브로모), C_3-C_6 시클로알킬 (예를 들어 시클로프로필), 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 (예를 들어 피리디닐 또는 피라졸릴), C_6-C_{10} 아릴 (예를 들어 페닐), 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬 (예를 들어 $-CH_3$, $-CF_3$ 또는 $C(CH_3)_3$), -CN, $-OR^3$ (예를 들어, $-OCH_3$), 및 $-NR^4R^5$ (예를 들어, $-N(CH_3)_2$)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{1a}기로 치환된 6-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라졸릴)이다. 일부 구현예에서, R^1은, 동일하거나 상이할 수 있으며 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{1a}기로 치환된 9-원 헤테로아릴 (예를 들어 피라졸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 티에노피리미디닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 벤조이미다졸릴)이다. 일부 구현예에서, R^1은, 동일하거나 상이할 수 있으며 할로겐 (예를 들어, 플루오로 또는 클로로), 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 (예를 들어 피리디닐), 할로겐으로 임의로 치환된 C_1 알킬 (예를 들어 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$), 및 $-OR^3$ (예를 들어, $-OCH_3$)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{1a}기로 치환된 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 퀴나졸

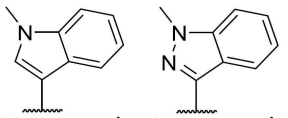
리닐)이다.

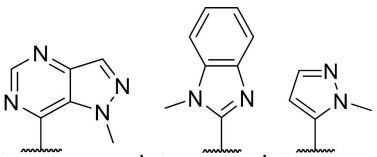
[0207] 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 삼중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 전술한 기들의 고리 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 전술한 기들의 비환식 탄소, 예를 들어 메틸 또는 메톡시 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들은 과중수소화 (모든 수소가 중수소로 대체됨)되거나, 또는 과삼중수소화 (모든 수소가 삼중수소로 대체됨)될 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 기들의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리를 치환하거나 이에 융합되는 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들의 모든 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다.

[0208] 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



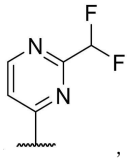
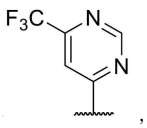
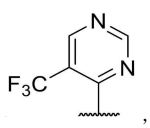
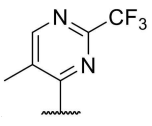
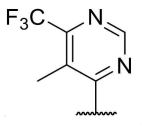
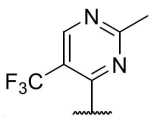
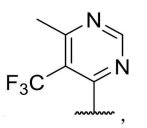
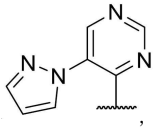
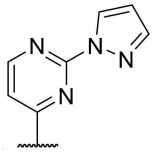
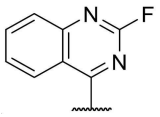
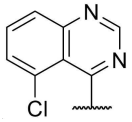
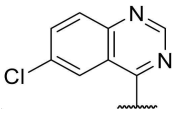
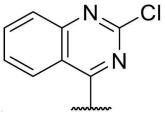
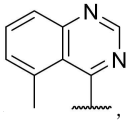
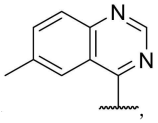
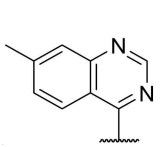
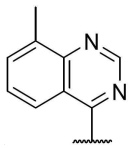
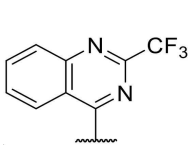
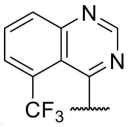
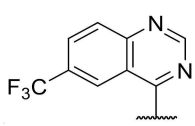
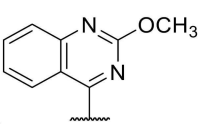
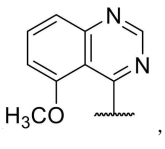
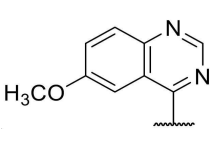
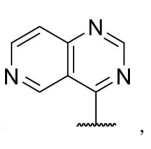
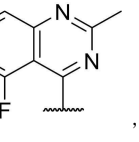
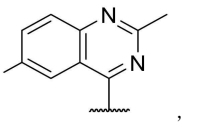
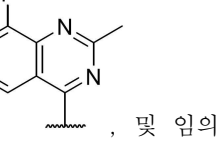
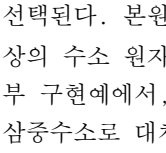
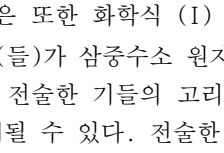
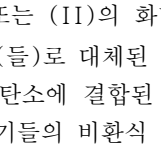
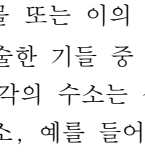
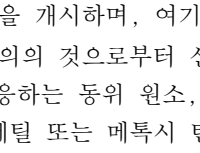
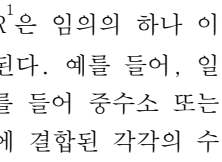
, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 삼중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 전술한 기들의 고리 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 전술한 기들의 비환식 탄소, 예를 들어 메틸 또는 메톡시 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들은 과중수소화 (모든 수소가 중수소로 대체됨)되거나, 또는 과삼중수소화 (모든 수소가 삼중수소로 대체됨)될 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 기들의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리를 치환하거나 이에 융합되는 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들의 모든 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다.

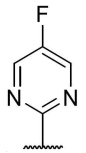
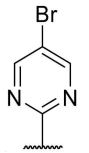
[0209] 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 

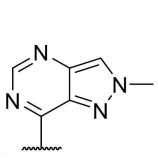
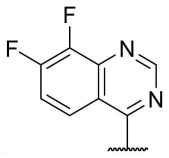
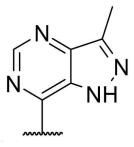
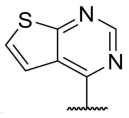
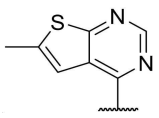
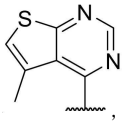
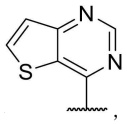
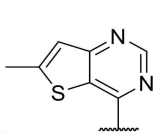
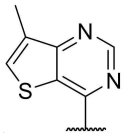
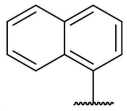


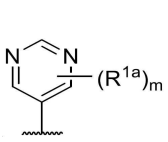
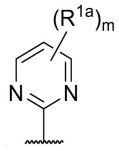
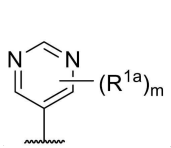
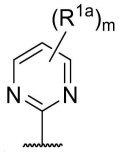
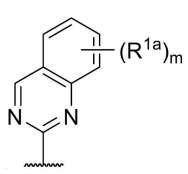
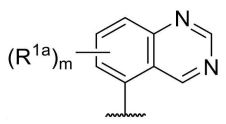
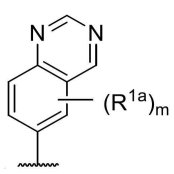
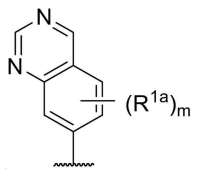
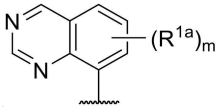
, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 삼중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 전술한 기들의 고리 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 전술한 기들의 비환식 탄소, 예를 들어 메틸 또는 메톡시 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될

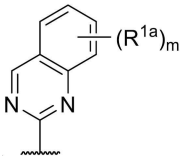
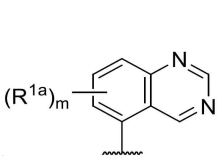
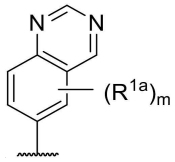
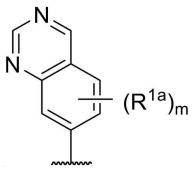
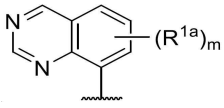
수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들은 과중수소화 (모든 수소가 중수소로 대체됨)되거나, 또는 과삼중수소화 (모든 수소가 삼중수소로 대체됨)될 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 기들의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리를 치환하거나 이에 융합되는 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들의 모든 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다.

[0210] 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 삼중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 전술한 기들의 고리 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 전술한 기들의 비환식 탄소, 예를 들어 메틸 또는 메톡시 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들은 과중수소화 (모든 수소가 중수소로 대체됨)되거나, 또는 과삼중수소화 (모든 수소가 삼중수소로 대체됨)될 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 기들의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리를 치환하거나 이에 융합되는 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들의 모든 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다.

[0211] 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본원은 또한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^1은 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 삼중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 전술한 기들의 고리 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 전술한 기들의 비환식 탄소, 예를 들어 메틸 또는 메톡시 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들은 과중수소화 (모든 수소가 중수소로 대체됨)되거나, 또는 과삼중수소화 (모든 수소가 삼중수소로 대체됨)될 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 기들의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리를 치환하거나 이에 융합되는 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들의 모든 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다.

[0212] 본원에서 모이어티 (∿∿기호로 표시됨)로서 기술된 R^1기는 특정 위치에 부착된 것으로 표시되지만 (예를 들어 피리미드-4-일, 퀴나졸린-4-일, 이소퀴놀린-1-일), 임의의 다른 이용가능한 원자가를 통해 부착될 수도 있다 (예를 들어 피리미드-2-일). 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^1은  또는  (여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염의 추가 구현예에서, R^1은  또는  (여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)이다. 또 다른 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  , 또는  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는

이의 염의 추가 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  , 

또는 (여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)이다. 이러한 구현예의 추가 변형에서, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 (일 변형에서, 이는 C_1-C_6 퍼할로알킬일 수 있음), C_1-C_6 알콕시, 히드록시, -CN 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^{1a}의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환된다.

[0213] 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{2a}는 할로겐 (예를 들어, 플루오로); 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어 플루오로로 임의로 치환된 시클로부틸); C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 메틸로 임의로 치환된 피라졸릴); $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; 옥소; 또는 $-OR^3$이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{2a}는 할로겐 (예를 들어, 플루오로); 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어 플루오로로 임의로 치환된 시클로부틸); C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 메틸로 임의로 치환된 피라졸릴); 할로겐으로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴 (예를 들어, 플루오로로 임의로 치환된 옥세타닐), $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; 옥소; 또는 $-OR^3$이다. 일부 구현예에서, R^2는 $-OR^3$로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^3은 수소; 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, $-CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CF_3$); 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 (예를 들어, 플루오로로 치환된 시클로프로필); 할로겐으로 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴 (예를 들어, 플루오로로 임의로 치환된 페닐); 또는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 (예를 들어, 플루오로 또는 메틸로 임의로 치환된 피리디닐)이다. 일부 구현예에서, R^2는 $-CH_2CH_2OCH_3$이다. 일부 구현예에서, R^2는 할로겐 및 OR^3 둘 모두로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 할로겐 및 알콕시 둘 모두로 치환된 *n*-프로필이다 (예를 들어, $-CH_2CH(F)CH_2OCH_3$). R^2가 R^{2a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^2 모이어티는 비치환된다. R^2가 R^{2a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^2 모이어티는 하나의 R^{2a}로 치환된다. R^2가 R^{2a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^2 모이어티는, 동일하거나 상이할 수 있는 2 내지 6 또는 2 내지 5 또는 2 내지 4 또는 2 내지 3개의 R^{2a} 모이어티로 치환된다.

[0214] 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{2a}는 할로겐 (예를 들어, 플루오로); 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어 플루오로로 임의로 치환된 시클로부틸); C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 메틸로 임의로 치환된 피라

졸릴); $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; 옥소; 또는 $-OR^3$이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{2a}는 할로겐 (예를 들어, 플루오로); 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어 플루오로로 임의로 치환된 시클로부틸); C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 메틸로 임의로 치환된 피라졸릴); 할로겐으로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴 (예를 들어, 플루오로로 임의로 치환된 옥세타닐), $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; 옥소; 또는 $-OR^3$이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{2a}는 할로겐 (예를 들어, 플루오로); 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어 플루오로로 임의로 치환된 시클로부틸); C_6-C_{14} 아릴 (예를 들어, 페닐); C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 (예를 들어, 메틸로 임의로 치환된 티아졸릴 또는 피라졸릴); 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴 (예를 들어, R^{2a}는 플루오로로 임의로 치환된 옥세타닐; 테트라히드로푸라닐; 옥소로 임의로 치환된 피롤리디닐; 옥소로 임의로 치환된 모르폴리닐; 또는 디옥사닐임); $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; 옥소; $-OR^3$; 또는 -CN이다. 일부 구현예에서, R^2는 $-OR^3$로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^3은 수소; 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, $-CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CF_3$); 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 (예를 들어, 플루오로로 치환된 시클로프로필); 할로겐으로 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴 (예를 들어, 플루오로로 임의로 치환된 페닐); 또는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 (예를 들어, 플루오로 또는 메틸로 임의로 치환된 피리디닐)이다. 일부 구현예에서, R^2는 $-CH_2CH_2OCH_3$이다. 일부 구현예에서, R^2는 할로겐 및 OR^3 둘 모두로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 할로겐 및 알콕시 둘 모두로 치환된 *n*-프로필이다 (예를 들어, $-CH_2CH(F)CH_2OCH_3$). R^2가 R^{2a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^2 모이어티는 비치환된다. R^2가 R^{2a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^2 모이어티는 하나의 R^{2a}로 치환된다. R^2가 R^{2a}로 임의로 치환된 것으로 표시된 일부 구현예에서, R^2 모이어티는, 동일하거나 상이할 수 있는 2 내지 6 또는 2 내지 5 또는 2 내지 4 또는 2 내지 3개의 R^{2a} 모이어티로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 할로겐기 (예를 들어, 2개의 플루오로기)로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 $-OR^3$기 (예를 들어, 2개의 -OH기, 하나의 -OH기 및 하나의 $-OCH_3$기, 또는 2개의 $-OCH_3$기)로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나의 할로겐기 (예를 들어, 플루오로) 및 하나의 $-OR^3$기 (예를 들어, -OH 또는 $-OCH_3$)로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 할로겐기 (예를 들어, 2개의 플루오로기) 및 하나의 $-OR^3$기 (예를 들어, -OH 또는 $-OCH_3$)로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나의 할로겐기 (예를 들어 플루오로) 및 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 $-OR^3$기 (예를 들어, 2개의 -OH기, 하나의 -OH기 및 하나의 $-OCH_3$기, 또는 2개의 $-OCH_3$기)로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

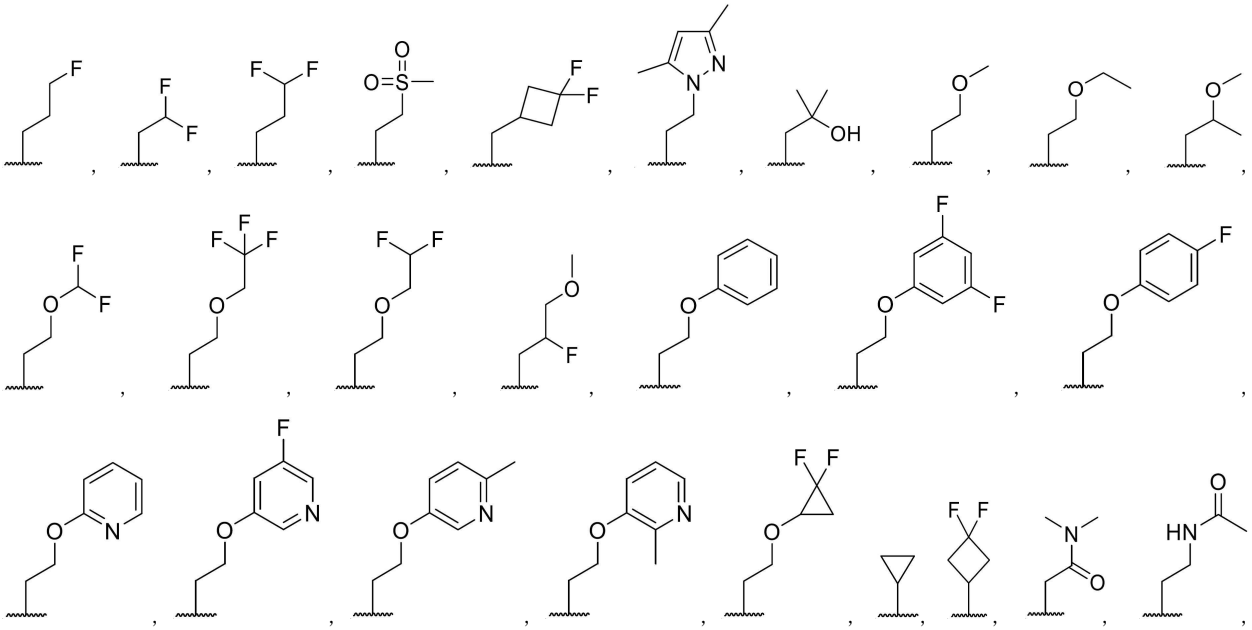
[0215] 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^2는 R^{2b}로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 또는 2개의 R^{2b} 모이어티로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬 (예를 들어, 비치환된 시클로프로필 또는 플루오로로 임의로 치환된 시클로부틸)이다. 일부 구현예에서, R^2는 중수소 또는 삼중수소 원자(들)로 임의로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 전술한 기들의 고리 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 전술한 기들의 비환식 탄소, 예를 들어 메틸 또는 메톡시 탄소에 결합된 각각의 수소는 상응하는 동위 원소, 예를 들어 중수소

또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들은 과중수소화 (모든 수소가 중수소로 대체됨)되거나, 또는 과삼중수소화 (모든 수소가 삼중수소로 대체됨)될 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 기들의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 전술한 기들 중 폴리시클릭 고리에서, 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리를 치환하거나 이에 융합되는 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 또한, 예를 들어, 전술한 기들의 모든 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다.

[0216] 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^2는 수소이다.

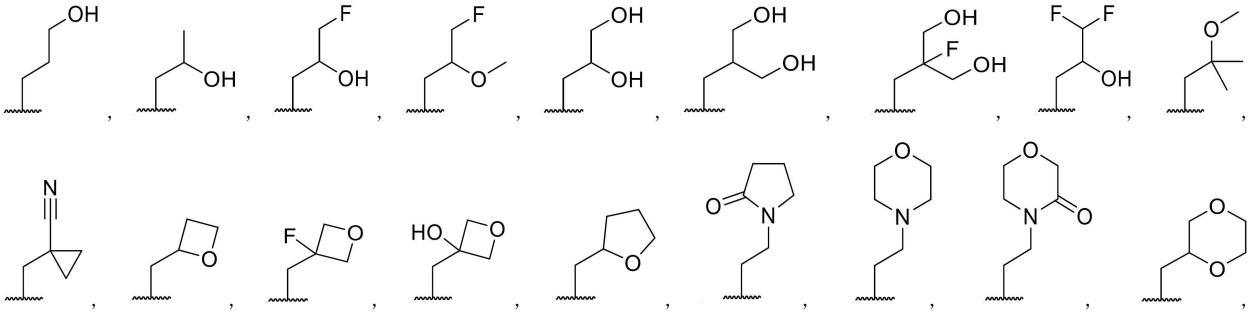
[0217] 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염의 일부 구현예에서, R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 $-O-C_1-C_6$ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 $-OCH_3$이다.

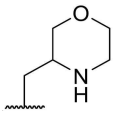
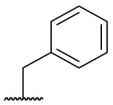
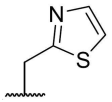
[0218] 본원은 또한 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^2는



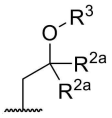
및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택된다.

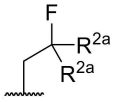
[0219] 본원은 또한 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^2는 ,

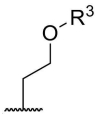


, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0220] 본원은 또한 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^2는  (여기서 R^3 및 각각의 R^{2a}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음)이다.

[0221] 본원은 또한 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^2는  (여기서 각각의 R^{2a}는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음)이다.

[0222] 본원은 또한 화학식 (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) 또는 (II-H)의 화합물 또는 이의 염을 개시하며, 여기서 R^2는  (여기서 각각의 R^3은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음)이다.

[0223] 화학식 (I)의 일 구현예에서, 테트라히드로나프티리딘기는 2-위치에서 중수소로 이치환된다.

[0224] 일 양태에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 (이의 약학적으로 허용가능한 염 포함)을 제공하며, 여기서 상기 화합물 또는 이의 염은 하기의 구조적 특징 ("SF") 중 임의의 하나 이상을 갖는다:

[0225] (SFI) p는 3이다;

[0226] (SFII) 각각의 R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}은 수소이다;

[0227] (SFIII) R^1은,

[0228] (A) 비치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴;

[0229] (B) 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{1a}기로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴;

[0230] (여기서 (III)(A) 및 (III)(B)의 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은,

[0231] (i) 피리디닐;

[0232] (ii) 피리미디닐;

[0233] (iii) 퀴녹살리닐;

[0234] (iv) 퀴나졸리닐;

[0235] (v) 피라졸로피리미디닐;

[0236] (vi) 퀴놀리닐;

[0237] (vii) 피리도피리미디닐;

[0238] (viii) 티에노피리미디닐;

[0239] (ix) 퓨리닐;

[0240] (x) 피롤로피리미디닐;

[0241] (xi) 벤조옥사졸릴;

[0242] (xii) 벤조티아졸릴;

[0243] (xiii) 이소퀴놀리닐;

[0244] (xiv) 인돌릴;

[0245] (xv) 벤조이미다졸릴;

[0246] (xvi) 피라지닐;

[0247] (xvii) 인다졸릴; 또는

[0248] (xviii) 피라졸릴임);

[0249] (C) 비치환된 나프탈레닐; 또는

[0250] (D) 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{1a}기로 치환된 나프탈레닐이다;

[0251] (SFIV) 각각의 R^{1a}는,

[0252] (A) 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로 또는 브로모;

[0253] (B) 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $C(CH_3)_3$;

[0254] (C) C_3-C_6 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필;

[0255] (D) 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 예를 들어 피리디닐 또는 피라졸릴;

[0256] (E) C_6-C_{14} 아릴, 예를 들어 페닐;

[0257] (F) -CN;

[0258] (G) $-OR^3$, 예를 들어 $-OCH_3$; 또는

[0259] (H) $-NR^4R^5$, 예를 들어 $-N(CH_3)_2$이다;

[0260] (SFV) R^2는,

[0261] (A) 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 C_1-C_2 알킬;

[0262] (B) 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{2a}기로 각각 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 C_1-C_2 알킬;

[0263] (C) 비치환된 -O-C_1-C_6 알킬, 예를 들어 -O-C_1-C_2 알킬;

[0264] (D) 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{2a}기로 각각 치환된 -O-C_1-C_6 알킬, 예를 들어 -O-C_1-C_2 알킬;

[0265] (E) 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필 또는 시클로부틸; 또는

[0266] (F) 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{2b}기로 각각 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필 또는 시클로부틸이다;

[0267] (SFVI) R^{2a}는,

[0268] (A) 할로겐, 예를 들어 플루오로;

[0269] (B) 임의로 할로겐으로 각각 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필 또는 시클로부틸;

[0270] (C) C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 예를 들어 메틸로 치환된 피라졸릴;

[0271] (D) 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 예를 들어 플루오로로 임의로 치환된 옥세타닐, 비치환된 테트라히드로푸라닐, 옥소로 치환된 피롤리디닐, 비치환된 모르폴리닐, 옥소로 치환된 모르폴리닐 또는 디옥사닐;

[0272] (E) $-S(O)_2R^3$, 예를 들어 $-S(O)_2CH_3$;

[0273] (F) $-C(O)NR^4R^5$, 예를 들어 $-C(O)N(CH_3)_2$;

[0274] (G) $-NR^3C(O)R^4$, 예를 들어 $-NHC(O)CH_3$; 또는

[0275] (H) $-OR^3$이고, 여기서 R^3는,

[0276] (i) 수소;

[0277] (ii) $-CH_3$;

[0278] (iii) $-CH_2CH_3$;

[0279] (iv) $-CH_2CHF_2$;

[0280] (v) $-CH_2CF_3$;

[0281] (vi) 0-2개의 플루오로기로 치환된 페닐; 또는

[0282] (vii) 0-1개의 메틸기로 치환된 피리디닐이다.

[0283] 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형 또는 이의 염은, 일 구현예에서, 상기 언급된 구조적 특징 중 임의의 하나 이상을 가질 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형 또는 이의 염은, 일 구현예에서 하기의 구조적 특징을 가질 수 있다: (SFI), (SFII), (SFIII) 및 (SFV) 중 하나 또는 2 또는 3개. 일례에서, 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형 또는 이의 염은, 일 구현예에서 하기의 구조적 특징을 가질 수 있다: (SFI), 및 (SFII), (SFIII) 및 (SFV) 중 임의의 하나 또는 2개 또는 모두 또는 이의 임의의 하위 구현예. 일례에서, 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형 또는 이의 염은, 일 구현예에서 하기의 구조적 특징을 가질 수 있다: (SFII), 및 (SFI), (SFIII) 및 (SFV) 중 임의의 하나 또는 2개 또는 모두 또는 이의 임의의 하위 구현예. 일례에서, 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형 또는 이의 염은, 일 구현예에서 하기의 구조적 특징을 가질 수 있다: (SFIII), 및 (SFI), (SFII) 및 (SFV) 중 임의의 하나 또는 2개 또는 모두 또는 이의 임의의 하위 구현예. 일례에서, 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형 또는 이의 염은, 일 구현예에서 하기의 구조적 특징을 가질 수 있다: (SFV), 및 (SFI), (SFII) 및 (SFIII) 중 임의의 하나 또는 2개 또는 모두 또는 이의 임의의 하위 구현예. 구조적 특징들의 하위 구현예들은 마찬가지로 임의의 방식으로 조합될 수 있음이 이해된다. 구조적 특징들의 특정 조합들이 하기에 구체적으로 언급되어 있지만, 특징들의 각각의 및 모든 조합이 포함되는 것으로 이해된다. 이 변형의 일 양태에서, (SFI) 및 (SFII)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI) 및 (SFIII)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI) 및 (SFV)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFII) 및 (SFIII)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFII) 및 (SFV)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFIII) 및 (SFV)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), 및 (SFIII)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), 및 (SFV)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFIII), 및 (SFV)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFII), (SFIII), 및 (SFV)가 적용된다. 상기 구조적 특징들의 각각의 하위 구현예가 적용되는 것으로 이해된다. 예를 들어, (SFIII)는 (SFIII)(A)(i), (SFIII)(A)(ii),(SFIII)(A)(iii), (SFIII)(A)(iv), (SFIII)(A)(v), (SFIII)(A)(vi), (SFIII)(A)(vii), (SFIII)(A)(viii), (SFIII)(A)(ix), (SFIII)(A)(x), (SFIII)(A)(xi), (SFIII)(A)(xii), (SFIII)(A)(xiii), (SFIII)(A)(xiv), (SFIII)(A)(xv), (SFIII)(A)(xvi), (SFIII)(A)(xvii), (SFIII)(A)(xviii), (SFIII)(B)(i), (SFIII)(B)(ii), (SFIII)(B)(iii), (SFIII)(B)(iv), (SFIII)(B)(v), (SFIII)(B)(vi), (SFIII)(B)(vii), (SFIII)(B)(viii), (SFIII)(B)(ix), (SFIII)(B)(x),

(SFIII)(B)(xi), (SFIII)(B)(xii), (SFIII)(B)(xiii), (SFIII)(B)(xiv), (SFIII)(B)(xv), (SFIII)(B)(xvi), (SFIII)(B)(xvii), (SFIII)(B)(xviii), (SFIII)(C), 또는 (SFIII)(D)이다. 이 변형의 일 양태에서, (SFV)는 (SFV)(A), (SFV)(B), (SFV)(C), (SFV)(D), (SFV)(E), 또는 (SFV)(F)이다.

[0284] 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iv), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(v), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(viii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ix), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(x), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xiii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(v), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII),

(SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(A)가 적용된다.

[0285] 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iv), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(v), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(viii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ix), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(x), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xiii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(v), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII),

(SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(ii)가 적용된다.

[0286] 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iv), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(v), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(viii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ix), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(x), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xiii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(v), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI),

(SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(v)가 적용된다.

[0287] 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iv), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(v), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(viii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ix), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(x), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xiii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII),

(SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(v), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vi)가 적용된다.

[0288] 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iv), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(v), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(viii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ix), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(x), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xi), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xiii), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(A), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(C), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(D), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(E), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII),

(SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(F), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(G), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(H), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(v), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다. 또 다른 변형에서, (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B), 및 (SFVI)(H)(vii)가 적용된다.

[0289] 화학식 (I)의 화합물에 대해 본원에서 언급된 임의의 변형 또는 조합은, R^{15} 및 R^{16}의 임의의 가능한 조합의 첨가와 함께, 화학식 (A)에도 적용된다.

[0290] 대표적인 화합물을 도 1에 나열하였다.

[0291] 일부 구현예에서, 본원은 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물의 염, 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0292] 일부 구현예에서, 본원은 화합물 번호 1 내지 147으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물의 염, 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0293] 일부 구현예에서, 본원은 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물의 염, 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0294] 일부 구현예에서, 본원은 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물의 염, 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0295] 일 변형에서, 본원에 상술된 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0296] 4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0297] 4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0298] 4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0299] 4-((2-히드록시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0300] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0301] 4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0302] 2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0303] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0304] 4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0305] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0306] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0307] 2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0308] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0309] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0310] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0311] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0312] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0313] 2-((5-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0314] 2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0315] 2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0316] 2-((6,7-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0317] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0318] 2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0319] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0320] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0321] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0322] 4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0323] 4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0324] 4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0325] 4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0326] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0327] 2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0328] 4-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0329] 2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0330] 4-((2-(디플루오로메톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0331] 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부탄산;

[0332] 2-((7-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0333] 2-((8-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0334] 2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

[0335] 2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0336] 4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0337] 4-((2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0338] 4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0339] 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0340] 4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0341] 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0342] 4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0343] 2-((8-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0344] 4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0345] 4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0346] 2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산;

[0347] 4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸

린-4-일아미노)부탄산;

[0348] 2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0349] 4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0350] 4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0351] 2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0352] 4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0353] 4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0354] 4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0355] 4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0356] 2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0357] 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0358] 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0359] 4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0360] 2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산; 및

[0361] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.

[0362] 또 다른 변형에서, 본원에 상술된 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0363] 2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0364] 2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0365] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0366] 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0367] 2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0368] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0369] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0370] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0371] 4-((2-히드록시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0372] 2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0373] 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0374] 2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0375] 2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0376] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0377] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0378] 2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0379] 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0380] 2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0381] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0382] 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0383] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0384] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0385] 4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0386] 2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0387] 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0388] 4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0389] 4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0390] 4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0391] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0392] 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0393] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0394] 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0395] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0396] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0397] 2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0398] 4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0399] 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0400] 4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0401] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0402] 4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0403] 4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0404] 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0405] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산;

[0406] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0407] 2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0408] 2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0409] 4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0410] 4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0411] 2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0412] 2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0413] 2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0414] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0415] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0416] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0417] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0418] 4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0419] 2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0420] 2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0421] 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0422] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산;

[0423] 4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0424] 4-((옥세탄-2-일메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0425] 4-((3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산;

[0426] 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0427] 4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0428] 4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0429] 4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0430] 2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0431] 4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0432] 4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0433] 2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0434] 4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0435] 4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0436] 4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산;

[0437] 4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0438] 2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0439] 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산;

[0440] 4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산;

[0441] 2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산; 및

[0442] 4-(((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.

[0443] 일부 구현예에서, 본원은 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물은 도 1의 화합물 번호 1 내지 66 중 하나 이상으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 화합물 번호 1 내지 66 중 하나 이상의 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다. 일 양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물이다.

[0444] 일부 구현예에서, 본원은 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물은 화합물 번호 1 내지 147 중 하나 이상으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 화합물 번호 1 내지 147 중 하나 이상의 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다. 일 양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물이다.

[0445] 일부 구현예에서, 본원은 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물은 화합물 번호 1 내지 665 중 하나 이상으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 화합물 번호 1 내지 665 중 하나 이상의 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다. 일 양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물이다.

[0446] 일부 구현예에서, 본원은 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물은 화합물 번호 1 내지 780 중 하나 이상으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 (이의 2개 이상의 입체 이성질체의 혼합물 포함), 또는 이의 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 화합물 번호 1 내지 780 중 하나 이상의 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다. 일 양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물이다.

[0447] 본 발명은 또한 본원에 언급된 화합물의 모든 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 또한 기술된 화합물의 임의의 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체 형태, 및 임의의 호변 이성질체 또는

다른 형태를 비롯한 임의의 또는 모든 입체 화학적 형태를 포함한다. 입체 화학이 화학 구조 또는 명칭에 명시적으로 표시되지 않는 경우, 구조 또는 명칭은 묘사된 화합물의 모든 가능한 입체 이성질체를 포함하도록 의도된다. 또한, 특정 입체 화학적 형태가 묘사된 경우, 다른 입체 화학적 형태 또한 본 발명에 의해 기술되고 포함되는 것으로 이해된다. 상기 화합물의 결정질 또는 비정질 형태와 같은 상기 화합물의 모든 형태가 본 발명에 또한 포함된다. 또한 상기 화합물의 전구 약물, 용매화물 및 대사 산물이 본 개시내용에 포함되는 것으로 이해된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예를 들어 이의 특정 입체 화학적 형태를 포함한 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 또한 의도된다. 화합물의 라세미, 비라세미, 거울상 이성질체 풍부 (enantioenriched) 및 스케일믹 (scalemic) 혼합물이 포함되도록, 임의의 비율의 본 발명의 화합물의 2개 이상의 입체 화학적 형태의 혼합물을 비롯한, 임의의 비율의 본 발명의 화합물들의 혼합물을 포함하는 조성물이 또한 본 발명에 포함된다. 하나 이상의 3차 아민 모이어티가 상기 화합물에 존재하는 경우, N-옥사이드가 또한 제공되고 기술된다.

[0448] 본원에 기술된 화합물은 αvβ6 인테그린 억제제이다. 일부 경우에서, 상기 화합물이 αvβ6 인테그린뿐만 아니라 다른 인테그린을 억제하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린, 및 αvβ1, αvβ3, αvβ5, α2β1, α3β1, α6β1, α7β1 및 α11β1 인테그린 중 하나 이상을 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린 및 αvβ1 인테그린을 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린, αvβ3 인테그린 및 αvβ5 인테그린을 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린 및 α2β1 인테그린을 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린, α2β1 인테그린 및 α3β1 인테그린을 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린 및 α6β1 인테그린을 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린 및 α7β1 인테그린을 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린 및 α11β1 인테그린을 억제한다.

[0449] 일부 경우에서, 다른 인테그린의 억제를 피하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 선택적 αvβ6 인테그린 억제제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 α4β1, αvβ8 및/또는 α2β3 인테그린을 실질적으로 억제하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린을 억제하지만 α4β1 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린을 억제하지만 αvβ8 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린을 억제하지만 α2β3 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린을 억제하지만 αvβ8 인테그린 및 α4β1 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다.

[0450] 본 발명은 또한 본원에 기술된 화합물의 동위 원소-표지된 (isotopically-labeled) 및/또는 동위 원소-농축된 (isotopically-enriched) 형태를 의도한다. 본원의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 자연적이지 않은 비율의 동위 원소를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 동위 원소-표지되며, 예를 들어 본원에 기술된 화학식 (I)의 동위 원소-표지된 화합물 또는 이의 변형이며, 여기서 하나 이상의 원자는 동일한 원소의 동위 원소로 대체된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위 원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 염소의 동위 원소, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl를 포함한다. 중수소 (^{2}H 또는 D)와 같은 더 무거운 동위 원소의 혼입은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구 사항으로 인한 특정 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 경우에서 바람직할 수 있다. 본원에서, 수소를 중수소로 대체하는 각각의 경우는 또한 그 수소를 삼중수소로 대체하는 것에 대한 개시이기도 하다. 본원에서, 특정 원자를 그 원자의 상응하는 동위 원소로 농축, 치환 또는 대체하는 각각의 경우는 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99,6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100% 중 하나, 또는 전술한 백분율들 중 임의의 둘 사이의 범위의 동위 원소 농축 수준을 포함한다.

[0451] 본 발명의 동위 원소-표지된 화합물은 일반적으로, 당업자에게 공지된 표준 방법 및 기술에 의해, 또는 상응하는 비표지된 시약 대신에 적절한 동위 원소-표지된 시약으로 대체하는 첨부된 실시예에 기술된 것들과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0452] 다양한 구현예에서, 본원에 명명되거나 도시된 화합물 각각에 대해, 하기 설명에 따른 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 구체적으로 개시된다. 예를 들어, 구조적 변수 R^{1} 및 R^{1a}에 상응하는 기들이 독립적으로 중수소화될 수 있는, 예를 들어 구조적 변수 R^{1} 및 R^{1a}가 그 안의 모든 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있도록 과중수소화될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 구조적 변수 R^{1}에 상응하는 기이지만 선택적 치환기 R^{1a}는 아닌 기에서의 하나 이상의 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환

된 화합물이 추가로 개시된다. 예를 들어, R^1에 상응하는 기이지만 선택적 치환기 R^{1a}는 아닌 기에서의 고리에 결합된 모든 수소가 중수소로 대체될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 또한, R^{1a}의 하나 이상의 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있는, 예를 들어 R^{1a}에 상응하는 기의 모든 수소가 중수소로 대체될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다.

[0453] 예를 들어, 구조적 변수 R^2 및 R^{2a}에 상응하는 기들이 독립적으로 중수소화될 수 있는, 예를 들어 구조적 변수 R^2 및 R^{2a}가 그 안의 모든 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있도록 과중수소화될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 추가로 개시된다. R^2에 상응하는 기이지만 선택적 치환기 R^{2a}는 아닌 기에서의 하나 이상의 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 추가로 개시된다. 또한, 상기 화합물의 나머지 부분에 R^2를 결합시키는 탄소인 R^2의 1-위치에 존재하는 각각의 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 예를 들어, R^2에 상응하는 $-CH_2CH_2CH_2F$를 갖는 지정된 화합물의 경우, R^2가 $-CD_2CH_2CH_2F$인 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 또한 개시되고; R^2에 상응하는 $-CH_2$-시클로프로필을 갖는 지정된 화합물의 경우, R^2가 $-CD_2$-시클로프로필인 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 또한 개시된다. R^{2a}에 상응하는 기의 각각의 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 예를 들어, R^{2a}가 $-OCH_3$인 각각의 화합물의 경우, R^{2a}가 $-OCD_3$일 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 또한 개시되고; R^{2a}가 $-N(CH_3)_2$인 각각의 화합물의 경우, R^{2a}가 $-N(CD_3)_2$일 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 또한 개시된다. R^2의 1-위치가 이중중수소화 (di-deuterated)될 수 있고 R^{2a}에 상응하는 기의 각각의 수소가 중수소로 대체될 수 있는 화합물이 추가로 개시된다.

[0454] R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 각각의 R^{14}가 독립적으로 중수소화된 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 또한 개시된다. 예를 들어, R^{10}, R^{11}이 중수소이거나, R^{12}, R^{13}이 중수소이거나, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}이 모두 중수소인 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^{14}가 중수소이고 R^{14}가 3-위치, 4-위치, 또는 3-및 4-위치에서 테트라히드로나프티리딘-2-일기를 치환하는 화합물이 추가로 개시된다. R^{14}가 중수소이고 각각의 R^{14}가 5-위치, 6-위치, 7-위치, 5- 및 6-위치, 5- 및 7-위치, 6- 및 7-위치, 또는 5-, 6-, 및 7-위치에서 테트라히드로나프티리딘-2-일기의 각각의 수소를 독립적으로 대체하는 화합물이 또한 개시되며, 예를 들어, 7-위치는 2개의 중수소 원자로 치환될 수 있다.

[0455] 일부 구현예에서, R^1의 모든 고리 수소가 중수소로 대체될 수 있고; R^2의 1-위치는 이중중수소화될 수 있으며; R^{2a}는 과중수소화될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^1의 모든 고리 수소가 중수소로 대체될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^1의 모든 고리 수소가 중수소로 대체될 수 있고; R^2의 1-위치는 이중중수소화될 수 있고; R^{2a}는 과중수소화될 수 있고, R^{12} 및 R^{13}는 중수소일 수 있고; 테트라히드로나프티리딘-2-일기의 7-위치는 이중중수소화될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^1의 모든 고리 수소가 중수소로 대체될 수 있고; R^{2a}의 모든 수소가 독립적으로 중수소로 대체될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^1의 모든 고리 수소가 중수소로 대체될 수 있고; R^2의 1-위치는 이중중수소화될 수 있으며; R^{2a}는 과중수소화될 수 있고; R^{12} 및 R^{13}는 중수소일 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^1 및 R^{1a}가 과중수소화될 수 있고; R^2의 1-위치는 이중중수소화될 수 있고; R^{2a}는 과중수소화될 수 있고, R^{12} 및 R^{13}는 중수소일 수 있고; 테트라히드로나프티리딘-2-일기의 7-위치는 이중중수소화될 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^1의 모든 고리 수소가 중수소로 대체될 수 있고; R^2의 1-위치는 이중중수소화될 수 있으며; R^{2a}는 과중수소화될 수 있고; R^{12} 및 R^{13}는 중수소일 수 있는, 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다.

[0456] 지정된 화합물의 일부 구현예에서, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}에 표시된 각각의 수소는 독립적으로 삼중수소일 수 있다. 예를 들어, R^1, R^{1a}, 또는 R^1 및 R^{1a}의 하나 이상의 수소가 독립적으로 삼중수소로 대체될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^1, R^{1a}, 또는 R^1 및 R^{1a}의 하나 이상의 고리 수소가 독립적으로 삼중수소로 대체될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^2, R^{2a}, 또는 R^2 및 R^{2a}의 하나 이상의 수소가 독립적으로 삼중수소로 대체될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. R^2, R^{2a}, 또는 R^2 및 R^{2a}의 하나 이상의 수소가 독립적으로 삼중수소로 대체될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 테트라히드로나프티리딘-2-일기의 3- 또는 4-위치 중 하나, 예를 들어 3-위치가 삼중수소화될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 테트라히드로나프티리딘-2-일기의 5-, 6-, 또는 7-위치 중 하나가 삼중수소화 또는 이중삼중수소화 (di-tritiated)될 수 있는, 예를 들어 7-위치가 이중삼중수소화될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다.

[0457] 지정된 화합물의 일부 구현예에서, 하나 이상의 탄소가 ^{13}C로 대체될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 예를 들어, 하나 이상의 탄소, 예를 들어 본원의 구조식에 도시된 테트라히드로나프티리딘-2-일 고리, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}의 탄소가 ^{13}C로 대체될 수 있는 상응하는 동위 원소-치환된 화합물이 개시된다. 예를 들어, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a} 및/또는 테트라히드로나프티리딘-2-일기로 표시되는 고리에서, 하나 이상의 고리 탄소가 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a} 및/또는 테트라히드로나프티리딘-2-일기로 표시되는 폴리시클릭 고리에서, 상기 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있으며; 예를 들어, 테트라히드로나프티리딘-2-일기에서, 상기 화합물의 나머지 부분에 직접 결합된 고리는 2-위치에서 결합된 헤테로방향족 고리이다. R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}에 상응하는 기들, 및/또는 테트라히드로나프티리딘-2-일기의 폴리시클릭 고리에서, 상기 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리를 치환하거나 이에 융합되는 고리의 하나 이상의 고리 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다. 예를 들어, 테트라히드로나프티리딘-2-일 고리에서, 비방향족 헤테로시클릴 고리는 상기 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리에 융합된다. 또한, 예를 들어, 모든 고리 탄소, 또는 R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}에 상응하는 기, 및/또는 테트라히드로나프티리딘-2-일 고리의 모든 탄소는 ^{13}C로 대체될 수 있다.

[0458] 본 발명은 또한 기술된 화합물들 중 임의의 것의 임의의 또는 모든 대사 산물을 포함한다. 상기 대사 산물은 기술된 화합물들 중 임의의 것의 생체내 변환에 의해 생성된 임의의 화학 종, 예를 들어 상기 화합물의 대사의 중간체 및 생성물을 포함할 수 있다.

[0459] 본원은, 적합한 용기 내에 본 발명의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 제조 물품을 제공한다. 상기 용기는 바이알, 병, 앰플, 사전적재된 주사기, 정맥주사용 백 (i.v. bag) 등일 수 있다.

[0460] 바람직하게는, 본원에 상술된 화합물은 경구로 생체 이용가능하다. 그러나, 상기 화합물은 또한 비경구 (예를 들어, 정맥내) 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0461] 본원에 기술된 하나 또는 수개의 화합물은 활성 성분으로서의 상기 화합물 또는 화합물들을 당업계에 공지된 약리학적으로 허용가능한 담체와 조합함으로써 약제의 제조에 사용될 수 있다. 약물의 치료적 형태에 따라, 상기 담체는 다양한 형태일 수 있다.

[0462] 일반적인 합성 방법

[0463] 본 발명의 화합물은, 하기에 일반적으로 기술되고 이하 실시예에 보다 구체적으로 기술된 다수의 공정 (예를 들어, 하기 실시예에 제공된 반응식)에 의해 제조될 수 있다. 하기의 공정 설명에서, 도시된 화학식에서 사용된 경우, 그 기호는 본원의 화학식과 관련하여 상기에 기술된 기를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0464] 특정 화합물의 특정 거울상 이성질체를 수득하고자 하는 경우, 이는 거울상 이성질체를 분리 또는 분할하기 위한 임의의 적합한 통상적인 절차를 사용하여 거울상 이성질체의 상응하는 혼합물로부터 달성될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 부분 입체 이성질체 유도체는 거울상 이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미체와 적절한 키랄 화합물의 반응에 의해 생성될 수 있다. 이어서 상기 부분 입체 이성질체는 임의의 편리한 수단, 예를 들어 결정화에 의해 분리될 수 있고, 목적하는 거울상 이성질체가 회수될 수 있다. 다른 분할 공정에서, 라세미체는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우, 특정 거울상 이성질체

는 기술된 공정 중 하나에서 적절한 키랄 중간체를 사용하여 수득될 수 있다.

[0465] 화합물의 특정 이성질체를 수득하거나 또는 달리 반응 생성물을 정제하는 것이 바람직한 경우, 크로마토그래피, 재결정 및 기타 통상적인 분리 절차가 또한 중간체 또는 최종 생성물에 사용될 수 있다.

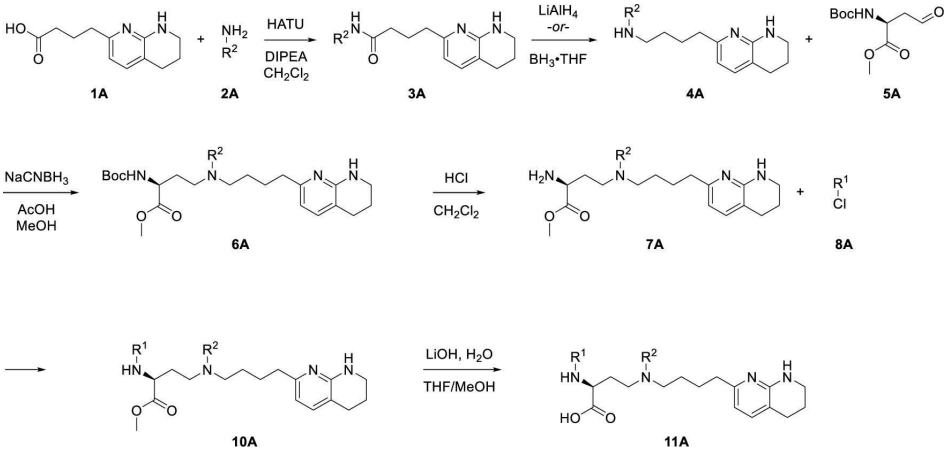
[0466] 본원에 제공된 화합물의 용매화물 및/또는 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 또한 고려된다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하며, 결정화 공정 동안 종종 형성된다. 상기 용매가 물인 경우 수화물이 형성되고, 상기 용매가 알코올인 경우 알코올레이트가 형성된다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열 (crystal packing arrangement)을 포함한다. 다형체는 통상적으로 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 특성 및 전기적 특성, 안정성, 및/또는 용해도를 갖는다. 재결정 용매, 결정화 속도 및 저장 온도와 같은 다양한 요인으로 인해 단결정 형태가 지배적일 수 있다.

[0467] 본원에 제공된 화합물은 일반 반응식 A, B, C 및 D, 일반 절차 A, B, C, D, E, F, G, H, 및 P 및 본원의 실시예에 따라 제조될 수 있다.

[0468] 본원에 제공된 화합물은 일반 반응식 A, B, C 및 D, 일반 절차 A, B, C, D, E, F, G, H, P, Q, R, S, T, 및 U 및 본원의 실시예에 따라 제조될 수 있다.

[0469] 화학식 11A의 화합물은 일반 반응식 A에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1 및 R^2는 화학식 (I) 또는 본원에 상술된 임의의 적용 가능한 변형에 대해 정의된 바와 같다.

[0470] 일반 반응식 A

[0471] 

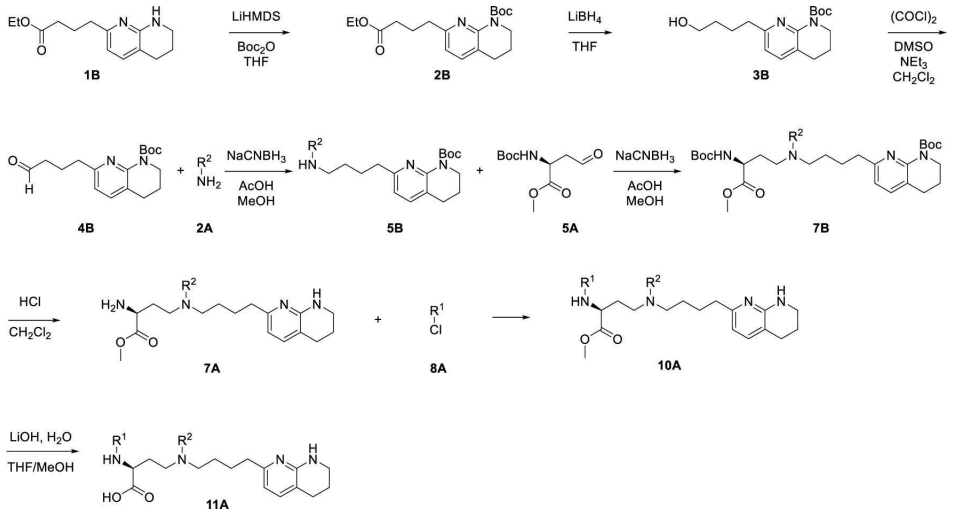
[0472] 적합한 커플링제의 존재하에 1A를 화학식 2A의 화합물과 커플링시키는 것은 화학식 3A의 화합물을 생성하고, 이는 환원되어 화학식 4A의 화합물을 생성한다. 화학식 4A의 화합물과 화합물 5A의 환원성 아민화는 화학식 6A의 화합물을 제공한다. 적절한 산에 노출시켜 화학식 6A의 화합물의 N-Boc 보호기를 제거하는 것은 화학식 7A의 화합물을 제공하고, 이는 화학식 8A의 화합물과 커플링되어 화학식 10A의 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 수산화물 공급원의 존재하에 화학식 10A의 화합물을 가수 분해하는 것은 화학식 11A의 화합물을 제공한다.

[0473] 일반 반응식 A의 변환을 위한 반응 조건은 하기의 일반 절차, 특히 일반 절차 A, D, E, F, G, H, 및 P에 제공된다.

[0474] 일반 반응식 A는, R^2기를 갖는 질소와 테트라히드로나프티리딘기 사이에 5개 및 6개의 탄소 링커를 갖는 1A의 변이체로 시작함으로써, 화학식 11A의 화합물의 변이체를 제조하도록 변형될 수 있다. 화학식 11A의 화합물의 이러한 변이체는, 일반 반응식 A에 기술된 경로를 사용하면서, 1A를 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-펜탄산 또는 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-헥산산으로 치환함으로써 합성할 수 있다. 6-옥소헵탄산 및 7-옥소옥탄산은, 적절한 촉매의 존재하에 2-아미노니코틴알데히드와 축합한 다음 생성된 나프티리딘 고리를 화학 문헌에 공지된 절차를 사용하여 5,6,7,8-테트라히드로나프티리딘 고리로 수소화함으로써, 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-펜탄산 및 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-헥산산으로 각각 전환될 수 있다.

[0475] 화학식 11A의 화합물은, 대안적으로, 일반 반응식 B에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1 및 R^2는 화학식 (I) 또는 본원에 상술된 임의의 적용 가능한 변형에 대해 정의된 바와 같다.

[0476] 일반 반응식 B



[0477]

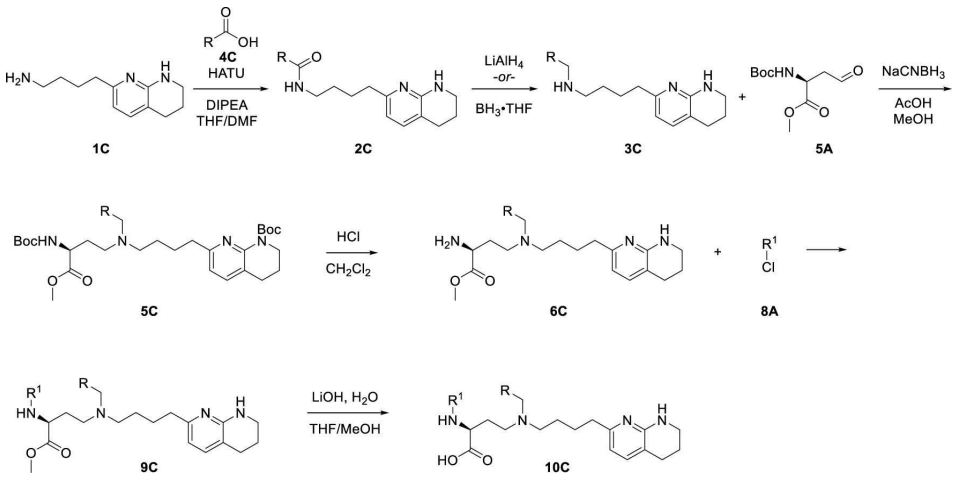
[0478] 적합한 염기 및 디-tert-부틸 디카보네이트의 존재하에 1B에 N-Boc기를 도입하는 것은 화학식 2B의 화합물을 생성하고, 이는 환원되어 화학식 3B의 화합물을 생성한다. 화학식 3B의 화합물을 적합한 산화제로 산화시키는 것은 화학식 4B의 화합물을 제공한다. 화학식 4B의 화합물과 화합물 2A의 환원성 아민화는 화학식 5B의 화합물을 제공한다. 화학식 5B의 화합물과 화합물 5A의 환원성 아민화는 화학식 7B의 화합물을 제공한다. 적절한 산에 노출시켜 화학식 7B의 화합물의 N-Boc 보호기를 제거하는 것은 화학식 7A의 화합물을 제공하고, 이는 화학식 8A의 화합물과 커플링되어 화학식 10A의 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 수산화물 공급원의 존재하에 화학식 10A의 화합물을 가수 분해하는 것은 화학식 11A의 화합물을 제공한다.

[0479] 일반 반응식 B의 변환을 위한 반응 조건은 하기의 일반 절차, 특히 일반 절차 B, D, F, G, H, 및 P에 제공된다.

[0480] 일반 반응식 B는, R^2기를 갖는 질소와 테트라히드로나프티리딘기 사이에 5개 및 6개의 탄소 링커를 갖는 1B의 변이체로 시작함으로써, 화학식 11A의 화합물의 변이체를 제조하도록 변형될 수 있다. 화학식 11A의 화합물의 이러한 변이체는, 일반 반응식 B에 기술된 경로를 사용하면서, 1B를 에틸 5-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노에이트 또는 에틸 6-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)헥사노에이트로 치환함으로써 합성할 수 있다. 에틸 6-옥소헵타노에이트 및 에틸 7-옥소옥타노에이트는, 적절한 촉매의 존재하에 2-아미노니코틴알데히드와 축합한 다음 생성된 나프티리딘 고리를 화학 문헌에 공지된 절차를 사용하여 5,6,7,8-테트라히드로나프티리딘 고리로 수소화함으로써, 에틸 5-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜타노에이트 및 에틸 6-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)헥사노에이트로 각각 전환될 수 있다.

[0481] 화학식 10C의 화합물은 일반 반응식 C에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R은 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_5 알킬이고 R^1 및 R^{2a}는 화학식 (I) 또는 본원에 상술된 임의의 적용 가능한 변형에 대해 정의된 바와 같다.

[0482] 일반 반응식 C



[0483]

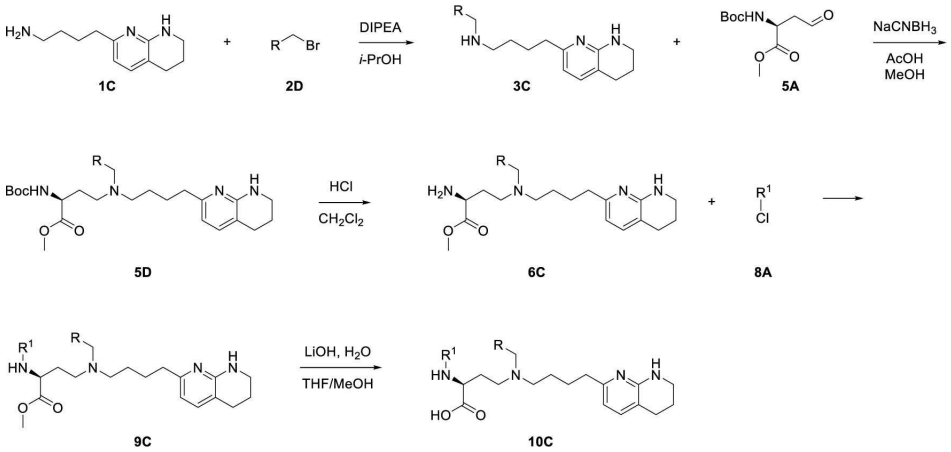
[0484] 적합한 커플링제의 존재하에 1C를 화학식 4C의 화합물과 커플링시키는 것은 화학식 2C의 화합물을 생성하고, 이는 환원되어 화학식 3C의 화합물을 생성한다. 화학식 3C의 화합물과 화합물 5A의 환원성 아민화는 화학식 5C의 화합물을 제공한다. 적절한 산에 노출시켜 화학식 5C의 화합물의 N-Boc 보호기들을 전체적으로 제거하는 것은 화학식 6C의 화합물을 제공하고, 이는 화학식 8A의 화합물과 커플링되어 화학식 9C의 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 수산화물 공급원의 존재하에 화학식 9C의 화합물을 가수 분해하는 것은 화학식 10C의 화합물을 제공한다.

[0485] 일반 반응식 C의 변환을 위한 반응 조건은 하기의 일반 절차, 특히 일반 절차 B, D, F, G, H, 및 P에 제공된다.

[0486] 일반 반응식 C는, $-CH_2R$기를 갖는 질소와 테트라히드로나프티리딘기 사이에 5개 및 6개의 탄소 링커를 갖는 1C의 변이체로 시작함으로써, 화학식 10C의 화합물의 변이체를 제조하도록 변형될 수 있다. 화학식 10C의 화합물의 이러한 변이체는, 일반 반응식 C에 기술된 경로를 사용하면서, 1C를 5-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄-1-아민 또는 6-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)헥산-1-아민으로 치환함으로써 합성할 수 있다. 6-옥소헵탄산 및 7-옥소옥탄산은, 적절한 촉매의 존재하에 2-아미노니코틴알데히드와 축합한 다음 생성된 나프티리딘 고리를 화학 문헌에 공지된 절차를 사용하여 5,6,7,8-테트라히드로나프티리딘 고리로 수소화함으로써, 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-펜탄산 및 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-헥산산으로 각각 전환될 수 있다. 생성된 카르복실산은, 적합한 커플링 시약의 존재하에 카르복실산을 적절한 암모니아 공급원과 커플링시킨 다음 환원시키는 것을 포함하는 2단계 절차에 의해, 1차 아민으로 전환될 수 있다.

[0487] 화학식 10C의 화합물은, 대안적으로, 일반 반응식 D에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R은 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_5 알킬이고 R^1 및 R^{2a}는 화학식 (I) 또는 본원에 상술된 임의의 적용 가능한 변형에 대해 정의된 바와 같다.

[0488] 일반 반응식 D



[0489]

[0490] 적합한 알킬 할라이드의 존재하에 화학식 2D의 화합물로 1C를 알킬화하는 것은 화학식 3C의 화합물을 생성한다. 화학식 3C의 화합물과 화합물 5A의 환원성 아민화는 화학식 5C의 화합물을 제공한다. 적절한 산에 노출시켜 화학식 5C의 화합물의 N-Boc 보호기를 제거하는 것은 화학식 6C의 화합물을 제공하고, 이는 화학식 9A의 화합물과 커플링되어 화학식 9C의 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 수산화물 공급원의 존재하에 화학식 8A의 화합물을 가수 분해하는 것은 화학식 10C의 화합물을 제공한다.

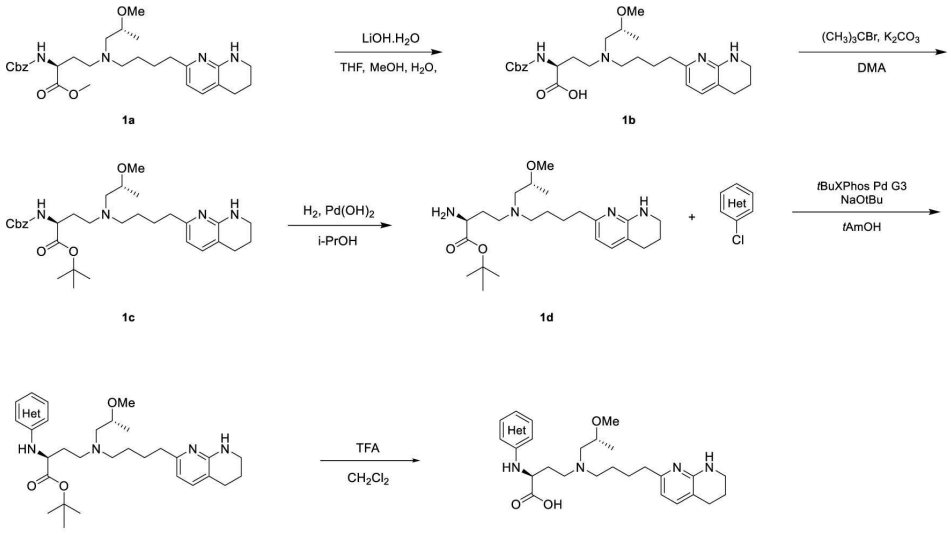
[0491] 일반 반응식 D의 변환을 위한 반응 조건은 하기의 일반 절차, 특히 일반 절차 C, F, G, H, 및 P에 제공된다.

[0492] 일반 반응식 D는, $-CH_2R$기를 갖는 질소와 테트라히드로나프티리딘기 사이에 5개 및 6개의 탄소 링커를 갖는 1C의 변이체로 시작함으로써, 화학식 10C의 화합물의 변이체를 제조하도록 변형될 수 있다. 화학식 10C의 화합물의 이러한 변이체는, 일반 반응식 D에 기술된 경로를 사용하면서, 1C를 5-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜탄-1-아민 또는 6-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)헥산-1-아민으로 치환함으로써 합성할 수 있다. 6-옥소헵탄산 및 7-옥소옥탄산은, 적절한 촉매의 존재하에 2-아미노니코틴알데히드와 축합한 다음 생성된 나프티리딘 고리를 화학 문헌에 공지된 절차를 사용하여 5,6,7,8-테트라히드로나프티리딘 고리로 수소화함으로써, 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-펜탄산 및 5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-헥산산으로 각각 전환될 수 있다. 생성된 카르복실산은, 적합한 커플링 시약의 존재하에 카르복실산을 적절한 암모니아 공

급원과 커플링시킨 다음 환원시키는 것을 포함하는 2단계 절차에 의해, 1차 아민으로 전환될 수 있다.

[0493] 화학식 1f의 화합물은 일반 반응식 E에 따라 제조될 수 있다. Het라는 표현을 포함하는 고리는 임의의 헤테로방향족 고리일 수 있는 것으로 이해된다.

[0494] 일반 반응식 E



[0495]

[0496] 화학식 1a의 화합물을 가수 분해하는 것은 화학식 1b의 화합물을 제공하고, 이는 적합한 친전자체로 알킬화되어 화학식 1c의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 1c의 화합물의 환원 조건하에서의 탈보호는 화학식 1d의 화합물을 제공한다. 할로겐화 아렌과 화학식 1d의 화합물의 금속 촉매 교차 커플링은 화학식 1e의 화합물을 제공하며, 이는 산성 조건하에서 가수 분해되어 화학식 1f의 화합물을 제공할 수 있다.

[0497] 일반 반응식 E의 변환을 위한 반응 조건은 하기의 일반 절차, 특히 일반 절차 Q, R, S, T, 및 U에 제공된다.

[0498] 상기 반응식들은 적절한 시약 및 출발 물질의 선택에 의해 본 발명의 다양한 화합물에 도달하도록 변형될 수 있는 것으로 이해된다. 보호기들 및 이의 용도에 대한 일반적인 설명에 대해서는, 문헌 [P.G.M. Wuts and T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006]을 참조한다.

[0499] 화학식 (I)에 따른 화합물 및 이의 염을 제조하는 추가적인 방법이 실시예에 제공된다. 당업자가 인식할 수 있는 바와 같이, 본원에서 교시된 제조 방법은, 예를 들어 목적하는 화합물을 제공할 출발 물질을 선택함으로써, 화학식 (I)의 범위 내에 속하는 추가 화합물을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0500] 약학적 조성물 및 제제

[0501] 화학식 (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 또는 이의 염, 또는 도 1의 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 염, 또는 이의 혼합물을 비롯한 본원에 상술된 화합물 중 임의의 것의 약학적 조성물이 본 발명에 포함된다. 화학식 (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 또는 이의 염, 또는 도 1의 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 염, 또는 이의 혼합물을 비롯한 본원에 상술된 화합물 중 임의의 것의 약학적 조성물이 본 발명에 포함된다. 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 염, 또는 이의 혼합물의 약학적 조성물이 본 발명에 포함된다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 일 양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가염, 예를 들어 무기산 또는 유기산으로 형성된 염이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 구강, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태 또는 흡입 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 본원에 상술된 화합물 중 임의의 것의 제어 방출을 위한 조성물이다.

[0502] 본원에 상술된 화합물은, 일 양태에서, 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 상술된다. 일 구현예에서, 조성물은 35% 이하의 불순물을 가질 수 있으며, 여기서 상기 불순물은 상기 조

성물의 대부분을 구성하는 화합물 또는 이의 염 이외의 화합물을 나타내며, 예를 들어, 도 1의 화합물로부터 선택된 화합물의 조성물은 35% 이하의 불순물을 함유할 수 있으며, 여기서 상기 불순물은 도 1의 화합물 또는 이의 염 이외의 화합물을 나타낸다. 일 구현예에서, 조성물은 35% 이하의 불순물을 가질 수 있으며, 여기서 상기 불순물은 상기 조성물의 대부분을 구성하는 화합물 또는 이의 염 이외의 화합물을 나타내며, 예를 들어, 도 1의 화합물로부터 선택된 화합물의 조성물은 35% 이하의 불순물을 함유할 수 있으며, 여기서 상기 불순물은 도 1의 화합물 또는 이의 염 이외의 화합물을 나타낸다. 일 구현예에서, 조성물은 25% 이하의 불순물을 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 조성물은 20% 이하의 불순물을 함유할 수 있다. 추가 구현예에서, 본원에 상술된 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물은 실질적으로 순수한 화합물의 조성물로서 제공된다. "실질적으로 순수한" 조성물은 10% 이하의 불순물을 포함하며, 예를 들어 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 또는 0.5% 미만의 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 상술된 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 상기 조성물은 10% 이하의 불순물을 함유한다. 추가 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 상기 조성물은 9% 이하의 불순물을 함유한다. 추가 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 상기 조성물은 7% 이하의 불순물을 함유한다. 추가 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 상기 조성물은 5% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 상기 조성물은 3% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 상기 조성물은 1% 이하의 불순물을 함유한다. 추가 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 상기 조성물은 0.5% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물은, 상기 조성물이 10% 이하 또는 바람직하게는 5% 이하 또는 더욱 바람직하게는 3% 이하 또는 더욱 바람직하게는 1% 이하의 불순물 또는 가장 바람직하게는 0.5% 이하의 불순물을 함유함을 의미하며, 이 불순물은 상이한 입체 화학적 형태의 화합물 일 수 있다. 예를 들어, 실질적으로 순수한 (*S*) 화합물의 조성물은, 상기 조성물이 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하 또는 1% 이하 또는 0.5% 이하의, 상기 화합물의 (*R*) 형태를 함유함을 의미한다.

[0503] 일 변형에서, 본원의 화합물은 인간과 같은 개체에 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형에서, 본 발명은 본원에 상술된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 또 다른 변형에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 상기 정제된 형태, 약학적 조성물, 및 상기 화합물을 투여하는 방법은 본원에 상술된 임의의 화합물 또는 이의 형태에 적합하다.

[0504] 본원에 상술된 화합물 또는 이의 염은, 경구, 점막 (예를 들어 비강, 설하, 질, 구강 또는 직장), 비경구 (예를 들어 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태를 비롯한 임의의 이용가능한 전달 경로를 위해 제형화될 수 있다. 화합물 또는 이의 염은 적합한 담체와 함께 제형화되어, 정제, 캐플릿 (caplet), 캡슐 (예를 들어 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카세제 (cachet), 트로키 (troche), 로젠지 (lozenge), 검, 분산액, 좌약, 연고, 습포제 (찜질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸 (예를 들어 비강 스프레이 또는 흡입기), 젤, 현탁액 (예를 들어 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유 유화액 또는 유중수 액체 유화액), 용액 및 엘릭서를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 전달 형태를 제공할 수 있다.

[0505] 본원에 기술된 하나 또는 수개의 화합물 또는 이의 염은, 활성 성분으로서의 상기 화합물 또는 화합물들 또는 이의 염을 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어 상기에 언급된 것들과 조합함으로써, 약학적 제제와 같은 제제의 제조에 사용될 수 있다. 시스템의 치료적 형태 (예를 들어 경피 패치 대 경구 정제)에 따라, 상기 담체는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 약학적 제제는 방부제, 가용화제, 안정제, 재습윤제, 유화제, 감미료, 염료, 조절제 및 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 상기 화합물을 포함하는 제제는 또한 유용한 치료 특성을 갖는 다른 물질을 함유할 수 있다. 약학적 제제는 공지된 약학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 제제는 예를 들어 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)]에서 찾을 수 있으며, 이 문헌은 원용에 의해 본원에 포함된다.

[0506] 본원에 기술된 화합물은 일반적으로 허용가능한 경구 조성물의 형태, 예를 들어 정제, 코팅된 정제 및 경질 또는 연질 쉘 내의 젤 캡슐, 유화액 또는 현탁액으로 개체 (예를 들어, 인간)에 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 사용될 수 있는 담체의 예는 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아레이트 또는 이의 염 등이다. 연질 쉘을 갖는 젤 캡슐을 위한 허용가능한 담체는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 약학적 제제는 방부제, 가용화제, 안정제, 재습윤제, 유화제, 감미료, 염료, 조절제

및 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 포함할 수 있다.

[0507] 본원에 기술된 화합물 중 임의의 것은 기술된 임의의 투여 형태의 정제로 제형화될 수 있으며, 예를 들어 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 10 mg 정제로 제형화될 수 있다.

[0508] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 기술된다. 일 변형에서, 상기 조성물은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 인간용 또는 수의학용 약제로 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 본원에 기술된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0509] *사용 방법*

[0510] 본 발명의 화합물 및 조성물, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 염 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 약학적 조성물은 본원에 제공된 투여 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 상기 화합물 및 조성물은 또한 시험관내 방법, 예를 들어 스크리닝 목적을 위해 및/또는 품질 관리 분석을 수행하기 위해 화합물 또는 조성물을 세포에 투여하는 시험관내 방법에 사용될 수 있다.

[0511] 일 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서 상기 개체는 인간이다. 상기 개체, 예를 들어 인간은 치료를 필요로 할 수 있으며, 예를 들어 섬유성 질환에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 인간일 수 있다.

[0512] 또 다른 양태에서, 본원은 섬유성 질환이 발생할 위험이 있는 개체 (예를 들어 인간)에서 섬유성 질환의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법을 제공한다. 지연된 발생은, 개체에 섬유성 질환이 발생하지 않은 경우, 예방을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 일 양태에서 섬유성 질환이 발생할 위험이 있는 개체는 섬유성 질환 발생에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 의심된다. 섬유성 질환의 위험 인자는, 개체의 연령 (예를 들어 중년기 또는 노년), 염증의 존재, 섬유성 질환의 발생과 관련된 하나 이상의 유전적 요소의 존재, 섬유증에 대한 감수성 증가와 관련된 것으로 여겨지는 약물 치료 또는 수술 (예를 들어 방사선학) 또는 섬유증과 관련된 것으로 여겨지는 의학적 병태와 같은 병력, 흡연 이력, 직업적 및/또는 환경적 인자의 존재, 예를 들어 섬유성 질환의 발생과 관련된 오염 물질에 대한 노출을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유성 질환이 발생할 위험이 있는 개체는 NAFLD, NASH, CKD, 경피증, 크론병, NSIP, PSC, PBC에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체이거나, 또는 심근 경색에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체이다.

[0513] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 조직, 예를 들어 폐 (폐 섬유증), 간, 피부, 심장 (심장 섬유증), 신장 (신장 섬유증) 또는 위장관 (위장 섬유증) 의 섬유증이다.

[0514] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증 (예를 들어 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 담즙성 섬유증 (예를 들어 PBC)이다.

[0515] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증, 예를 들어 특발성 폐 섬유증 (IPF)이다. 일부 구현예에서, 상기 폐 섬유증은 예를 들어, 간질성 폐 질환, 방사선 유발 폐 섬유증, 또는 전신 경화증 관련 간질성 폐 질환이다.

[0516] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 원발성 경화성 담관염, 또는 담즙성 섬유증이다. 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 원발성 담즙 담관염 (원발성 담즙 간경변으로도 알려짐) 또는 쓸개즙 폐쇄증이다.

[0517] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 섬유성 비특이성 간질성 폐렴 (NSIP)이다.

[0518] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 간 섬유증, 예를 들어 감염성 간 섬유증 (HCV, HBV와 같은 병원체 또는 기생충으로부터 유래하며, 예를 들어 주혈흡충병), NASH, 알코올성 지방증 유발 간 섬유증 및 간경변이다. 일부 구현예에서, 상기 간 섬유증은 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)이다. 일부 구현예에서, 상기 간 섬유증은 NASH이다.

[0519] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 담도 섬유증이다.

[0520] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 신장 섬유증, 예를 들어 당뇨병성 신경화증, 고혈압성 신경화증, 국소 분절 사구체 경화증 ("FSGS"), 및 조영제 유발 신증으로 인한 급성 신장 손상이다. 여러 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 당뇨병성 신증, 당뇨병성 신장 질환 또는 만성 신장 질환이다.

[0521] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 사구체 신염, 말기 신장 질환, 청력 상실, 눈 수정체의 변화, 혈뇨 또는 단백뇨 중 하나 이상을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 알포트 증후군이다.

[0522] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 전신 및 국소 경화증 또는 경피증, 켈로이드 및 비후반흔, 또는 수술 후 유착이다. 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 경피증 또는 전신 경화증이다.

[0523] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 죽상동맥경화증 또는 재발협착증이다.

[0524] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 위장 섬유증, 예를 들어 크론병이다.

[0525] 일부 구현예에서, 상기 섬유성 질환은 심장 섬유증, 예를 들어 심근 경색 후 섬유증 및 유전성 심근병증이다.

[0526] 일부 구현예에서, 방법은 이를 필요로 하는 대상에서 적어도 하나의 인테그린의 활성을 조절하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 $\alpha_V\beta_6$의 활성을 조절하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 $\alpha_V\beta_1$의 활성을 조절하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$의 활성을 조절하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 적어도 하나의 인테그린의 활성을 조절하는 단계는, 예를 들어 상기 적어도 하나의 인테그린을 억제하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은, 상기 대상에서 상기 적어도 하나의 인테그린, 예를 들어 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 중 적어도 하나의 활성을 조절하는 데 효과적인 양의 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 인테그린의 활성을 조절할 필요가 있는 대상은 본원에 기술된 섬유성 질환 또는 병태 중 임의의 것에 걸려 있을 수 있다. 예를 들어, 상기 섬유성 질환 또는 병태는 특발성 폐 섬유증, 간질성 폐 질환, 방사선 유발 폐 섬유증, 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD), 비알코올성 지방간염 (NASH), 알코올성 간질환 유발 섬유증, 알포트 증후군, 원발성 경화성 담관염, 원발성 담즙 담관염 (원발성 담즙 간경변으로도 알려짐), 쓸개즙 폐쇄증, 전신 경화증 관련 간질성 폐 질환, 경피증 (전신 경화증으로도 알려짐), 당뇨병성 신증, 당뇨병성 신장 질환, 국소 분절 사구체 경화증, 만성 신장 질환 또는 크론병을 포함할 수 있다. 상기 방법은, 상기 대상에서 상기 적어도 하나의 인테그린, 예를 들어 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 중 적어도 하나의 활성을 조절하는 데 효과적인 양의 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 상기 대상은 NASH의 치료를 필요로 한다. 상기 방법은, 상기 대상에서 상기 적어도 하나의 인테그린, 예를 들어 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 중 적어도 하나의 활성을 조절하는 데 효과적인 양의 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 상기 대상은 IPF의 치료를 필요로 한다.

[0527] 상기 섬유성 질환은 주로 $\alpha_V\beta_6$에 의해 매개될 수 있으며, 예를 들어 상기 섬유성 질환은 특발성 폐 섬유증 또는 신장 섬유증을 포함할 수 있다. 따라서, 상기 방법은 IPF와 같은 $\alpha_V\beta_6$에 의해 주로 매개되는 병태를 치료하

기 위해 $\alpha_V\beta_6$의 활성을 조절하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 섬유성 질환은 주로 $\alpha_V\beta_1$에 의해 매개될 수 있으며, 예를 들어 상기 섬유성 질환은 NASH를 포함할 수 있다. 따라서, 상기 방법은 NASH와 같은 $\alpha_V\beta_1$에 의해 주로 매개되는 병태를 치료하기 위해 $\alpha_V\beta_1$의 활성을 조절하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 섬유성 질환은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$에 의해 매개될 수 있으며, 예를 들어 상기 섬유성 질환은 PSC 또는 쓸개즙 폐쇄증을 포함할 수 있다. 따라서, 상기 방법은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 둘 모두에 의해 매개되는 병태를 치료하기 위해 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$의 활성을 조절하는 단계를 포함할 수 있다.

[0528] 상기 화합물은 $\alpha_V\beta_1$의 조절제, 예를 들어 억제제일 수 있다. 상기 화합물은 $\alpha_V\beta_6$의 조절제, 예를 들어 억제제일 수 있다. 상기 화합물은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$의 이중 조절제, 예를 들어 이중 억제제, 예를 들어 이중 선택적 억제제일 수 있다. 예를 들어, **표 B-3**은 일부 예시 화합물이 $\alpha_V\beta_6$보다 $\alpha_V\beta_1$을 주로 억제하며; 일부 예시 화합물은 $\alpha_V\beta_1$보다 $\alpha_V\beta_6$을 주로 억제하고; 일부 예시 화합물은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$을 동등하게 억제하며, 예를 들어 "이중 $\alpha_V\beta_1$/$\alpha_V\beta_6$ 억제제"로 간주될 수 있음을 보여준다.

[0529] $\alpha_V\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 중 하나 또는 둘 모두의 활성을 조절 또는 억제하여 섬유성 질환에 걸린 대상을 치료하는 것은, $\alpha_V\beta_1$ 인테그린, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린, 또는 $\alpha_V\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린이, 상기 대상에서 상기 섬유성 질환을 치료하기에 충분한 정도로 조절되거나 억제됨을 나타낸다.

[0530] 일 양태에서, 본원은, 섬유성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0531] 일 양태에서, 본원은, 섬유성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0532] 일 양태에서, 본원은, 섬유성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0533] 일 양태에서, 본원은, 섬유성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0534] 본원은 또한, 섬유성 질환 치료용 약제 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0535] 본원은 또한, 섬유성 질환 치료용 약제 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0536] 본원은 또한, 섬유성 질환 치료용 약제 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0537] 본원은 또한, 섬유성 질환 치료용 약제 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어,

화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0538] 또 다른 양태에서, 본원은, 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0539] 또 다른 양태에서, 본원은, 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0540] 또 다른 양태에서, 본원은, 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0541] 또 다른 양태에서, 본원은, 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0542] 본원은 또한, 세포에서 TGFβ 활성화를 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함한다.

[0543] 또 다른 양태에서, 본원은, 세포에서 TGFβ 활성화를 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함한다.

[0544] 또 다른 양태에서, 본원은, 세포에서 TGFβ 활성화를 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함한다.

[0545] 또 다른 양태에서, 본원은, 세포에서 TGFβ 활성화를 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함한다.

[0546] 본원은 또한, 이를 필요로 하는 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체

에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원은 또한, 이를 필요로 하는 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원은 또한, 이를 필요로 하는 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원은 또한, 이를 필요로 하는 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법 중 하나에서, 상기 화합물은 선택적 αvβ6 인테그린 억제제이다. 이러한 방법 중 다른 것에서, 상기 화합물은 α4β1, αvβ8 및/또는 α2β3 인테그린을 실질적으로 억제하지 않는다. 이러한 방법 중 또 다른 것에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린을 억제하지만 α4β1 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 이러한 방법 중 또 다른 것에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린을 억제하지만 αvβ8 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 이러한 방법 중 추가적인 것에서, 상기 화합물은 αvβ6 인테그린을 억제하지만 α2β3 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 일 양태에서, 본원은 이를 필요로 하는 개체에서 αvβ6 인테그린, 및 αvβ1, αvβ3, αvβ5, α2β1, α3β1, α6β1, α7β1 및 α11β1 인테그린 중 하나 이상을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 αvβ6 인테그린 및 αvβ1 인테그린을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 αvβ6 인테그린, αvβ3 인테그린 및 αvβ5 인테그린을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 αvβ6 인테그린 및 α2β1 인테그린을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 αvβ6 인테그린, α2β1 인테그린 및 α3β1 인테그린을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 αvβ6 인테그린 및 α6β1 인테그린을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 αvβ6 인테그린 및 α7β1 인테그린을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 αvβ6 인테그린 및 α11β1 인테그린을 억제하는 방법을 제공한다. 이러한 구현예들 모두에서, 일 양태에서, 상기 억제 방법은 이를 필요로 하는 개체, 예를 들어 섬유성 질환에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체를 위한 것이며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 구현예들 모두에서, 일 양태에서, 상기 억제 방법은 이를 필요로 하는 개체, 예를 들어 섬유성 질환에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체를 위한 것이며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 구현예들 모두에서, 일 양태에서, 상기 억제 방법은 이를 필요로 하는 개체, 예를 들어 섬유성 질환에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체를 위한 것이며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 구현예들 모두에서, 일 양태에서, 상기 억제 방법은 이를 필요로 하는 개체, 예를 들어 섬유성 질환에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 개체를 위한 것이며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변형, 예를 들어, 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 화합물, 화합물 번호 1 내지 780으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0547] 화학식 (A)의 화합물은 화학식 (I) 및 화학식 (I)의 변형에 대해 본원에 언급된 조성물, 방법 및 용도 중 임의의 것에 사용될 수 있다.

[0548] 기술된 방법 중 임의의 것에서, 일 양태에서, 상기 개체는 인간, 예를 들어 상기 방법을 필요로 하는 인간이다.

상기 개체는 섬유성 질환 진단을 받았거나 섬유성 질환에 걸린 것으로 의심되는 인간일 수 있다. 상기 개체는, 검출 가능한 질병은 없지만 섬유성 질병 발생에 대한 하나 이상의 위험 인자를 가진 인간일 수 있다.

[0549] *키트*

[0550] 본 발명은 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 추가로 제공하며, 이는 본원에 기술된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 염, 또는 본원에 기술된 화합물을 포함하는 약리학적 조성물을 포함한다. 상기 키트는 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 일 변형에서, 상기 키트는 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한다. 상기 키트는 본원에 기술된 용도 중 임의의 하나 이상에 사용될 수 있으며, 따라서 섬유성 질환의 치료에 사용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[0551] 키트는 일반적으로, 적절한 포장을 포함한다. 상기 키트는 본원에 기술된 임의의 화합물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각각의 구성 요소 (하나 초과의 구성 요소가 존재하는 경우)는 별도의 용기에 포장되거나, 또는 일부 구성 요소들은 교차 반응성 및 유통 기한이 허락하는 경우 단일 용기 내에 조합될 수 있다. 키트의 하나 이상의 구성 요소는 멸균될 수 있고/거나 멸균 포장 내에 포함될 수 있다.

[0552] 상기 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원은, 충분한 용량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 치료적 유효량) 및/또는 본원에 상술된 질환 (예를 들어, 섬유증)에 유용한 제2 약학적 활성 화합물을 포함하여, 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 초과와 같은 장기간 동안 개체에게 효과적인 치료를 제공하는 키트를 제공할 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 상기 화합물 및 사용에 대한 설명서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0553] 상기 키트는, 일반적으로 서면 설명서인 설명서의 세트를 임의로 포함할 수 있지만, 본 발명의 방법의 구성 요소(들)의 사용과 관련한 설명서를 포함하는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광 디스크)도 허용가능하다. 상기 키트에 포함된 설명서는 일반적으로 상기 구성 요소들 및 개체에 대한 이들의 투여에 대한 정보를 포함한다.

[0554] 일반 절차

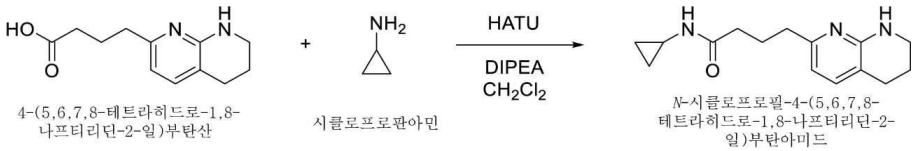
[0555] 본원에 제공된 화합물은 일반 절차 및 실시예에 의해 예시된 일반 반응식에 따라 제조될 수 있다. 상기 일반 절차를 따를 때 온도, 농도, 반응 시간 및 기타 매개 변수에 약간의 변형이 수행될 수 있으며, 이는 상기 절차의 결과에 실질적으로 영향을 미치지 않는다.

[0556] 특정 입체 이성질체 또는 특정되지 않은 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체들의 혼합물이 하기 일반 절차들에서 표시되는 경우, 다른 특정 입체 이성질체, 또는 특정되지 않은 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물에 대해 유사한 화학적 변환이 수행될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 메틸 *(S)*-4-아미노-부타노에이트의 *(S)*-4-아미노-부탄산으로의 가수 분해 반응은, 메틸 *(R)*-4-아미노-부타노에이트에 대해 수행되어 *(R)*-4-아미노-부탄산을 제조하거나, 또는 메틸 *(S)*-4-아미노-부타노에이트 및 메틸 *(R)*-4-아미노-부타노에이트의 혼합물에 대해 수행되어 *(S)*-4-아미노-부탄산 및 *(R)*-4-아미노-부탄산의 혼합물을 제조한다.

[0557] 하기 일반 절차 중 일부는 특정 화합물을 사용하여 일반적인 반응 (예를 들어, 산을 사용한, Boc-보호된 아민을 갖는 화합물을 탈보호된 아민을 갖는 화합물로의 탈보호)을 나타낸다. 상기 일반적인 반응은 동일한 작용기를 갖는 다른 특정 화합물 (예를 들어, 산을 사용하여 동일한 방식으로 Boc-보호기가 제거될 수 있는 보호된 아민을 갖는 상이한 화합물)에 대해 수행될 수 있는데, 이는 이러한 다른 특정 화합물이 상기 일반적인 반응에 의해 영향을 받는 추가 작용기를 포함하지 않거나 (즉, 이러한 다른 특정 화합물이 산-민감성 작용기를 포함하지 않음), 또는 이러한 추가 작용기에 대한 상기 일반적인 반응의 효과가 필요한 경우 (예를 들어 이러한 다른 특정 화합물은 산에 의해 영향을 받는 또 다른 기를 갖고, 그 다른 기에 대한 산의 영향이 바람직한 반응임)에 한한다.

[0558] 숙련된 기술자는, 상기 일반 절차들에서의 반응에 대해 특정 시약 또는 용매가 명시된 경우, 원하는 경우 다른 시약 또는 용매로 대체될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 염산을 사용하여 Boc기를 제거하는 경우, 트리플루오로아세트산을 대신 사용할 수 있다. 또 다른 예로서, HATU (1-[비스(디메틸아미노) 메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트)가 커플링 시약으로 사용되는 경우, BOP (벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 PyBOP (벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트)를 대신 사용할 수 있다.

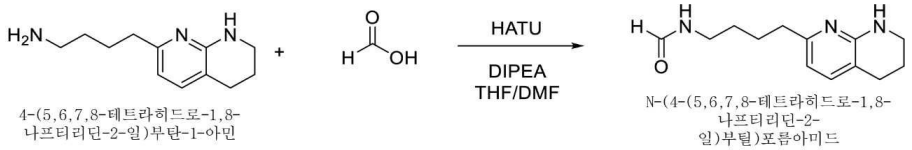
[0559] 일반 절차 A



[0560]

[0561] ***N-시클로프로필-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드.*** 실온에서 CH_2Cl_2 (80 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 염산염 (5.0 g, 19.48 mmol)과 시클로프로판아민 (1.51 mL, 21.42 mmol)의 혼합물에 DIPEA (13.57 mL, 77.9 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 여기에 HATU (8.1 g, 21.42 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-시클로프로필-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드를 수득하였다.

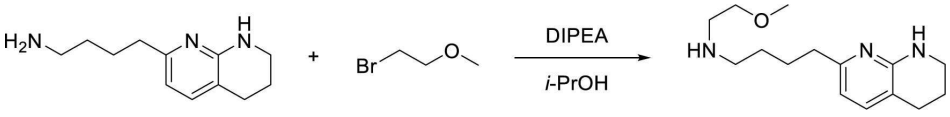
[0562] 일반 절차 B



[0563]

[0564] ***N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)포름아미드.*** 4:1 THF/DMF (5 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (351 mg, 1.71 mmol) 및 포름산 (0.09 mL, 2.22 mmol)의 혼합물에 HATU (844 mg, 2.22 mmol) 및 이어서 DIPEA (0.89 mL, 5.13 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)포름아미드를 수득하였다.

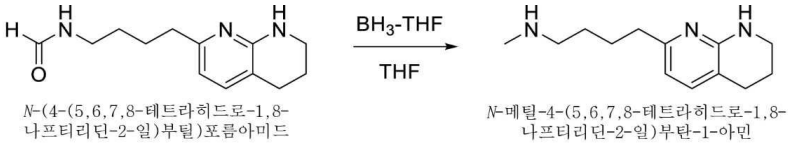
[0565] 일반 절차 C



[0566]

[0567] ***N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민.*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (300 mg, 1.46 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.11 mL, 1.17 mmol) 및 DIPEA (0.25 mL, 1.46 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시키고 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민을 수득하였다.

[0568] 일반 절차 D



[0569]

[0570] ***N-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민.*** 실온에서 THF (2 mL) 중의 N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)포름아미드 (200 mg, 0.86 mmol)의 용액에 보란 테트라히드로푸란 복합 용액 (THF 중 1.0M, 4.0 mL, 4.0 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃로 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민을 수득하였다.

[0571] 일반 절차 E

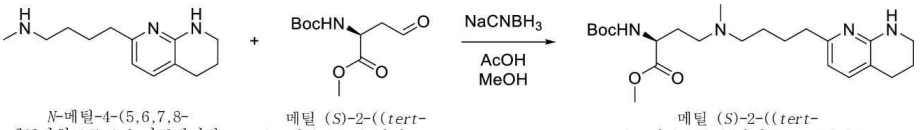
N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드

N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민

[0572]

[0573] ***N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민*** **(5)**. 실온에서 1,4-디옥산 (124 mL) 중의 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (15.5 g, 1.0 당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (THF 중 1.0M, 123 mL, 2.2 당량)를 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 20시간 동안 가열하여 환류시킨 다음 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 H_2O (4.7 mL) 및 이어서 1 M NaOH (4.7 mL) 및 이어서 H_2O (4.7 mL)를 첨가하고 실온으로 가온하고 30분 동안 교반하였으며, 이때 고체 $MgSO_4$를 첨가하고 30분 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 THF로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민을 수득하였다.

[0574] 일반 절차 F



N-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민

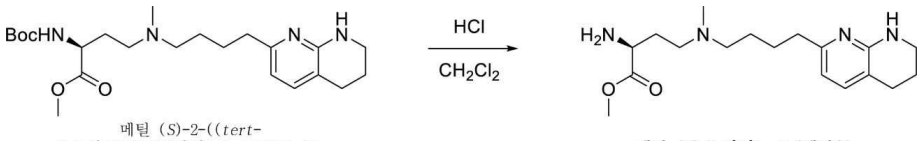
메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트

메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

[0575]

[0576] ***메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트.*** 실온에서 MeOH (5 mL) 중의 N-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (5) (187 mg, 0.85 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.12 mL, 2.05 mmol) 및 이어서 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (217 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, 이때 나트륨 시아노보로하이드라이드 (80 mg, 1.28 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 30분 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다.

[0577] 일반 절차 G



메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸 (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

메틸 (*S*)-2-아미노-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

[0578]

[0579] ***메틸 (S)-2-아미노-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트.*** 실온에서 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (152 mg, 0.35 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (1 mL, 4 mmol) 중의 4N HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 메틸 (S)-2-아미노-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 트리하이드로클로라이드염으로서 수득하였다.

[0580] 일반 절차 H

메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

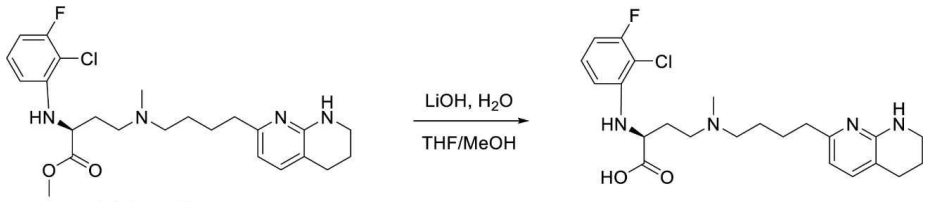
4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘

메틸 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트

[0581]

[0582] *i*-PrOH (1 mL) 중의 메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 트리하이드로클로라이드 (80 mg, 0.16 mmol), 4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘 (64 mg, 0.33 mmol) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol)의 용액을 60℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트를 수득하였다.

[0583] 일반 절차 P



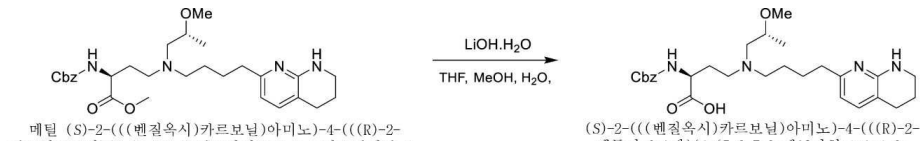
메틸 (S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸 (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

(S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸 (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산

[0584]

[0585] ***(S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산*** 실온에서 4:1:1 THF/MeOH/H_2O 중의 메틸 (S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트의 용액에 수산화 리튬 (약 4 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 생성된 미정제 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 (S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산을 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다.

[0586] 일반 절차 Q



메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

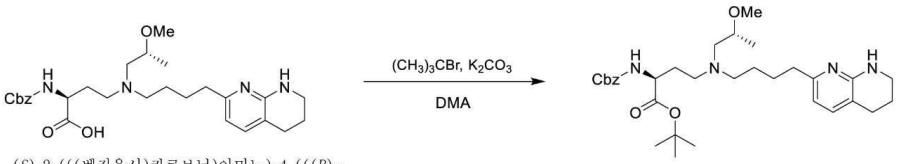
(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산

[0587]

[0588] (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산. H_2O (3 mL) 및 THF (3 mL) 및 MeOH (3 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (1 g, 1.90 mmol)의 혼합물에 LiOH·H_2O (159.36 mg, 3.80 mmol)를 첨가한 다음 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 AcOH (2 mL)에 의해 pH = 6으로 조정하고 잔류물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하여 화합물 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산을 생성하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d): δ ppm 7.25 - 7.37 (m, 5 H) 7.00 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.81 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 6.22 (d, J=7.28 Hz, 1 H_6) 4.93 - 5.05 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 1 H) 3.15 - 3.24 (m, 5 H) 2.58 (br t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.29 - 2.49 (m, 8 H) 2.16 (br dd, J=12.90, 6.06

Hz, 1 H) 1.69 - 1.78 (m, 2 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.53 (quin, J=7.39 Hz, 2 H) 1.28 - 1.40 (m, 2 H) 1.00 (d, J=5.95 Hz, 3 H).

[0589] 일반 절차 R



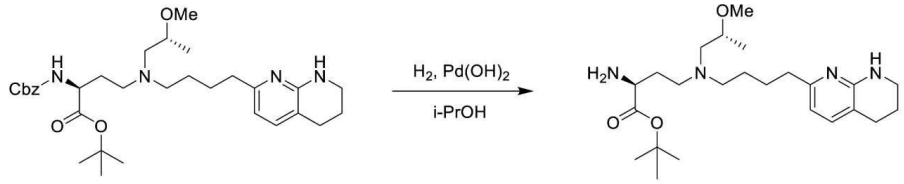
(*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산

tert-부틸 (*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

[0590]

[0591] tert-부틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트: DMA (4 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (300 mg, 523.84 umol, HOAc염)의 용액에 N-벤질-N,N-디에틸에탄아미늄 클로라이드 (119.32 mg, 523.84 umol), K_2CO_3 (1.88 g, 13.62 mmol), 2-브로모-2-메틸프로판 (3.45 g, 25.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-TLC로 정제하여 tert-부틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 569.3 $(M+H)^+$.

[0592] 일반 절차 S



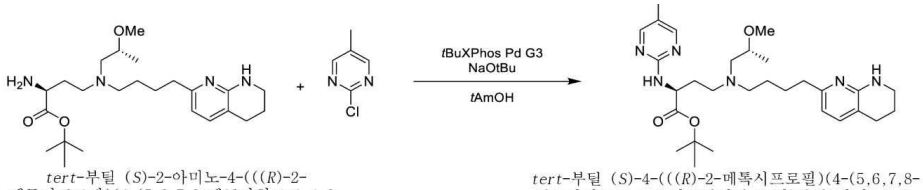
tert-부틸 (*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

tert-부틸 (*S*)-2-아미노-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

[0593]

[0594] ***tert*-부틸 (*S*)-2-아미노-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트.** *i*-PrOH (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (107 mg, 188.13 umol)의 용액에 N_2 분위기하에 $Pd(OH)_2$ (26 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에서 탈기하고 H_2로 수회 퍼지시켰다. 혼합물을 H_2 (15 psi)하에 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 435.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.06 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.34 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.98 (br s, 1 H) 3.38 - 3.44 (m, 4 H) 3.34 (s, 3 H) 2.69 (t, *J*=6.30 Hz, 2 H) 2.51 - 2.59 (m, 5 H) 2.31 (dd, *J*=13.39, 5.56 Hz, 1 H) 1.86 - 1.94 (m, 5 H) 1.49 - 1.69 (m, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 1.13 (d, *J*=6.11 Hz, 3 H).

[0595] 일반 절차 T



tert-부틸 (*S*)-2-아미노-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

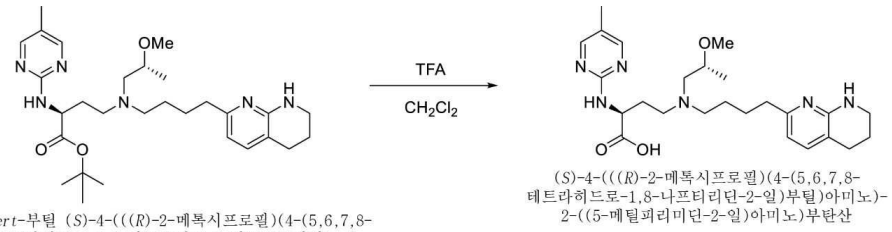
tert-부틸 (*S*)-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트

[0596]

[0597] ***tert*-부틸 (*S*)-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메**

틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트. 2-메틸-2-부탄올 (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (100 mg, 230.09 umol) 및 2-클로로-5-메틸-피리미딘 (24.65 mg, 191.74 umol)의 용액에 t-BuONa (THF 중 2 M, 191.74 uL) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐; ditert-부틸-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐] 포스판 (15.23 mg, 19.17 umol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.3 $(M+H)^+$.

[0598] 일반 절차 U



tert-부틸 (*S*)-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트

(*S*)-4-(((*R*)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산

[0599]

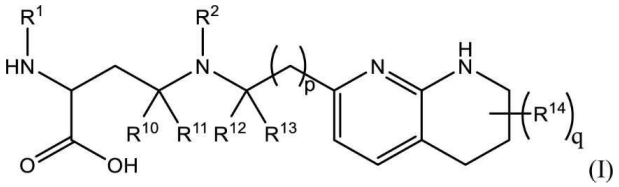
[0600] ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*** DCM (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트 (80 mg, 151.89 umol)의 용액에 0℃에서 TFA (254.14 mg, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 생성된 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 화합물 (S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 471.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.57 (br s, 2 H) 7.60 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.81 - 4.86 (m, 1 H) 3.86 (br s, 1 H) 3.41 - 3.59 (m, 4 H) 3.39 (s, 3 H) 3.33 - 3.38 (m, 1 H) 3.12 - 3.30 (m, 3 H) 2.76 - 2.86 (m, 4 H) 2.54 (br s, 1 H) 2.39 (br d, J=8.82 Hz, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 1.76 - 1.99 (m, 6 H) 1.22 (d, J=5.95 Hz, 3 H).

[0601] **열거된 구현예**

[0602] 하기의 열거된 구현예들은 본 발명의 일부 양태들을 대표한다.

[0603] 구현예 1. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염:

[0604]



(I)

[0605] (여기서,

[0606] R^1은 C_6-C_{14} 아릴 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고, C_6-C_{14} 아릴 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 R^{1a}로 임의로 치환되고;

[0607] R^2는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; R^{2b}로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; R^{2c}로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴; 또는 $-S(O)_2R^{2d}$이고;

[0608] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_4-C_8 시클로알케닐, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 중수소, 할로겐, -CN, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NR^4R^5$,

$-NO_2$, $-C=NH(OR^3)$, $-C(O)R^3$, $-OC(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-NR^3S(O)R^4$, $-NR^3S(O)_2R^4$, $-S(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, 또는 $-P(O)(OR^4)(OR^5)$이고, 각각의 R^{1a}는, 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-CN$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_8 시클로알킬, 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, 또는 중수소, 옥소, -OH 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

[0609] 각각의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, 및 R^{2f}는 독립적으로 옥소 또는 R^{1a}이고;

[0610] R^{2d}는 R^{2e}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 R^{2f}로 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0611] R^3은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, R^3의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로겐, 중수소, 옥소, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고;

[0612] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 수소, 중수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, R^4 및 R^5의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 중수소, 할로겐, 옥소, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, -OH 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되거나;

[0613] 또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, 또는 중수소, 할로겐, 옥소 또는 -OH로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0614] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0615] 또는 R^6 및 R^7는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 할로겐, 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0616] R^8 및 R^9은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 중수소, 할로겐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0617] 또는 R^8 및 R^9는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 중수소, 할로겐, 옥소, 또는 중수소, 옥소, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0618] R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

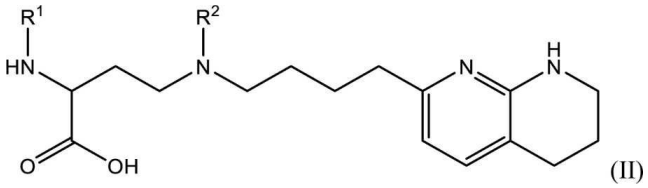
[0619] R^{14}는 중수소이고;

[0620] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이고;

[0621] p는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9임).

[0622] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, R^{1a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, R^{2f}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 또는 R^{14} 중 적어도 하나가 중수소인, 화합물 또는 이의 염.

[0623] 구현예 3. 구현예 1에 있어서, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소이고; p는 3이고; 화학식 (II)의 화합물로 표시되는, 화합물 또는 이의 염:

[0624] 
(II)

[0625] 구현예 4. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 염.

[0626] 구현예 5. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일인, 화합물 또는 이의 염.

[0627] 구현예 6. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리미딘-4-일이고, R^{1a}는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

[0628] 구현예 7. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 피라졸릴, 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 피리미딘-4-일인, 화합물 또는 이의 염.

[0629] 구현예 8. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 메틸 및 트리플루오로메틸 둘 모두로 치환된 피리미딘-4-일인, 화합물 또는 이의 염.

[0630] 구현예 9. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 R^{1a}로 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일인, 화합물 또는 이의 염.

[0631] 구현예 10. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 할로겐으로 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시인, 화합물 또는 이의 염.

[0632] 구현예 11. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^{1}은 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시로 임의로 치환된 퀴나졸린-4-일인, 화합물 또는 이의 염.

[0633] 구현예 12. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^{2}는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

[0634] 구현예 13. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^{2}는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^{2a}는 할로겐; 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬; C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; $-NR^{4}R^{5}$; $-NR^{3}C(O)R^{4}$; $-S(O)_2R^{3}$; 또는 옥소인, 화합물 또는 이의 염.

[0635] 구현예 14. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^{2}는 R^{2a}로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^{2a}는 플루오로; 플루오로로 치환된 시클로부틸; 메틸로 치환된 피라졸릴; 또는 $-S(O)_2CH_3$인, 화합물 또는 이의 염.

[0636] 구현예 15. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^{2}는 $-OR^{3}$로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

[0637] 구현예 16. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^{2}는 $-OR^{3}$로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^{3}은 수소; 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 할로겐으로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 할로겐으로 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴; 또는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 6-원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이

의 염.

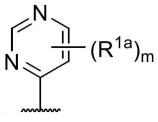
[0638] 구현예 17. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 $-OR^3$로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3은 수소; 메틸; 에틸; 디플루오로메틸; $-CH_2CHF_2$; $-CH_2CF_3$; 플루오로로 치환된 시클로프로필; 플루오로로 임의로 치환된 페닐; 또는 플루오로 또는 메틸로 임의로 치환된 피리디닐인, 화합물 또는 이의 염.

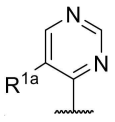
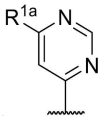
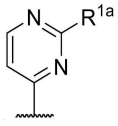
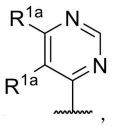
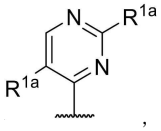
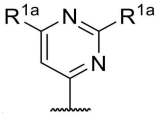
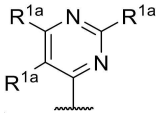
[0639] 구현예 18. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 $-CH_2CH_2OCH_3$인, 화합물 또는 이의 염.

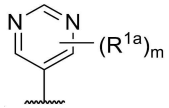
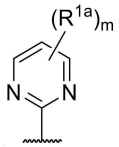
[0640] 구현예 19. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 할로겐 및 OR^3 둘 모두로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

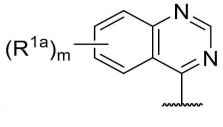
[0641] 구현예 20. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2b}로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 염.

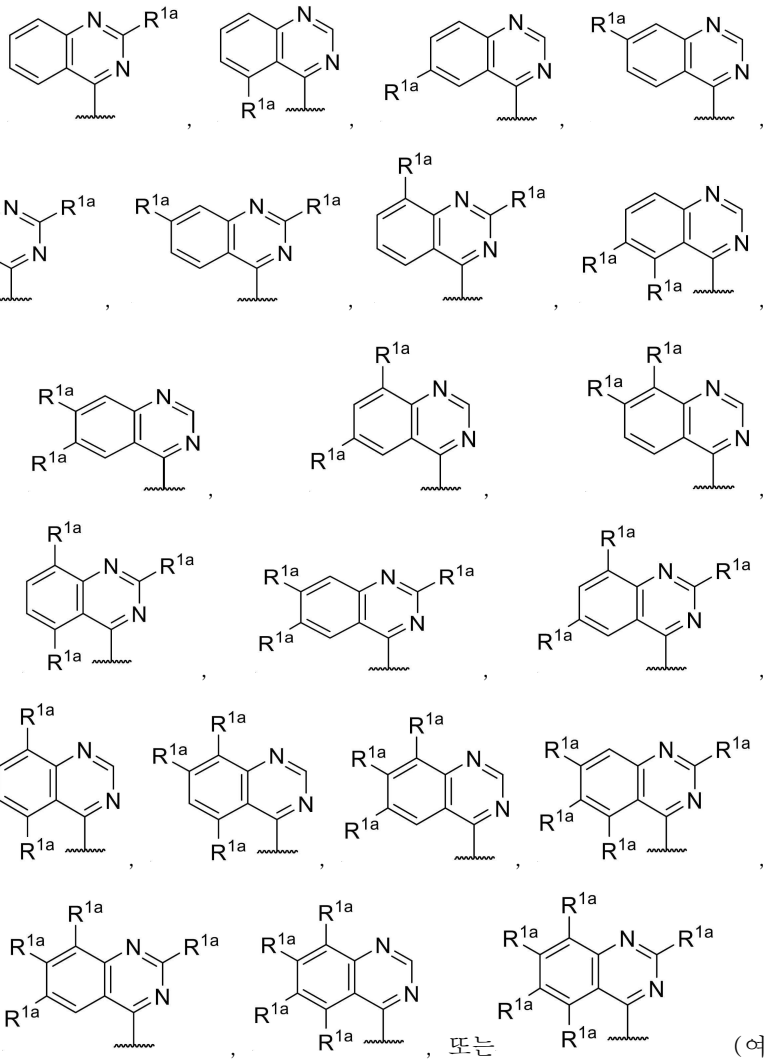
[0642] 구현예 21. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 시클로프로필인, 화합물 또는 이의 염.

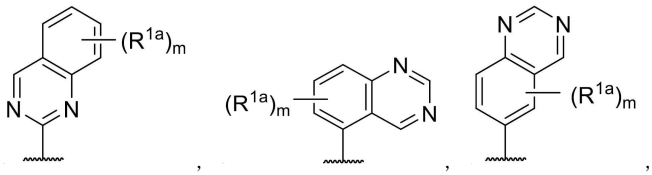
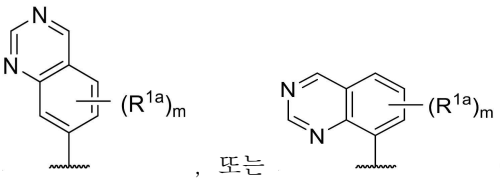
[0643] 구현예 22. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

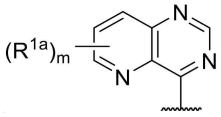
[0644] 구현예 23. 구현예 22에 있어서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  (여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 알킬, 할로알킬 또는 헤테로아릴임)인, 화합물 또는 이의 염.

[0645] 구현예 24. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  또는  (여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

[0646] 구현예 25. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

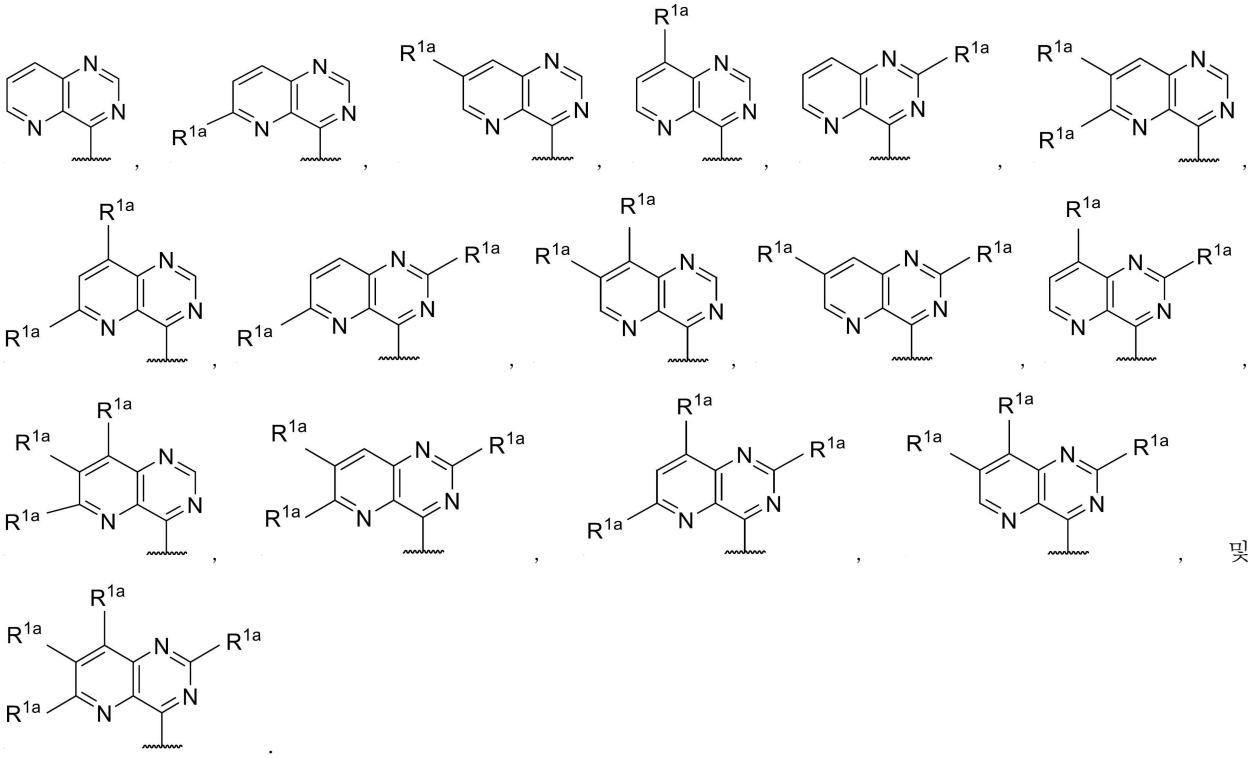
[0647] 구현예 26. 구현예 25에 있어서, R^1은  , 또는 (여기서 R^{1a}는 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시임)인, 화합물 또는 이의 염.

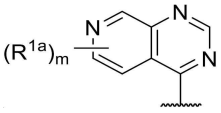
[0648] 구현예 27. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  , 또는  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

[0649] 구현예 28. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인,

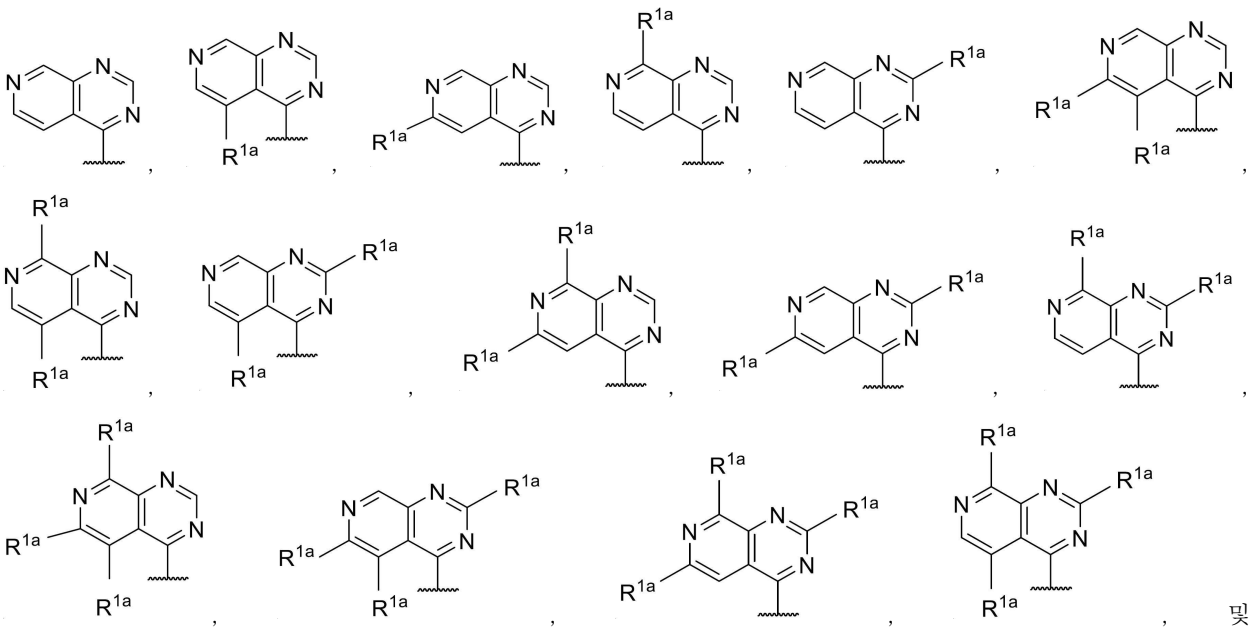
화합물 또는 이의 염.

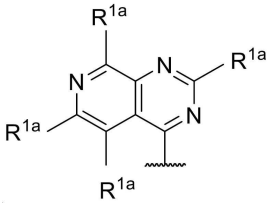
[0650] 구현예 29. 구현예 28에 있어서, R^1은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염:

[0651] 

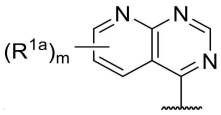
[0652] 구현예 30. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

[0653] 구현예 31. 구현예 30에 있어서, R^1은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염:

[0654] 

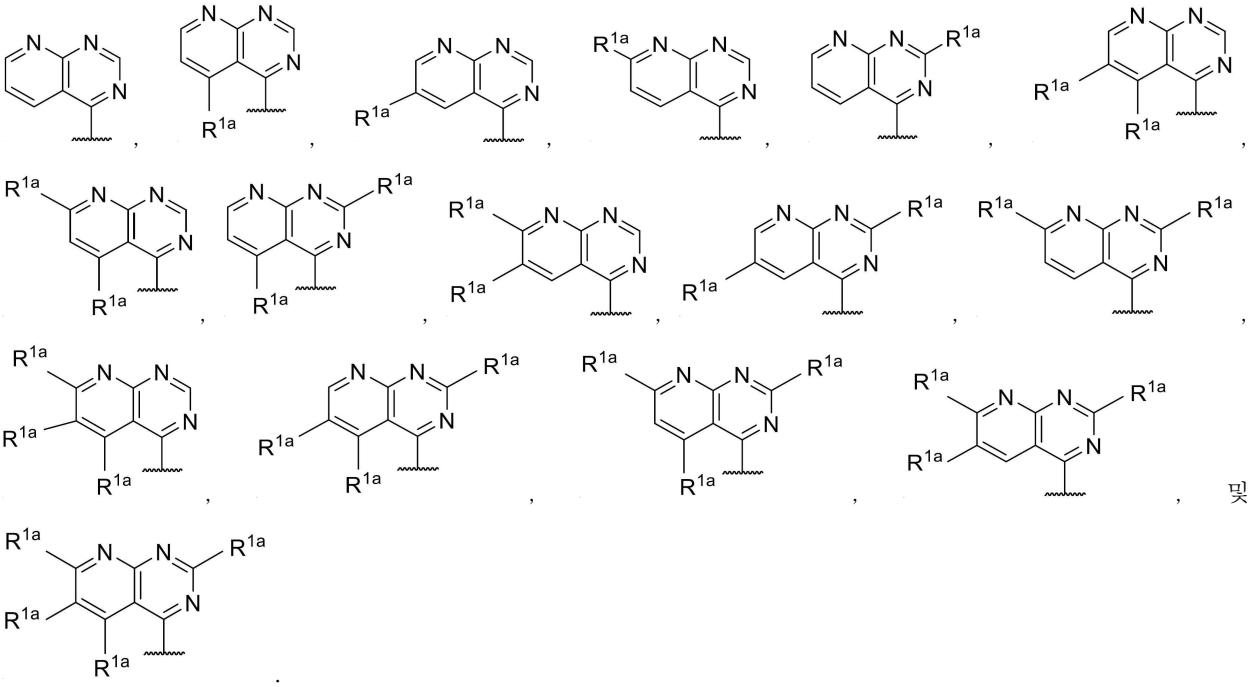


.

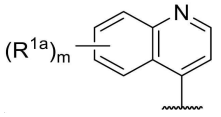


[0655] 구현예 32. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

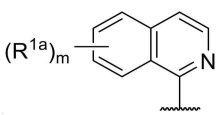
[0656] 구현예 33. 구현예 32에 있어서, R^1은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염:

[0657] 

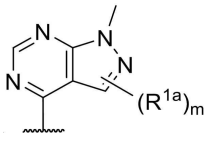
.

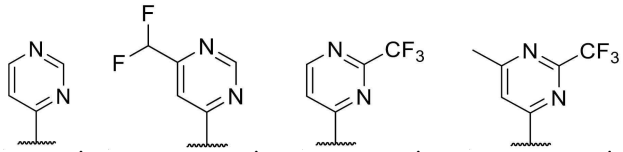
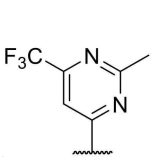
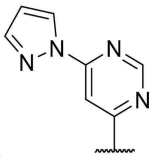
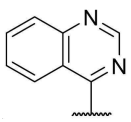
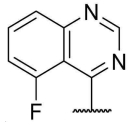
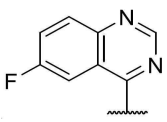
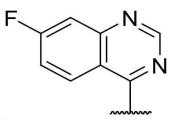
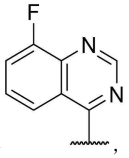
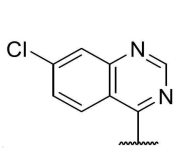
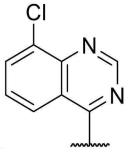
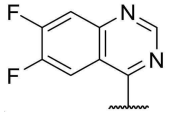
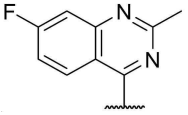
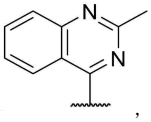
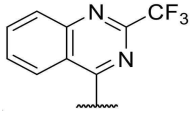
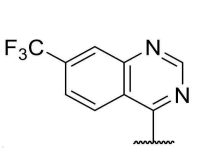
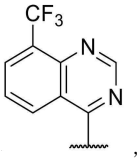
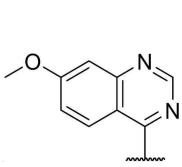
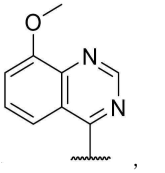
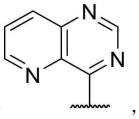
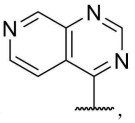
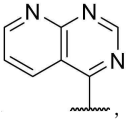
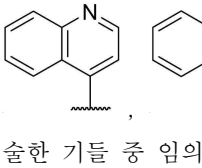
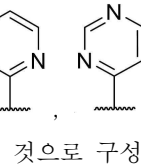
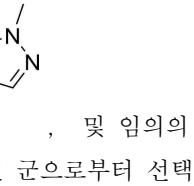
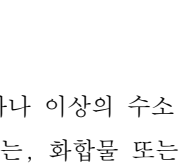
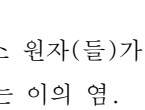
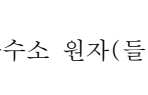
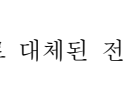
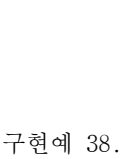
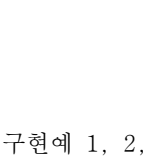
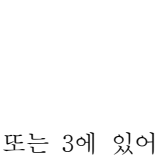


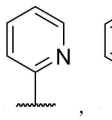
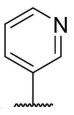
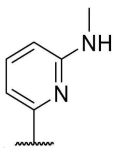
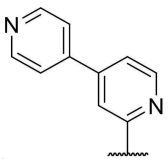
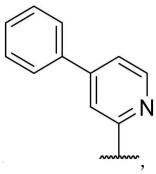
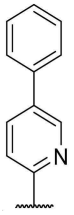
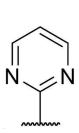
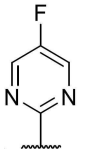
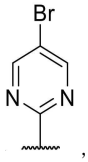
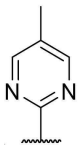
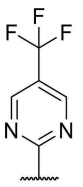
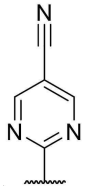
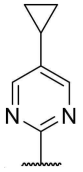
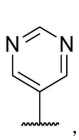
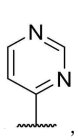
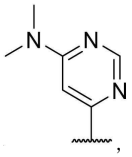
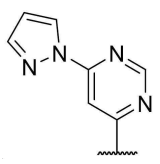
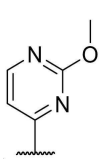
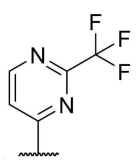
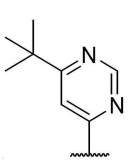
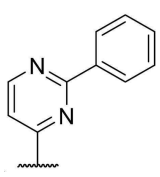
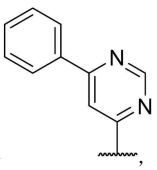
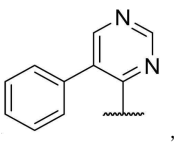
[0658] 구현예 34. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

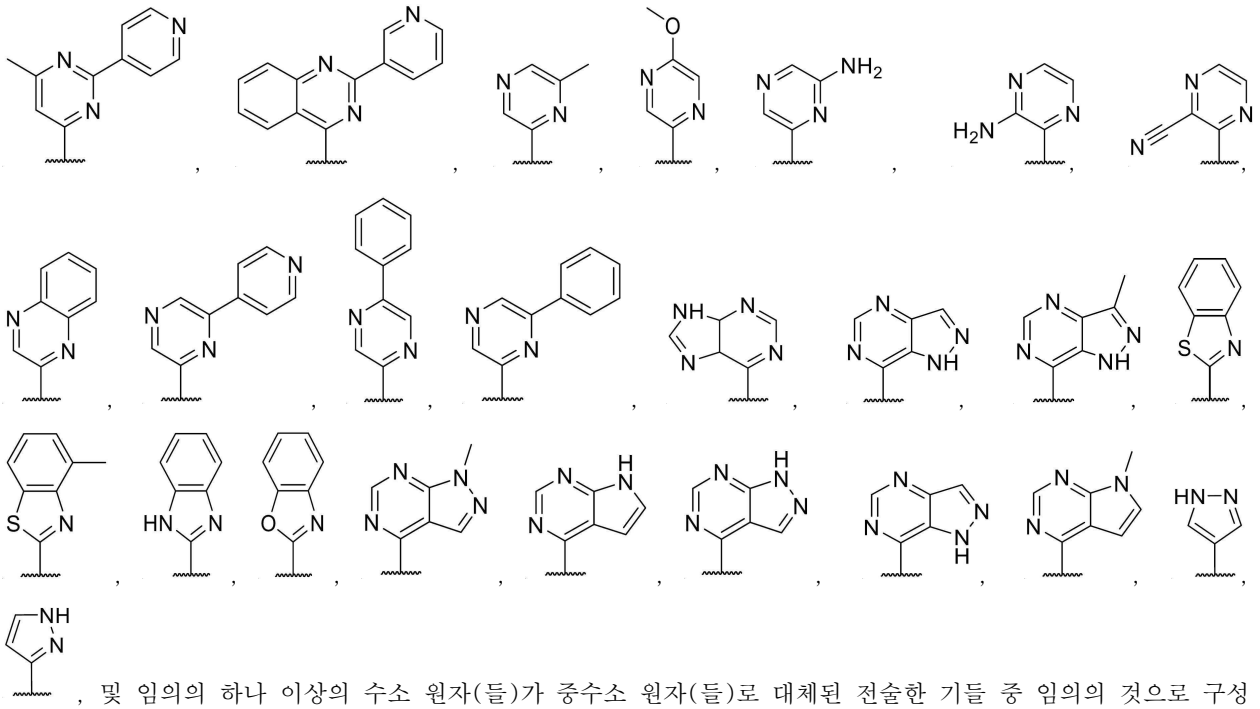


[0659] 구현예 35. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 (여기서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

[0660] 구현예 36. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  (여기서 m은 0, 1, 또는 2이고, 각각의 R^{1a}는, 적용 가능한 경우, 독립적으로 중수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, -CN 또는 헤테로아릴이고, R^{1a}의 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 헤테로아릴은 독립적으로 중수소로 임의로 치환됨)인, 화합물 또는 이의 염.

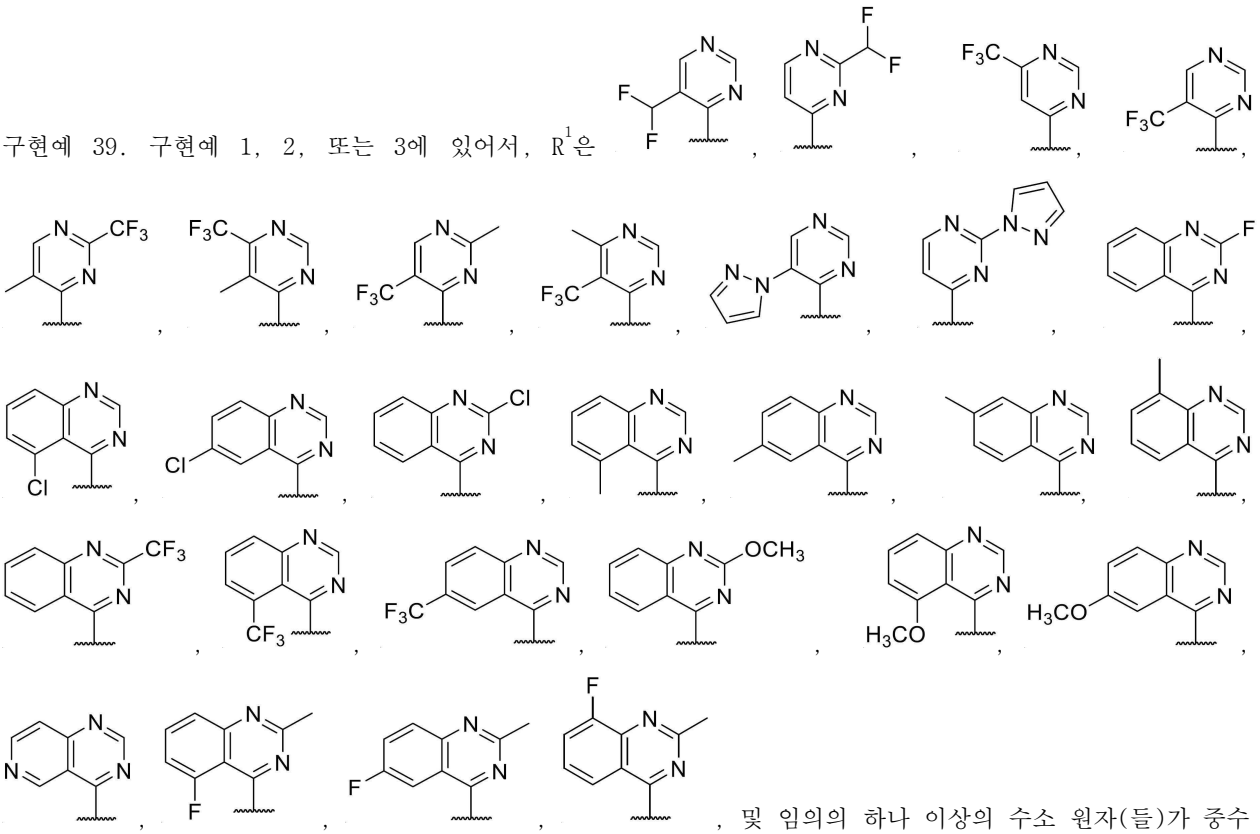
[0661] 구현예 37. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

[0662] 구현예 38. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



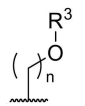
, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

[0663] 구현예 39. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은

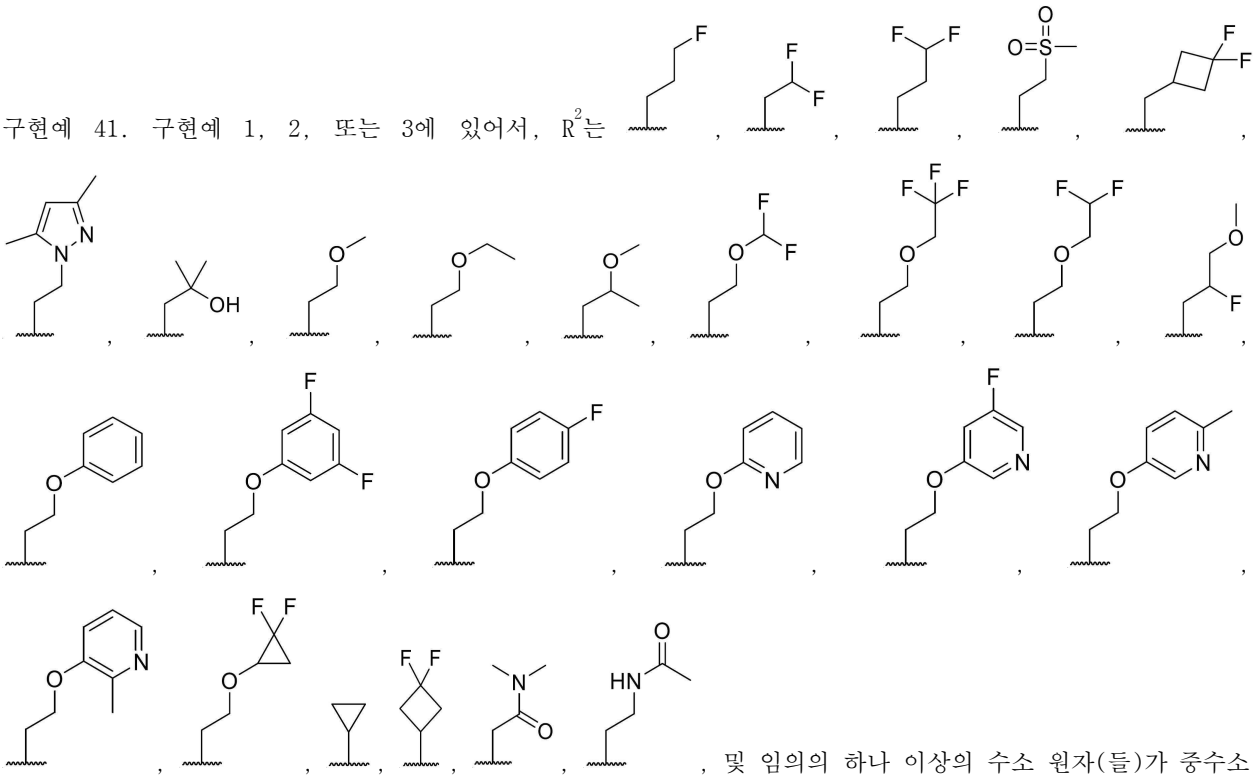


, 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

[0664] 구현예 40. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는



(여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고 R^3은 플루오로로 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬; 플루오로로 임의로 치환된 페닐; 플루오로 또는 메틸로 임의로 치환된 피리디닐; 또는 플루오로로 임의로 치환된 시클로프로필임)인, 화합물 또는 이의 염.

[0665] 구현예 41. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^2는  , 및 임의의 하나 이상의 수소 원자(들)가 중수소 원자(들)로 대체된 전술한 기들 중 임의의 것으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

[0666] 구현예 42. 도 1의 화합물 번호 1 내지 66으로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

[0667] 구현예 43. 화합물 번호 1 내지 147로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

[0668] 구현예 44. 화합물 번호 1 내지 665로부터 선택된 화합물 또는 이의 염.

[0669] 구현예 45. 약학적 조성물로서, 구현예 1 내지 44 중 임의의 구현예의 화합물, 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

[0670] 구현예 46. 이를 필요로 하는 개체에서 섬유성 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 44 중 임의의 구현예의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0671] 구현예 47. 구현예 46에 있어서, 상기 섬유성 질환은 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 또는 담즙성 섬유증인, 방법.

[0672] 구현예 48. 키트로서, 구현예 1 내지 44 중 임의의 구현예의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 키트.

[0673] 구현예 49. 구현예 48에 있어서, 섬유성 질환의 치료를 위한 설명서를 추가로 포함하는, 키트.

[0674] 구현예 50. 개체에서 αvβ6 인테그린을 억제하는 방법으로서, 구현예 1 내지 44 중 임의의 구현예의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0675] 구현예 51. 세포에서 TGFβ 활성화를 억제하는 방법으로서, 구현예 1 내지 44 중 임의의 구현예의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0676] 구현예 52. 섬유성 질환 치료용 약제 제조에서의 구현예 1 내지 44 중 임의의 구현예의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0677] 구현예 53. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 불소 및 $-OCH_3$ 둘 모두로 치환된 C_3-C_5 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

[0678] 구현예 54. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 $-OR^3$로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^3은 불소로 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 염.

[0679] 구현예 55. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 $-OR^3$로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^3은 불소 또는 메틸로 임의로 치환된 피리디닐인, 화합물 또는 이의 염.

[0680] 구현예 56. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 할로겐인, 화합물 또는 이의 염.

[0681] 구현예 57. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 중수소인, 화합물 또는 이의 염.

[0682] 구현예 58. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 옥소로 임의로 치환된 3-원 내지 12-원 헤테로시클릴인, 화합물 또는 이의 염.

[0683] 구현예 59. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 옥소로 임의로 치환된 4-원 내지 5-원 헤테로시클릴인, 화합물 또는 이의 염.

[0684] 구현예 60. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 할로겐 또는 $-OR^6$로 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴인, 화합물 또는 이의 염.

[0685] 구현예 61. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 할로겐 또는 $-OR^6$로 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 염.

[0686] 구현예 62. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 염.

[0687] 구현예 63. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 메틸로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물 또는 이의 염.

[0688] 구현예 64. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 -CN, 할로겐 또는 $-OR^6$로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 염.

[0689] 구현예 65. 구현예 1 내지 11 중 임의의 구현예에 있어서, R^2는 R^{2a}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 R^{2a}는 $-S(O)_2R^3$인, 화합물 또는 이의 염.

[0690] 구현예 66. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 피리딜인, 화합물 또는 이의 염.

[0691] 구현예 67. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 인다졸릴인, 화합물 또는 이의 염.

[0692] 구현예 68. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 1*H*-피롤로피리딜인, 화합물 또는 이의 염.

[0693] 구현예 69. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 퀴놀리닐인, 화합물 또는 이의 염.

[0694] 구현예 70. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 염.

[0695] 구현예 71. 구현예 1, 2, 또는 3에 있어서, R^1은 R^{1a}로 임의로 치환된 인다닐인, 화합물 또는 이의 염.

[0696] **합성 실시예**

[0697] 기술된 합성 실시예의 화학 반응은 본 발명의 다수의 다른 화합물들을 제조하기 위해 용이하게 조정될 수 있으며, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법들은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 예시되지 않은 화합물의 합성은, 당업자에게 명백한 변형에 의해, 예를 들어, 간섭기를

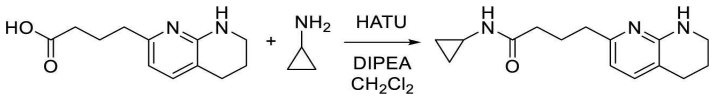
적절하게 보호함으로써, 기술된 것들 이외의 당업계에 공지된 다른 적합한 시약을 사용함으로써, 또는 반응 조건에 대한 통상적인 변형을 실시함으로써, 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응들은 본 발명의 다른 화합물들을 제조하기 위한 적용 가능성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

[0698] 본원에 기술된 실시예에 대해, 특정 일반 절차에 대한 언급은, 그 반응이 위에 언급된 일반 절차들과 유사한 반응 조건 및 매개 변수를 사용하여 제조되었음을 나타낸다.

[0699] **절차**

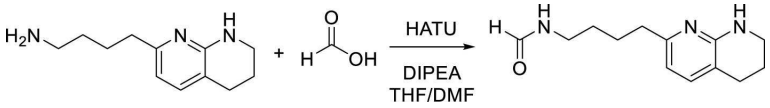
[0700] 본원에서 제공된 화합물들은, 절차들 및 실시예에 의해 예시된 반응식들에 따라 제조될 수 있다. 절차들을 따를 때 온도, 농도, 반응 시간 및 기타 매개 변수에 약간의 변형이 수행될 수 있으며, 이는 상기 절차들의 결과에 실질적으로 영향을 미치지 않는다.

[0701] **절차 A**

[0702] 

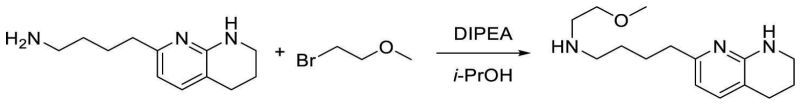
[0703] N-시클로프로필-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드. 실온에서 CH_2Cl_2 (80 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 염산염 (5.0 g, 19.48 mmol)과 시클로프로판아민 (1.51 mL, 21.42 mmol)의 혼합물에 DIPEA (13.57 mL, 77.9 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 여기에 HATU (8.1 g, 21.42 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-시클로프로필-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드를 수득하였다.

[0704] **절차 B**

[0705] 

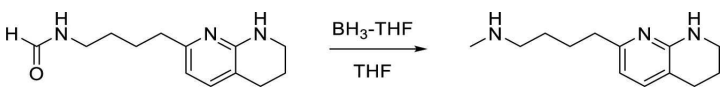
[0706] N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)포름아미드. 4:1 THF/DMF (5 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (351 mg, 1.71 mmol) 및 포름산 (0.09 mL, 2.22 mmol)의 혼합물에 HATU (844 mg, 2.22 mmol) 및 이어서 DIPEA (0.89 mL, 5.13 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)포름아미드를 수득하였다.

[0707] **절차 C**

[0708] 

[0709] N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민. i-PrOH (3 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (300 mg, 1.46 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.11 mL, 1.17 mmol) 및 DIPEA (0.25 mL, 1.46 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시키고 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민을 수득하였다.

[0710] **절차 D**

[0711] 

[0712] N-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민. 실온에서 THF (2 mL) 중의 N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)포름아미드 (200 mg, 0.86 mmol)의 용액에 보란 테트라히드로푸란 복합 용액 (THF 중 1.0M, 4.0 mL, 4.0 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃로 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토

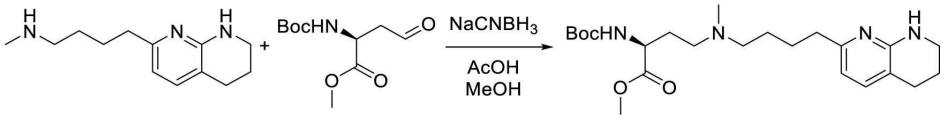
그래피로 정제하여 N-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민을 수득하였다.

[0713] **절차 E**

[0714]

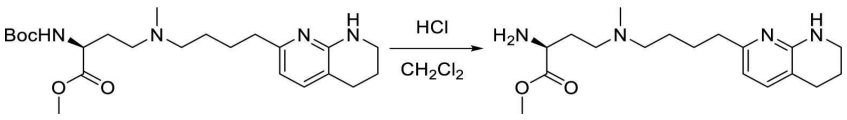
[0715] N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (5). 실온에서 1,4-디옥산 (124 mL) 중의 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (15.5 g, 1.0 당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (THF 중 1.0M, 123 mL, 2.2 당량)를 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 20시간 동안 가열하여 환류시킨 다음 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 H_2O (4.7 mL) 및 이어서 1 M NaOH (4.7 mL) 및 이어서 H_2O (4.7 mL)를 첨가하고 실온으로 가온하고 30분 동안 교반하였으며, 이때 고체 $MgSO_4$를 첨가하고 30분 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 THF로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민을 수득하였다.

[0716] **절차 F**

[0717] 

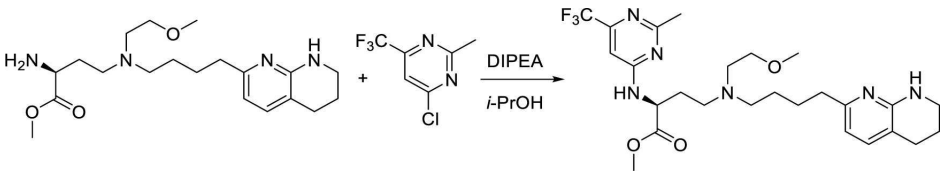
[0718] 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트. 실온에서 MeOH (5 mL) 중의 N-메틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (5) (187 mg, 0.85 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.12 mL, 2.05 mmol) 및 이어서 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (217 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, 이때 나트륨 시아노보로하이드라이드 (80 mg, 1.28 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 30분 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다.

[0719] **절차 G**

[0720] 

[0721] 메틸 (S)-2-아미노-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트. 실온에서 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (152 mg, 0.35 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (1 mL, 4 mmol) 중의 4N HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 메틸 (S)-2-아미노-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 트리하이드로클로라이드염으로서 수득하였다.

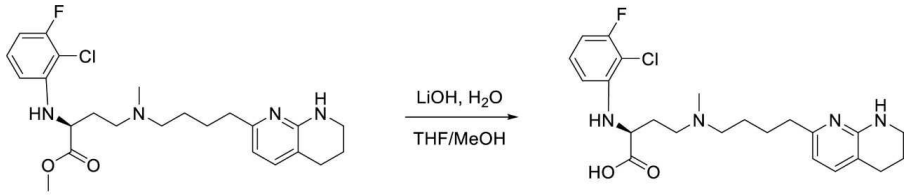
[0722] **절차 H**

[0723] 

[0724] i-PrOH (1 mL) 중의 메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 트리하이드로클로라이드 (80 mg, 0.16 mmol), 4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘 (64 mg, 0.33 mmol)

및 DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol)의 용액을 60℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트를 수득하였다.

[0725] **절차 P**



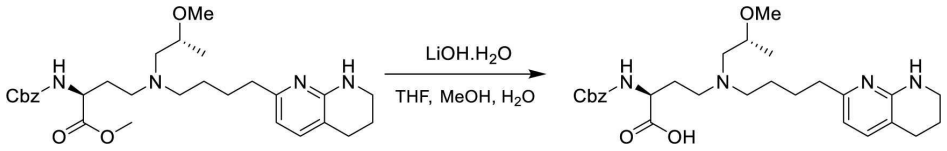
메틸 (S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸 (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트

(S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산

[0726]

[0727] ***(S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산*** 실온에서 4:1:1 THF/MeOH/H_2O 중의 메틸 (S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트의 용액에 수산화 리튬 (약 4 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 생성된 미정제 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 (S)-2-((2-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-4-(메틸(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산을 수득하였다.

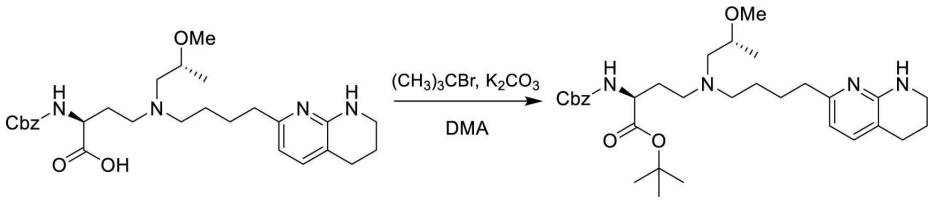
[0728] **절차 Q**



[0729]

[0730] (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산. H_2O (3 mL) 및 THF (3 mL) 및 MeOH (3 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (1 g, 1.90 mmol)의 혼합물에 LiOH·H_2O (159.36 mg, 3.80 mmol)를 첨가한 다음 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 AcOH (2 mL)에 의해 pH = 6으로 조정하고 잔류물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하여 화합물 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산을 생성하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d): δ ppm 7.25 - 7.37 (m, 5 H) 7.00 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.81 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 6.22 (d, J=7.28 Hz, 1 H_6) 4.93 - 5.05 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 1 H) 3.15 - 3.24 (m, 5 H) 2.58 (br t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.29 - 2.49 (m, 8 H) 2.16 (br dd, J=12.90, 6.06 Hz, 1 H) 1.69 - 1.78 (m, 2 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.53 (quin, J=7.39 Hz, 2 H) 1.28 - 1.40 (m, 2 H) 1.00 (d, J=5.95 Hz, 3 H).

[0731] **절차 R**

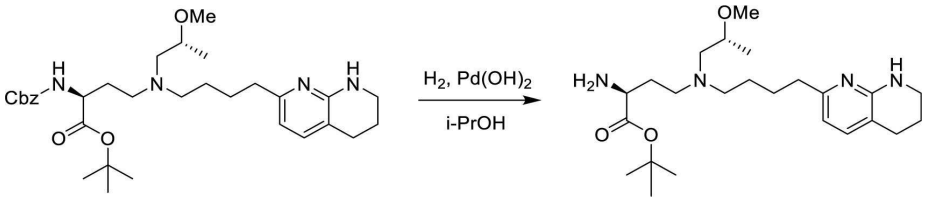


[0732]

[0733] tert-부틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트: DMA (4 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (300 mg, 523.84 μmol, HOAc염)의

용액에 N-벤질-N,N-디에틸에탄아미늄 클로라이드 (119.32 mg, 523.84 μmol), K_2CO_3 (1.88 g, 13.62 mmol), 2-브로모-2-메틸프로판 (3.45 g, 25.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-TLC로 정제하여 tert-부틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 569.3 $(M+H)^+$.

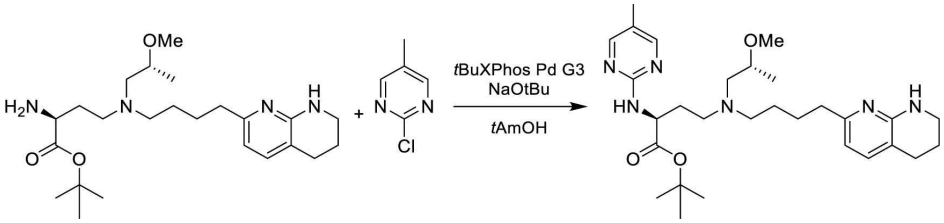
[0734] **절차 S**



[0735]

[0736] tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트. i-PrOH (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (107 mg, 188.13 μmol)의 용액에 N_2 분위기하에 $Pd(OH)_2$ (26 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에서 탈기하고 H_2로 수회 퍼지시켰다. 혼합물을 H_2 (15 psi)하에 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 435.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.06 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.34 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.98 (br s, 1 H) 3.38 - 3.44 (m, 4 H) 3.34 (s, 3 H) 2.69 (t, *J*=6.30 Hz, 2 H) 2.51 - 2.59 (m, 5 H) 2.31 (dd, *J*=13.39, 5.56 Hz, 1 H) 1.86 - 1.94 (m, 5 H) 1.49 - 1.69 (m, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 1.13 (d, *J*=6.11 Hz, 3 H).

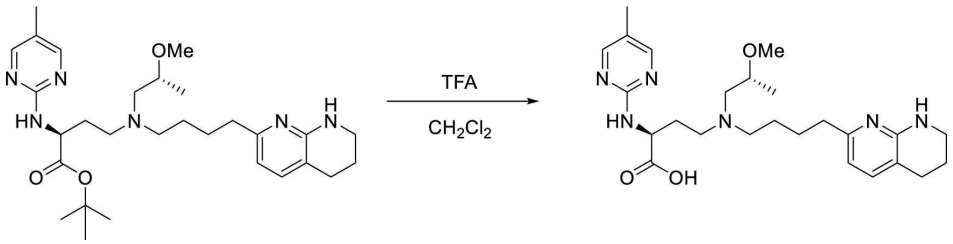
[0737] **절차 T**



[0738]

[0739] tert-부틸 (S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트. 2-메틸-2-부탄올 (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (100 mg, 230.09 μmol) 및 2-클로로-5-메틸-피리미딘 (24.65 mg, 191.74 μmol)의 용액에 t-BuONa (THF 중 2 M, 191.74 uL) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐; ditert-부틸-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐] 포스판 (15.23 mg, 19.17 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.3 $(M+H)^+$.

[0740] **절차 U**



[0741]

[0742] (S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산. DCM (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트 (80 mg, 151.89 μmol)의 용액에 0℃에서 TFA (254.14 mg, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 생성된 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 화합물 (S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 471.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.57 (br s, 2 H) 7.60 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.81 - 4.86 (m, 1 H) 3.86 (br s, 1 H) 3.41 - 3.59 (m, 4 H) 3.39 (s, 3 H) 3.33 - 3.38 (m, 1 H) 3.12 - 3.30 (m, 3 H) 2.76 - 2.86 (m, 4 H) 2.54 (br s, 1 H) 2.39 (br d, J=8.82 Hz, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 1.76 - 1.99 (m, 6 H) 1.22 (d, J=5.95 Hz, 3 H).

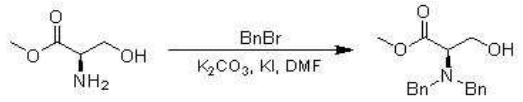
[0743] **합성 실시예**

[0744] 기술된 합성 실시예의 화학 반응은 본 발명의 다수의 다른 화합물들을 제조하기 위해 용이하게 조정될 수 있으며, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법들은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 예시되지 않은 화합물의 합성은, 당업자에게 명백한 변형에 의해, 예를 들어, 간섭기를 적절하게 보호함으로써, 기술된 것들 이외의 당업계에 공지된 다른 적합한 시약을 사용함으로써, 또는 반응 조건에 대한 통상적인 변형을 실시함으로써, 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응들은 본 발명의 다른 화합물들을 제조하기 위한 적용 가능성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

[0745] 본원에 기술된 실시예에 대해, 특정 절차에 대한 언급은, 그 반응이 위에 언급된 절차들과 유사한 반응 조건 및 매개 변수를 사용하여 제조되었음을 나타낸다.

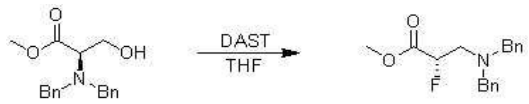
[0746] **실시예 A1**

[0747] (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민의 합성



[0748]

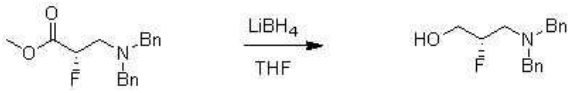
[0749] 메틸 디벤질-D-세리네이트. DMF (1.5 L) 중의 메틸 D-세리네이트 염산염 (100 g, 642.76 mmol) 및 K_2CO_3 (177.67 g, 1.29 mol) 및 KI (53.35 g, 321.38 mmol)의 혼합물에 0℃에서 벤질 브로마이드 (241.85 g, 1.41 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (3000 mL) 및 EtOAc (1 L x 3)로 켄칭 (quench)시켰다. 유기층을 염수 (1 L)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 디벤질-D-세리네이트를 수득하였다.



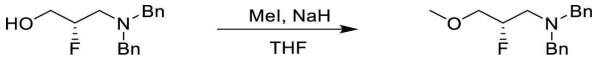
[0750]

[0751] 메틸 (S)-3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로파노에이트. THF (1.2 L) 중의 메틸 디벤질-D-세리네이트 (155 g, 517.77 mmol)의 용액에 0℃에서 DAST (102.65 g, 636.85 mmol, 84.14 mL)를 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NaHCO3 (1 L)로 켄칭시키고 EtOAc (500 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 순상 실리카

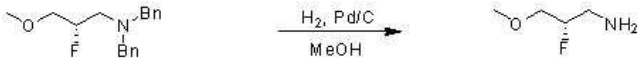
겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로파노에이트를 수득하였다.

[0752] 

[0753] (S)-3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로판-1-올. THF (1 L) 중의 메틸 (S)-3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로파노에이트 (103 g, 341.79 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiBH_4$ (14.89 g, 683.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 수성 NH_4Cl (500 mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트 (300 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (S)-3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로판-1-올을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0754] 

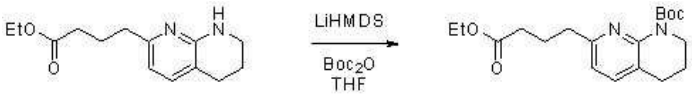
[0755] (S)-N,N-디벤질-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민. THF (400 mL) 중의 (S)-3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로판-1-올 (51 g, 186.58 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (광유 중 60% 분산액, 11.19 g, 279.87 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 여기에 요오드메탄 (18.58 mL, 298.52 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 수성 NH_4Cl (500 mL)로 켄칭시켰다. 수성상을 EtOAc (500 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (S)-N,N-디벤질-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민을 수득하였다.

[0756] 

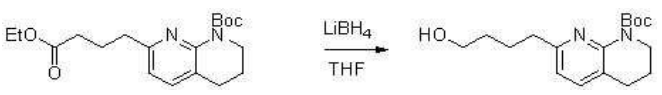
[0757] (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민. MeOH (200 mL) 중의 (S)-N,N-디벤질-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민 (15 g, 52.20 mmol)의 용액에 Pd/C (3 g)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에서 탈기하고 H_2로 3회 퍼지시켰다. 혼합물을 H_2 (50 psi)하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 HCl/EtOAc (50 mL)로 처리한 다음 진공에서 농축시켜 (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민 염산염을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0758] **실시예 A2**

[0759] tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트의 합성

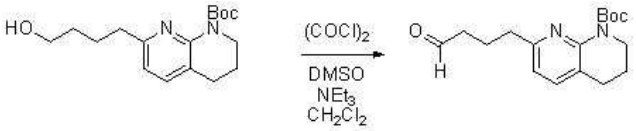
[0760] 

[0761] tert-부틸 7-(4-에톡시-4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트. THF (70 mL) 중의 에틸 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부타노에이트 (5.25 g, 21.1 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트 (5.89 mL, 25.4 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (25.4 mL, 25.4 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응을 EtOAc (50 mL)로 희석하고 포화 NH_4Cl (50 mL)로 켄칭시켰다. 30분 교반 후, 층들을 분리하고 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-(4-에톡시-4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트를 수득하였다.

[0762] 

[0763] tert-부틸 7-(4-히드록시부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트. THF (50mL) 중의 tert-부틸 7-(4-에톡시-4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (6.81 g, 19.5 mmol)의 용액에 실온에서 $LiBH_4$ (THF 중 1.0M, 19.5 mL, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음 포화 NH_4Cl로

켄칭시키고 EtOAc로 희석하였다. 층들을 분리하고 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-(4-히드록시부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트를 수득하였다.

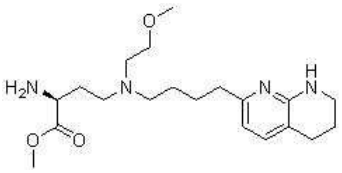


[0764]

[0765] tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트. CH_2Cl_2 (69 mL) 중의 옥살릴 클로라이드 (2.57 mL, 29.3 mmol)의 용액을 -78℃로 5분 동안 냉각하였고, 이때 디메틸 설폭사이드 (4.2 mL, 58.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 (10.5 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-히드록시부틸)-3,4-디히드로-2H-1,8-나프티리딘-1-카르복실레이트 (6.9 g, 22.6 mmol)의 용액을 첨가하고 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 트리에틸아민 (10.5 mL, 75.1 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 수집하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기층을 농축시켜 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0766] **실시예 A3**

[0767] 메틸
(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부타노에이트의 합성



[0768]

[0769] 메틸
(S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트. 2-메톡시에틸아민을 사용한 절차 A, 이어서 절차 E, 절차 F 및 절차 G를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하여 메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다.

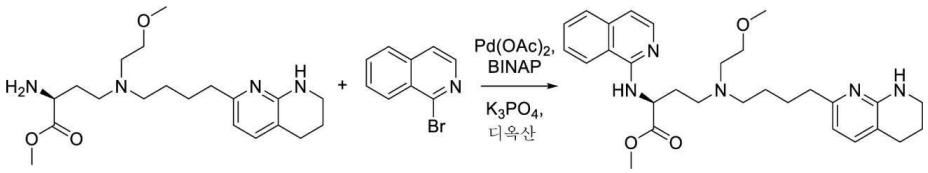
[0770]

[0771] 메틸
(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부타노에이트. 메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (125 mg, 0.3 mmol)를 함유하는 마이크로파 바이알에 4-브로모퀴놀린 (65 mg, 0.3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (6.3 mg, 0.03 mmol), *rac*-BINAP (35 mg, 0.6 mmol), 및 K_3PO_4 (210 mg, 1.0 mmol)를 채운 다음 디옥산 (2 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 탈기시킨 다음 밀봉하고 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부타노에이트를 수득하였다.

[0772] **실시예 A4**

[0773] 메틸 (S)-2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아

미노)부타노에이트의 합성

[0774] 

[0775] 메틸 (S)-2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트. 메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (125 mg, 0.3 mmol)를 함유하는 마이크로파 바이알에 1-브로모이소퀴놀린 (65 mg, 0.3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (6.3 mg, 0.03 mmol), *rac*-BINAP (35 mg, 0.6 mmol), 및 K_3PO_4 (210 mg, 1.0 mmol)를 채운 다음 디옥산 (2 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 탈기시킨 다음 밀봉하고 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다.

[0776] 하기 실시예들에서, 특정 합성 설명이 없는 화합물은 본원에 기술된 절차들, 예를 들어 화합물 2, 반응식 1; 화합물 81, 반응식 5; 및 화합물 213, 반응식 24에 대한 것과 유사한 절차들에 의해 합성될 수 있다.

[0777] 예를 들어, (S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (화합물 597)은 반응식 1의 절차를 약간 변형하여 제조될 수 있다. 1 단계에서, 2-(3,5-디플루오로페녹시)에탄-1-아민은, 유사한 아민 생성물을 제공할 수 있는 시클로프로필아민을 대체할 수 있다. 이어서, 상기 아민 생성물은 2 단계에서와 같은 Boc 탈보호를 거친 다음 3 단계에서와 같은 환원성 아민화를 거쳐 유사한 3 차 아민 생성물을 제공할 수 있다. 이어서, 이 3차 아민은 4 단계에서와 같은 염기 매개 가수 분해를 거친 다음 5 단계에서와 같은 환원 조건하에서의 벤질 카바메이트의 탈보호를 거쳐 유사한 아미노산 생성물을 제공할 수 있다. 이어서, 이 아미노산은 S_NAr 반응에서 적절하게 활성화된 헤테로사이클, 예를 들어 3-클로로피라진-2-카르보니트릴과 반응하여, 기술된 화합물을 제공할 수 있다. 유사하게, 5 단계의 유사한 유리 아미노산 생성물은 6 단계에 표시된 유사한 활성화된 헤테로사이클과 반응한 다음 반응식 1의 7 단계에 표시된 환원 조건 또는 반응식 5의 2 단계에 표시된 교차 커플링 조건에 적용되어, 기술된 추가적인 예측 화합물을 제공한다.

[0778] 반응식 1의 3 단계에서 발생하는 3차 아민 생성물은, 대안적인 아민이 시클로프로필아민을 대체한 경우, 반응식 24의 1 단계에 표시된 바와 같이 가수 분해되고, 이어서 반응식 24의 2 단계에 표시된 염기성 조건하에서의 t-부틸 브로마이드를 사용한 산 생성물의 t-부틸화가 수행될 수 있다. 생성된 t-부틸 에스테르 생성물은 반응식 24의 3 단계에서와 같이 환원 조건 하에서 탈보호되어 아미노 에스테르 생성물을 제공할 수 있고, 이는 이어서 반응식 24의 4 단계에서와 같이 적절한 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 팔라듐-촉매된 교차 커플링을 거쳐 에스테르 생성물을 제공할 수 있으며, 이는 산에 노출되어 반응식 24의 5 단계에서와 같은 최종 화합물을 생성할 수 있다.

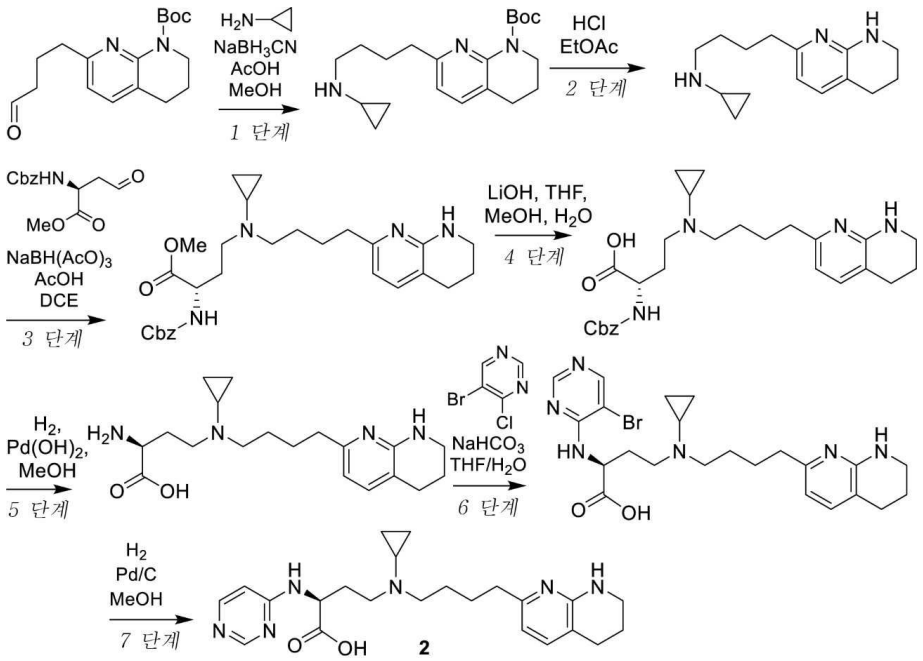
[0779] 예를 들어, (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산 (화합물 624)은 반응식 1의 절차를 약간 변형하여 제조될 수 있다. 1 단계에서, 2-(3,5-디플루오로페녹시)에탄-1-아민은, 유사한 아민 생성물을 제공할 수 있는 시클로프로필아민을 대체할 수 있다. 이어서, 이 아민 생성물은 2 단계에서와 같은 Boc 탈보호를 거친 다음 3 단계에서와 같은 환원성 아민화를 거쳐 유사한 3 차 아민 생성물을 제공할 수 있다. 상기 3차 아민 생성물은 반응식 24의 1 단계에 표시된 바와 같이 가수 분해되고, 이어서 반응식 24의 2 단계에 표시된 염기성 조건하에서의 t-부틸 브로마이드를 사용한 산 생성물의 t-부틸화가 수행될 수 있다. 생성된 t-부틸 에스테르 생성물은 반응식 24의 3 단계에서와 같이 환원 조건하에서 탈보호되어 아미노 에스테르 생성물을 제공할 수 있고, 이는 반응식 24의 4 단계에의 6-클로로-N,N-디메틸피리미딘-4-아민을 3-브로모-1-메틸-1H-인다졸로 치환하는 팔라듐-촉매된 교차 커플링을 거쳐, 에스테르 생성물을 제공할 수 있으며, 이는 산에 노출되어 기술된 화합물을 생성할 수 있다.

[0780] **화합물 1: *(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산*.** 시클로프로필아민을 사용한 절차 A 및 4-클로로-6-(디플루오로메틸)피리미딘을 사용한 절차 H를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 475.3. [M+H]+, 실측치

475.2.

[0781] **화합물 1:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 시클로프로필아민을 사용한 절차 A 및 4-클로로-6-(디플루오로메틸)피리미딘을 사용한 절차 H를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 475.3. [M+H]+, 실측치 475.2.

[0782] **반응식 1, 화합물 2:**



[0783]

[0784] 1 단계: ***tert-부틸 7-(4-(시클로프로필아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트.*** 0℃에서 MeOH (100 mL) 중의 시클로프로판아민 (22.8 mL, 328.5 mmol), AcOH (18.8 mL, 328.5 mmol), 및 $NaBH_3CN$ (4.13 g, 65.7 mmol)의 용액에 MeOH (100 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (10.0 g, 32.9 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 희석하고, 가스 발생이 멈출 때까지 교반한 다음 진공에서 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 346.3. [M+H]+, 실측치 346.5.

[0785] 2 단계: ***N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)시클로프로판아민.*** EtOAc (10 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-(시클로프로필아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2.5 g, 7.24 mmol)의 용액에 EtOAc (1.8 mL) 중의 4 M HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제없이 사용하였다. LCMS 이론적 m/z = 246.2. [M+H]+, 실측치 246.0.

[0786] 3 단계: ***메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트.*** DCE (40 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (2.59 g, 9.8 mmol) 및 N-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)시클로프로판아민 염산염 (2.5 g, 8.9 mmol)의 혼합물에, 0℃에서 AcOH (761 μL, 13.3 mmol)을 첨가하고 $NaBH(OAc)_3$ (2.82 g, 13.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고, 가스 발생이 멈출 때까지 교반한 다음 CH_2Cl_2로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 495.3. [M+H]+, 실측치 495.4.

[0787] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)***

부틸)아미노)부탄산. 1:1:1 THF/MeOH/H_2O (36 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (4 g, 7.9 mmol)의 용액에 0℃에서 LiOH·H_2O (664 mg, 15.8 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 1 N HCl을 조심스럽게 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 480.3 [M]+, 실측치 480.1.

[0788] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (4.5 g, 9.4 mmol)을 함유하는 플라스크에 20 중량% $Pd(OH)_2$/C (4.5 g)를 채운 다음, i-PrOH (300 mL)로 희석하고 H_2 분위기하에 50 psi 및 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고 MeOH로 세척한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 347.2. [M+H]+, 실측치 347.2.

[0789] 6 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 4:1 THF/H_2O (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 트리플루오로아세테이트 (150 mg, 0.3 mmol)의 용액에 5-브로모-4-클로로-피리미딘 (69 mg, 0.4 mmol) 및 $NaHCO_3$ (137 mg, 1.63 mmol)를 첨가한 다음, 70℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제없이 사용하였다.

[0790] 7 단계: ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (157 mg, 0.3 mmol) 을 함유하는 플라스크에 20 중량% Pd/C (200 mg)을 채운 다음 MeOH (20 mL)로 희석하고, 생성된 혼합물을 실온에서 H_2 분위기 하에서 4시간 동안 교반하였고, 이어서 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 425.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ ppm 8.34 (s, 1 H) 7.96 (br s, 1 H) 7.18 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 6.52 (br s, 1 H) 6.39 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 3.87 - 4.65 (m, 1 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 2.76 - 2.96 (m, 2 H) 2.70 (br t, J=6.11 Hz, 4 H) 2.54 (br t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.14 - 2.26 (m, 1 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H) 1.87 (q, J=5.87 Hz, 3 H) 1.62 (br d, J=4.40 Hz, 4 H) 0.37 - 0.59 (m, 4 H). LCMS 이론적 m/z = 425.3. [M+H]+, 실측치 425.2.

[0791] **화합물 3:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (170 mg, 0.4 mmol)의 혼합물에 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (75 mg, 0.4 mmol) 및 $NaHCO_3$ (112 mg, 1.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트염으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수): δ ppm 8.32 - 8.47 (m, 2 H) 7.51 (br d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.56 (br s, 1 H) 4.85 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 3 H) 3.29 - 3.63 (m, 6 H) 2.38 - 2.91 (m, 7 H) 1.64 - 1.95 (m, 6 H) 0.90 - 1.09 (m, 4 H). LCMS 이론적 m/z = 479.3. [M+H]+, 실측치 479.2.

[0792] **화합물 4:** ***(S)-4-((2-히드록시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용한 절차 A, 4-클로로피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 457.3. [M+H]+, 실측치 457.2.

[0793] **화합물 5:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 493.1. [M+H]+, 실측치 493.1.

[0794] **화합물 6:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 시클로프로필아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 475.3. [M+H]+, 실측치 475.3.

[0795] **화합물 7:** ***(S)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 511.3. [M+H]+, 실측치 511.3.

[0796] **화합물 8:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2,2-디플루오로에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 499.3. [M+H]+, 실측치 499.3.

[0797] **화합물 9:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 3,3-디플루오로시클로부탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 523.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[0798] **화합물 10:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 507.3. [M+H]+, 실측치 507.3.

[0799] **화합물 11:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로피리도[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 494.3. [M+H]+, 실측치 494.3.

[0800] **화합물 12:** ***(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[0801] **화합물 13:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 561.3. [M+H]+, 실측치 561.3.

[0802] **화합물 14:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 561.3. [M+H]+, 실측치 561.3.

[0803] **화합물 15:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-8-(트리플루오로메틸)퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 561.3. [M+H]+, 실측치 561.3.

[0804] **화합물 16:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 494.3. [M+H]+, 실측치 494.3.

[0805] **화합물 17:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로피리도[3,4-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 494.3. [M+H]+, 실측치 494.3.

[0806] **화합물 18:** ***(S)-2-((5-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-5-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 511.3. [M+H]+, 실측치 511.3.

[0807] **화합물 19:** ***(S)-2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6-플루오로퀴나졸린을 사용한

절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 511.3. [M+H]+, 실측치 511.3.

[0808] **화합물 20: *(S)-2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-8-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 511.3. [M+H]+, 실측치 511.3.

[0809] **화합물 21: *(S)-2-((6,7-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6,7-디플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 529.3. [M+H]+, 실측치 529.3.

[0810] **화합물 22: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[0811] **화합물 23: *(S)-2-((6-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6-(디플루오로메틸)피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 493.3. [M+H]+, 실측치 493.3.

[0812] **화합물 24: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 511.3. [M+H]+, 실측치 511.3.

[0813] **화합물 25: *(S)-4-(((S)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-(S)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 507.3. [M+H]+, 실측치 507.4.

[0814] **화합물 26: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[0815] **화합물 27: *(S)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-(메틸설포닐)에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 541.3. [M+H]+, 실측치 541.3.

[0816] **화합물 28: *(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (2-브로모에톡시)벤젠을 사용한 절차 C, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 D에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 555.3. [M+H]+, 실측치 555.3.

[0817] **화합물 29: *(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 3,3-디플루오로프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 513.3. [M+H]+, 실측치 513.4.

[0818] **화합물 30: *(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-3-플루오로프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 495.3. [M+H]+, 실측치 495.3.

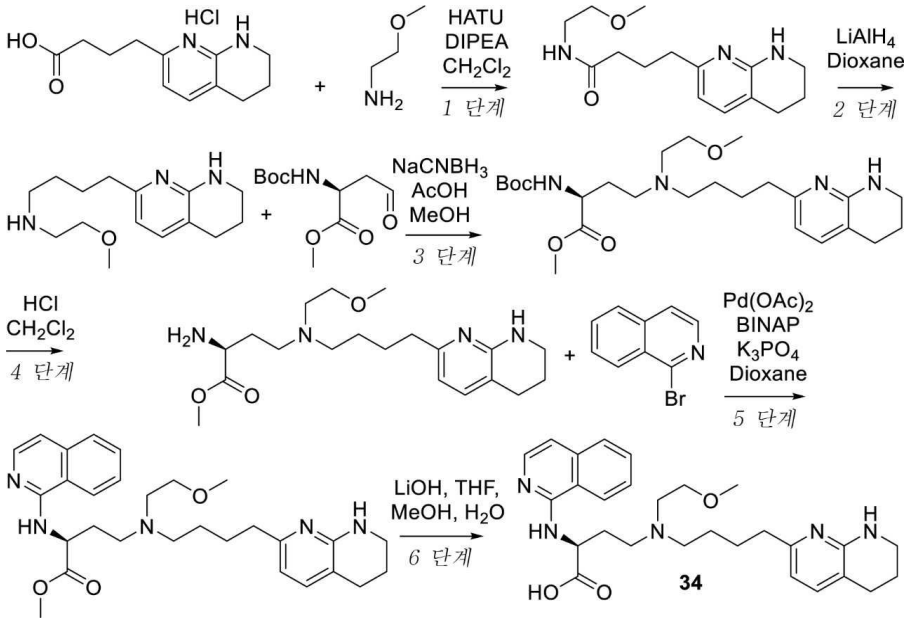
[0819] **화합물 31: *(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[0820] **화합물 32: *(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민을 사

용한 절차 A, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 557.3. [M+H]+, 실측치 557.4.

[0821] **화합물 33:** ***(S)-4-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 3-(브로모메틸)-1,1-디플루오로시클로부탄을 사용한 절차 C, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 D에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 571.3. [M+H]+, 실측치 571.3.

[0822] **반응식 2, 화합물 34:**



[0823]

[0824] 1 단계: ***N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드.*** CH_2Cl_2 (26 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 염산염 (2.6 g, 10.29 mmol)의 용액에 2-메톡시에탄-1-아민 (1.3 mL, 15.44 mmol), DIPEA (5.4 mL, 30.87 mmol), 및 이어서 HATU (5.67 g, 14.92 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0825] 2 단계: ***N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민.*** 1,4-디옥산 (11 mL) 중의 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (1.1 g, 4.0 mmol)의 용액에 THF (4 mL, 8.0 mmol) 중의 2.0M $LiAlH_4$를 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. H_2O (310 μL), 및 이어서 1 N NaOH (310 μL), 및 이어서 추가 H_2O (310 μL)를 조심스럽게 첨가함으로써 용액을 조심스럽게 중화시키고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 추가 정제없이 사용하였다.

[0826] 3 단계: ***메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트.*** 실온에서 MeOH (10 mL) 중의 N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (927 mg, 3.52 mmol) 및 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (895 mg, 3.87 mmol)의 용액에 AcOH (222 μL, 3.87 mmol) 및 이어서 $NaCNBH_3$ (243 mg, 3.87 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

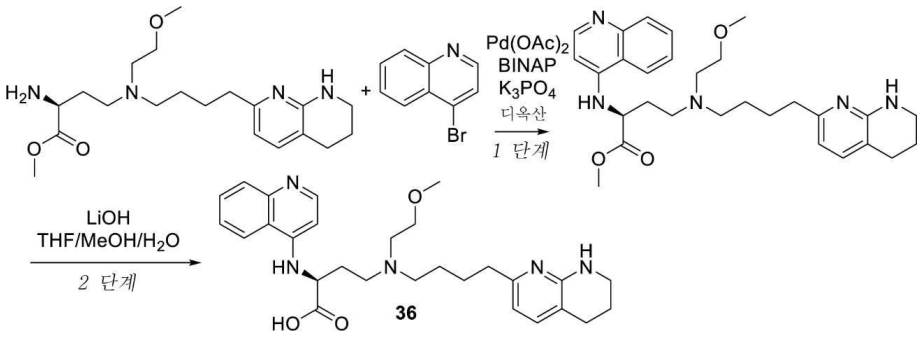
[0827] 4 단계: ***메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트.*** CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (700 mg, 1.46 mmol)의 용액에 디옥산 (5 mL) 중의 4 N HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 추가 정제없이 사용하였다.

[0828] 5 단계: ***메틸 (S)-2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트.*** 메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (125 mg, 0.3 mmol)를 함유하는 마이크로파 바이알에 1-브로모이소퀴놀린 (65 mg, 0.3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (6.3 mg, 0.03 mmol), rac-BINAP (35 mg, 0.6 mmol), 및 K_3PO_4 (210 mg, 1.0 mmol)를 채운 다음 디옥산 (2 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 탈기시킨 다음 밀봉하고 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0829] 6 단계: ***(S)-2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 4:1:1 THF/MeOH/H_2O (1.5 mL) 중의 메틸 (S)-2-(이소퀴놀린-1-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 LiOH (5 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 AcOH로 중화시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 492.3. [M+H]+, 실측치 492.4.

[0830] **화합물 35: *(S)-4-((2-(디플루오로메톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-(디플루오로메톡시)에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 절차 D, 절차 F, 절차 G, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 529.3. [M+H]+, 실측치 529.3.

[0831] **반응식 3, 화합물 36:**

[0832] 

[0833] 1 단계: ***메틸 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부타노에이트.*** 메틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (125 mg, 0.3 mmol)를 함유하는 마이크로파 바이알에 4-브로모퀴놀린 (65 mg, 0.3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (6 mg, 0.03 mmol), rac-BINAP (35 mg, 0.6 mmol), 및 K_3PO_4 (210 mg, 1.0 mmol)를 채운 다음 디옥산 (2 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 탈기시킨 다음 밀봉하고 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부타노에이트를 수득하였다.

[0834] 2 단계: ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린-4-일아미노)부탄산.*** 4:1:1 THF/MeOH/H_2O (3 mL) 중의 메틸 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴놀린 4-일아미노)부타노에이트 (54 mg, 0.11 mmol)의 용액에 LiOH (25.5 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 AcOH로 중화시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 492.3. [M+H]+, 실측치 492.3.

[0835] **화합물 37: *(S)-2-((7-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4,7-디클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및

절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 527.3. [M+H]+, 실측치 527.3.

[0836] **화합물 38: *(S)-2-((8-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4,8-디클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 527.3. [M+H]+, 실측치 527.3.

[0837] **화합물 39: *(S)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산.*** 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 561.3. [M+H]+, 실측치 561.3.

[0838] **화합물 40: *(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 1-(2-브로모에톡시)-4-플루오로벤젠을 사용한 절차 C, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 D에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 605.3. [M+H]+, 실측치 605.3.

[0839] **화합물 41: *(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 3-플루오로프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[0840] **화합물 42: *(2S)-4-((2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 2-(2-브로모에톡시)-1,1-디플루오로시클로프로판을 사용한 절차 C, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 D에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 587.3. [M+H]+, 실측치 587.3.

[0841] **화합물 43: *(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 3-플루오로프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-8-메톡시퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[0842] **화합물 44: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 509.3. [M+H]+, 실측치 509.3.

[0843] **화합물 45: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 1-(2-브로모에틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸을 사용한 절차 C, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 D에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 557.3. [M+H]+, 실측치 557.3.

[0844] **화합물 46: *(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 539.3. [M+H]+, 실측치 539.3.

[0845] **화합물 47: *(S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-(3,5-디플루오로페녹시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 591.3. [M+H]+, 실측치 591.3.

[0846] **화합물 48: *(S)-2-((8-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-(피리딘-2-일옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4,8-디클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 590.3. [M+H]+, 실측치 590.3.

[0847] **화합물 49: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-(피리딘-2-일옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차

H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 556.3. [M+H]+, 실측치 556.3.

[0848] **화합물 50:** ***(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-(2,2-디플루오로에톡시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 543.3. [M+H]+, 실측치 543.3.

[0849] **화합물 51:** ***(S)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산.*** 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 절차 G, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 562.3. [M+H]+, 실측치 562.3.

[0850] **화합물 52:** ***(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 570.3. [M+H]+, 실측치 570.3.

[0851] **화합물 53:** ***(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 602.3. [M+H]+, 실측치 602.3.

[0852] **화합물 54:** ***(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H, 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 571.3. [M+H]+, 실측치 571.3.

[0853] **화합물 55:** ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-에톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 507.3. [M+H]+, 실측치 507.3.

[0854] **화합물 56:** ***(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 602.3. [M+H]+, 실측치 602.3.

[0855] **화합물 57:** ***(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H, 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 571.3. [M+H]+, 실측치 571.3.

[0856] **화합물 58:** ***(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 574.3. [M+H]+, 574.3.

[0857] **화합물 59:** ***(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 570.3. [M+H]+, 실측치 570.3.

[0858] **화합물 60:** ***(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)아세트산을 사용한 절차 B, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 575.3. [M+H]+, 실측치 575.3.

[0859] **화합물 61:** ***(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)아세트산을

사용한 절차 B, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 606.3. [M+H]+, 실측치 606.3.

[0860] **화합물 62:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판산을 사용한 절차 B, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 507.3. [M+H]+, 실측치 507.3.

[0861] **화합물 63:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** N-(2-아미노에틸)아세트아미드를 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 520.3. [M+H]+, 실측치 520.3.

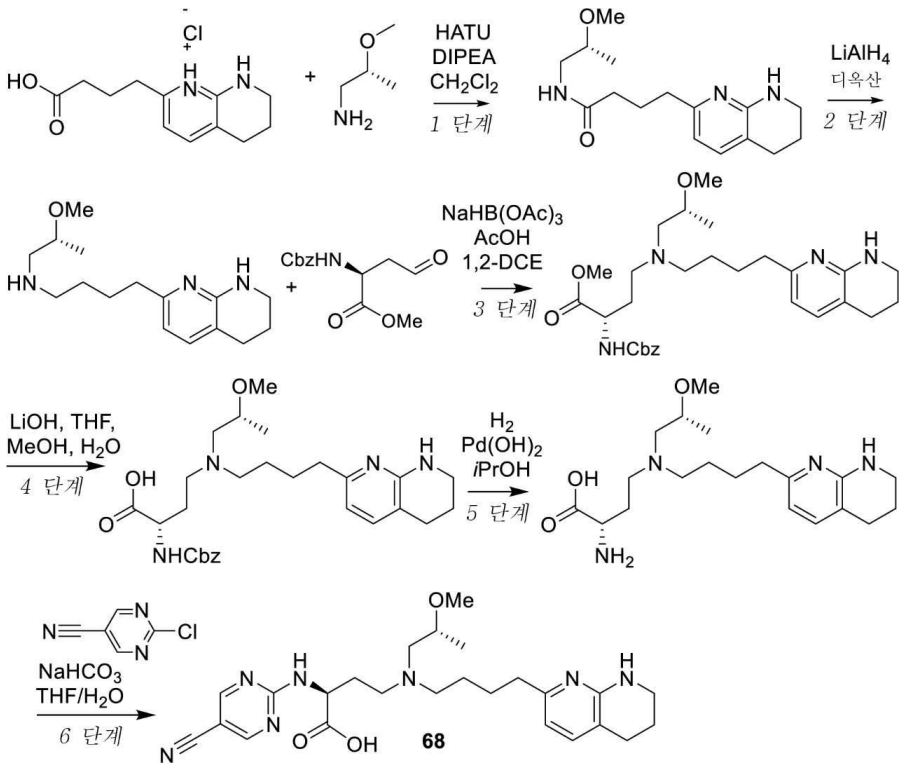
[0862] **화합물 64:** ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-아미노-N,N-디메틸아세트아미드를 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 520.3. [M+H]+, 실측치 520.3

[0863] **화합물 65:** ***(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판산을 사용한 절차 B, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 539.3. [M+H]+, 실측치 539.3.

[0864] **화합물 66:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판산을 사용한 절차 B, 4-클로로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 C에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 521.3. [M+H]+, 실측치 521.3.

[0865] **화합물 67:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 3-클로로피라진-2-카르보니트릴을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 468.3. [M+H]+, 실측치 468.3.

[0866] **반응식 4, 화합물 68:**

[0867] 

[0868] 1 단계: ***(R)-N-(2-메톡시프로필)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드.*** CH_2Cl_2 (26 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 염산염 (2.6 g, 10.29 mmol)의 용액에 (R)-2-메톡시

프로판-1-아민 (1.38 g, 15.44 mmol), DIPEA (5.4 mL, 30.87 mmol), 및 이어서 HATU (5.67 g, 14.92 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0869] 2 단계: ***(R)-N-(2-메톡시프로필)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민.*** 1,4-디옥산 (11 mL) 중의 (R)-N-(2-메톡시프로필)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (1.2 g, 4.0 mmol)의 용액에 THF (4 mL, 8.0 mmol) 중의 2.0M $LiAlH_4$를 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. H_2O (310 μL), 및 이어서 1 N NaOH (310 μL), 및 이어서 추가 H_2O (310 μL)를 조심스럽게 첨가함으로써 용액을 조심스럽게 중화시키고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 추가 정제없이 사용하였다.

[0870] 3 단계: ***메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** 0℃에서 1,2-DCE (100 mL) 중의 (R)-N-(2-메톡시프로필)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (10 g, 36.05 mmol) 및 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (10.52 g, 39.65 mmol) 의 혼합물에 AcOH (3.09 mL, 54.07 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (11.46 g, 54.07 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 MeOH로 희석한 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 및 포화 수성 $NaHCO_3$에 다시 넣은 다음, 층들을 분리하고 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.5 $(M+H)^+$.

[0871] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 1:1:1 THF/MeOH/H_2O (60 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (6 g, 11.39 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (956 mg, 22.78 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, AcOH를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 아세테이트 염으로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.2 $(M+H)^+$.

[0872] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (50 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트(8 g, 13.97 mmol)의 용액에 20 중량% $Pd(OH)_2/C$ (1.96 g)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 진공화시키고 H_2로 수회 재충전시켰다. 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 아세테이트염으로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 379.2 $(M+H)^+$.

[0873] 6 단계: ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 228 μmol)의 용액에 고체 $NaHCO_3$ (57 mg, 684 μmol) 및 이어서 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (33 mg, 239 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 482.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.48 - 8.64 (m, 2 H) 7.21 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.41 (dd, *J*=6.62, 4.85 Hz, 1 H) 3.71 (ddd, *J*=9.26, 6.06, 3.20 Hz, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.32 - 3.34 (m, 1 H) 3.33 (s, 2 H) 3.26 (br dd, *J*=13.78, 6.73 Hz, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 2 H) 2.87 - 3.01 (m, 3 H) 2.71 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H) 2.59 (br t, *J*=7.06 Hz, 2 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 1.88 (dt, *J*=11.52, 6.04 Hz, 2 H) 1.72 (br s, 4 H) 1.17 (d, *J*=6.17 Hz, 3 H).

[0874] **화합물 69:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-***

((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산. 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 228 μmol)에 고체 $NaHCO_3$ (38 mg, 456 μmol) 및 이어서 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (44 mg, 239.42 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1M HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 525.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.72 - 10.42 (m, 1 H) 8.65 (s, 2 H) 8.05 - 8.33 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.62 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 3.88 (ddd, *J*=8.99, 6.11, 3.12 Hz, 1 H) 3.45 (t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.24 - 3.38 (m, 4 H) 3.06 - 3.23 (m, 5 H) 2.69 - 2.80 (m, 4 H) 2.23 - 2.43 (m, 3 H) 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 1.70 - 1.80 (m, 4 H) 1.14 (d, *J*=6.24 Hz, 3 H).

[0875] **화합물 70:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 228 μmol)에 고체 $NaHCO_3$ (57 mg, 684 μmol) 및 이어서 5-브로모-2-클로로-피리미딘 (46 mg, 239 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 535.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.47 - 8.55 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.70 (dt, *J*=8.49, 4.35 Hz, 1 H) 3.82 (br s, 1 H) 3.49 - 3.53 (m, 2 H) 3.37 (d, *J*=12.13 Hz, 4 H) 3.13 - 3.29 (m, 4 H) 2.76 - 2.85 (m, 4 H) 2.41 - 2.51 (m, 2 H) 2.30 (br d, *J*=10.80 Hz, 1 H) 1.90 - 2.00 (m, 2 H) 1.79 (br s, 4 H) 1.21 (t, *J*=5.29 Hz, 3 H).

[0876] **화합물 71:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (150 mg, 342 μmol)에 $NaHCO_3$ (86 mg, 1.03 mmol) 및 이어서 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (56 mg, 359 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 497.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.34 (br s, 1 H) 9.83 - 10.11 (m, 1 H) 8.93 (br s, 1 H) 8.54 (br s, 1 H) 8.11 (br s, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.93 (br s, 1 H) 3.88 (br s, 1 H) 3.42 (br s, 2 H) 3.26 - 3.39 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.17 (br s, 4 H) 2.72 (br d, *J*=5.95 Hz, 4 H) 2.42 (br s, 2 H) 1.64 - 1.86 (m, 6 H) 1.11 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[0877] **화합물 72:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 228 μmol)에 $NaHCO_3$ (57 mg, 684 μmol) 및 이어서 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (44 mg, 239 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 525.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.27 (br d, *J*=5.51 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=6.39 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.86 (br s, 1 H) 3.82 (br d, *J*=5.95 Hz, 1 H) 3.42 - 3.55 (m, 3 H) 3.37 (d, *J*=8.38 Hz, 4 H) 3.12 - 3.30 (m, 4 H) 2.72 - 2.86 (m, 4 H) 2.48 (dt, *J*=11.85, 5.87 Hz, 1 H) 2.26 - 2.39 (m, 1 H) 1.95 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.73 - 1.90 (m, 4 H) 1.22 (dd, *J*=6.06, 1.87 Hz, 3 H).

[0878] **화합물 73:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테

트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (150 mg, 342 μmol), 4-클로로-2-페닐피리미딘 (65 mg, 342 μmol)에 DIPEA (179 μL, 1.03 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1 M 수성 HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.24 (br d, *J*=5.95 Hz, 2 H) 8.11 (br s, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.16 (br d, *J*=5.51 Hz, 1 H) 6.49 (br s, 1 H) 6.38 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.65 (br s, 1 H) 3.68 (br d, *J*=5.95 Hz, 1 H) 3.36 (br s, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 5 H) 2.82 - 3.18 (m, 5 H) 2.52 - 2.69 (m, 4 H) 2.35 (br s, 1 H) 2.13 - 2.21 (m, 1 H) 1.62 - 1.86 (m, 6 H) 1.14 (d, *J*=6.17 Hz, 3 H).

[0879] **화합물 74:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 228 μmol)에 $NaHCO_3$ (57 mg, 684 μmol) 및 이어서 4-클로로-1-메틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (40 mg, 239 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1 M 수성 HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 511.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.60 (br d, *J*=16.54 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 5.07 (br dd, *J*=8.05, 5.62 Hz, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.87 (br s, 1 H) 3.59 (br d, *J*=16.76 Hz, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 4 H) 3.39 (s, 3 H) 3.33 - 3.36 (m, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 2.77 - 2.85 (m, 4 H) 2.51 - 2.68 (m, 2 H) 1.78 - 1.98 (m, 6 H) 1.23 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[0880] **화합물 75:** ***(S)-4-((2-히드록시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-아미노에탄-1-올을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 479.3. [M+H]+, 실측치 479.3.

[0881] **화합물 76:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** *i*-PrOH (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 228 μmol)에 DPIEA (199 μL, 1.14 mmol) 및 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (35 mg, 250.82 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1 M 수성 HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 482.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.23 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.38 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.40 (t, *J*=5.50 Hz, 1 H) 3.63 - 3.73 (m, 1 H) 3.35 - 3.39 (m, 2 H) 3.31 - 3.32 (m, 3 H) 3.12 - 3.22 (m, 1 H) 2.81 - 3.03 (m, 5 H) 2.69 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 2.26 (dq, *J*=14.35, 6.99 Hz, 1 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 1.86 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.67 (br s, 4 H) 1.15 (d, *J*=5.99 Hz, 3 H).

[0882] **화합물 77:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 228 μmol)에 DIPEA (119 μL, 684 μmol) 및 이어서 4-클로로-6-피라졸-1-일-피리미딘 (45 mg, 251 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1M HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 523.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.51 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.16 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.00 (br s, 1 H) 6.52 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.49 (br s, 1 H) 3.75 (br s, 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 6 H) 3.00 - 3.15 (m, 3 H) 2.86 - 2.98 (m, 2 H) 2.67 (br t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.56 - 2.62 (m, 2 H) 2.23 - 2.35 (m, 1 H) 2.11 (br dd, *J*=14.44, 5.40 Hz, 1 H) 1.85 (q, *J*=5.95 Hz, 2 H) 1.72 (br d, *J*=3.75 Hz, 4 H) 1.18 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

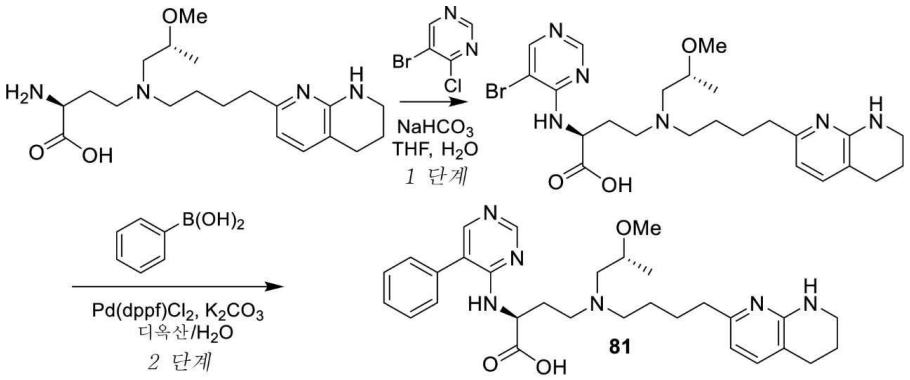
[0883] **화합물 78:** ***(S)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테

트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (150 mg, 342 μmol), 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (50 mg, 376 μmol)에 DIPEA (179 μL, 1.03 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1 M 수성 HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 475.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.33 (s, 2 H) 7.60 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.61 - 6.67 (m, 1 H) 4.57 - 4.66 (m, 1 H) 3.74 - 3.87 (m, 1 H) 3.48 - 3.53 (m, 2 H) 3.39 - 3.48 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 4 H) 3.12 - 3.29 (m, 4 H) 2.80 (dt, *J*=17.81, 6.64 Hz, 4 H) 2.37 - 2.50 (m, 1 H) 2.25 (br dd, *J*=9.04, 3.53 Hz, 1 H) 1.95 (dt, *J*=11.91, 5.95 Hz, 2 H) 1.79 (br d, *J*=5.73 Hz, 4 H) 1.21 (t, *J*=6.28 Hz, 3 H).

[0884] **화합물 79:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (100 mg, 241 μmol)에 $NaHCO_3$ (57 mg, 684 μmol) 및 이어서 7-클로로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (45 mg, 289 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1 M 수성 HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 497.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.18 - 8.48 (m, 2 H) 7.60 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.59 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.87 (br s, 1 H) 3.73 (br s, 1 H) 3.41 (br s, 2 H) 3.25 - 3.37 (m, 1 H) 3.19 - 3.24 (m, 3 H) 3.02 - 3.19 (m, 5 H) 2.63 - 2.77 (m, 4 H) 2.33 (br s, 1 H) 2.20 (br d, *J*=10.15 Hz, 1 H) 1.59 - 1.87 (m, 6 H) 1.10 (br d, *J*=5.87 Hz, 3 H).

[0885] **화합물 80:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 241 μmol) 및 4-클로로-6-페닐-피리미딘 (51 mg, 265 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (61 mg, 723 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1 M 수성 HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 7.81 - 7.92 (m, 2 H) 7.44 - 7.53 (m, 3 H) 7.15 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.93 - 7.05 (m, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.47 (br s, 1 H) 3.75 (br s, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 6 H) 2.84 - 3.21 (m, 5 H) 2.66 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.56 - 2.62 (m, 2 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.05 - 2.17 (m, 1 H) 1.84 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.72 (br s, 4 H) 1.18 (d, *J*=6.17 Hz, 3 H).

[0886] **반응식 5, 화합물 81:**



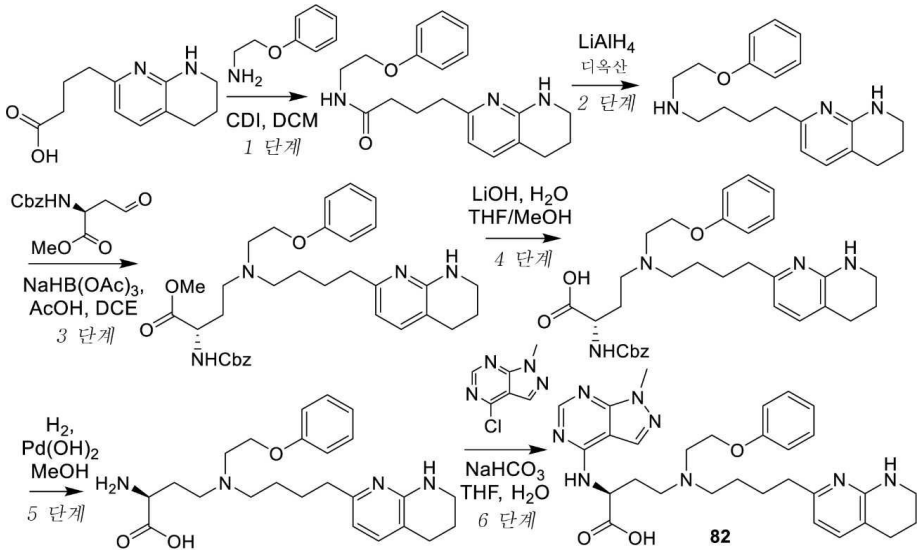
[0887]

[0888] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 241 μmol) 및 5-브로모-4-클로로피리미딘 (51 mg, 265 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (101 mg, 1.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1 M 수성 HCl로 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서

농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 535.3 $(M+H)^+$.

[0889] 2 단계: ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (30 mg, 56 μmol), 페닐보론산 (8 mg, 67 μmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (4 mg, 6 μmol), 및 K_2CO_3 (15 mg, 112 μmol)의 혼합물을 4:1 디옥산/H_2O (1.25 mL)에 희석하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.86 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.53 - 7.66 (m, 6 H) 6.66 (br d, *J*=6.84 Hz, 1 H) 5.11 (br s, 1 H) 3.84 (br s, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 2 H) 3.46 (br s, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 3 H) 3.08 - 3.29 (m, 4 H) 2.74 - 2.86 (m, 5 H) 2.56 (br s, 1 H) 2.37 (br s, 1 H) 1.76 - 2.00 (m, 6 H) 1.21 (br d, *J*=5.29 Hz, 3 H).

[0890] **반응식 6, 화합물 82:**

[0891] 

[0892] 1 단계: ***N-(2-페녹시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드:*** DCM (70mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 (5 g, 15.89 mmol)의 혼합물에 0℃에서 CDI (2.83 g, 17.48 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였으며, 이때 2-페녹시에탄아민 (2.40 g, 17.48 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 H_2O로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 339.9 $(M+H)^+$.

[0893] 2 단계: ***N-(2-페녹시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민:*** 실온에서 1,4-디옥산 (50 mL) 중의 $LiAlH_4$ (1.21 g, 31.79 mmol)의 혼합물에 N-(2-페녹시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (5 g, 14.45 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 가열하여 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. H_2O (1.2 mL), 및 이어서 1M 수성 NaOH (1.2 mL) 및 이어서 다시 H_2O (3.6 mL)를 적가하여 혼합물을 조심스럽게 중화시킨 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 326.1 $(M+H)^+$.

[0894] 3 단계: ***메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** 0℃에서 DCE (75 mL) 중의 N-(2-페녹시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (5 g, 12.84 mmol) 및 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (3.75 g, 14.12 mmol)의 혼합물에 AcOH (1.10 mL, 19.26 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (4.08 g, 19.26 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (50 mL)로 희석한 다음 혼합물

을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 DCM 중에 용해시키고 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가하였다. 층들을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 575.1 $(M+H)^+$.

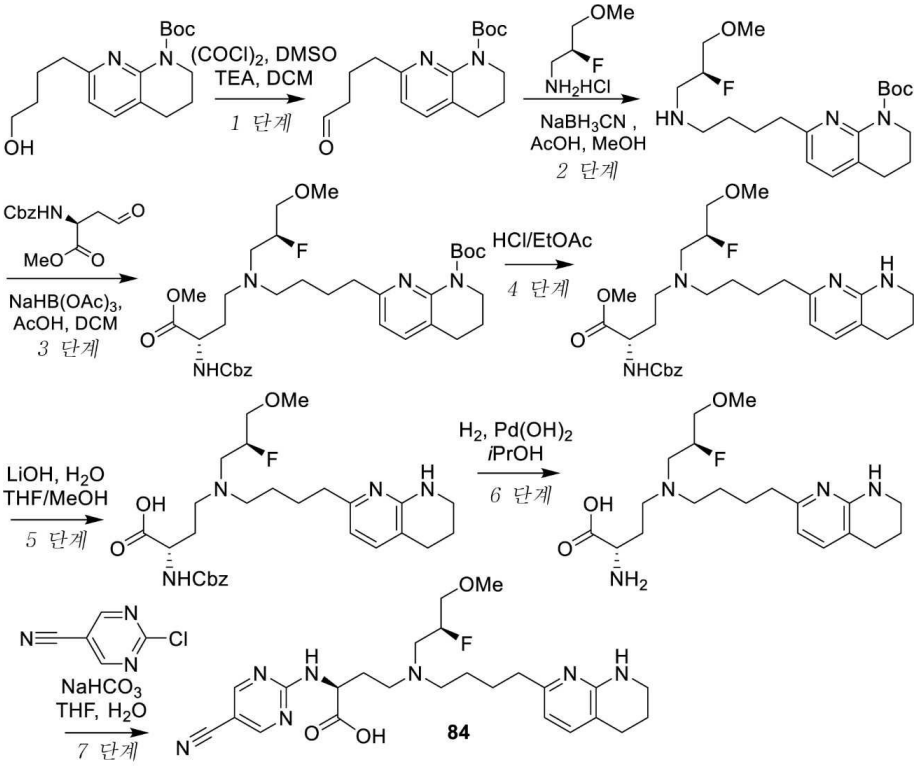
[0895] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 1:1:1 THF/MeOH/H_2O (9 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (1 g, 1.74 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiOH·H_2O$ (146 mg, 3.48 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. AcOH를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 561.1 $(M+H)^+$.

[0896] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** MeOH (300 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (3.78 g, 6.74 mmol)의 용액에 20 중량% $Pd(OH)_2/C$ (2.9 g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 427.2 $(M+H)^+$.

[0897] 6 단계: ***(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (43 mg, 258 μmol)의 용액에 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol) 및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 559.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.37 (br s, 1 H) 10.79 - 11.21 (m, 1 H) 9.88 - 10.34 (m, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.14 (br s, 1 H) 7.58 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 2 H) 6.87 - 7.03 (m, 3 H) 6.62 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 5.01 (br s, 1 H) 4.37 - 4.51 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.34 - 3.72 (m, 5 H) 3.26 (br s, 2 H) 2.71 (br t, J=6.14 Hz, 4 H) 2.50 (br s, 3 H) 1.64 - 1.94 (m, 5 H).

[0898] **화합물 83:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)의 혼합물에 5-브로모-2-플루오로피리미딘 (46 mg, 258 μmol) 및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 583.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.16 (s, 2 H) 7.29 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 6.90 (t, J=7.24 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=7.89 Hz, 2 H) 6.46 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=6.14 Hz, 1 H) 4.18 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.05 - 3.27 (m, 4 H) 2.94 (br s, 2 H) 2.59 - 2.75 (m, 4 H) 2.05 - 2.27 (m, 2 H) 1.69 - 1.93 (m, 6 H).

[0899] **반응식 7, 화합물 84:**



[0900]

[0901] 1 단계: ***tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** DCM (200 mL) 중의 옥살릴 클로라이드 (16.00 g, 126.04 mmol)의 혼합물에 -78℃에서 DMSO (15.15 g, 193.91 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였으며, 이때 DCM (100 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-히드록시부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (29.71 g, 96.95 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음 트리에틸아민 (67.5 mL, 484.77 mmol)을 첨가하고 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 추가로 교반한 다음 천천히 -40℃로 가온하고, 이어서 H_2O로 희석하고 실온으로 가온하였다. 층들을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0902] 2 단계: ***tert-부틸 (S)-7-(4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** MeOH (50 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (15 g, 49.28 mmol)의 용액에 0℃에서 (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민 염산염 (10.61 g, 73.92 mmol), AcOH (2.82 mL, 49.28 mmol), 및 $NaBH_3CN$ (6.19 g, 98.56 mmol)을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시킨 다음 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 396.2 $(M+H)^+$.

[0903] 3 단계: ***tert-부틸 7-(4-(((S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** DCE (20 mL) 중의 tert-부틸 (S)-7-(4-((2-플루오로-3-메톡시프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2.00 g, 6.77 mmol) 및 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (1.98 g, 7.45 mmol)의 혼합물에 0℃에서 AcOH (581 μL, 10.16 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (2.15 g, 10.16 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 희석한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합

물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 645.5 $(M+H)^+$.

[0904] 4 단계: ***메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** tert-부틸 7-(4-(((S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.8 g, 2.79 mmol)를 EtOAc (20 mL) 중의 4 M HCl 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 545.4 $(M+H)^+$.

[0905] 5 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 1:1:1 THF/H_2O/MeOH (3 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 염산염 (500 mg, 860 μmol)의 혼합물에 LiOH·H_2O (72 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 MeOH로 희석하고, AcOH를 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 531.4 $(M+H)^+$.

[0906] 6 단계: ***(S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (10 mL) **중의** (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (1 g, 1.69 mmol)의 용액에 20 중량% $Pd(OH)_2$/C (238 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 397.2 $(M+H)^+$.

[0907] 7 단계: ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (120 mg, 277 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (70 mg, 831 μmol) 및 이어서 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (43 mg, 305 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 500.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.56 (br s, 1 H) 8.45 (br s, 1 H) 7.42 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.52 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.75 (br d, *J*=3.31 Hz, 1 H) 4.51 (t, *J*=5.84 Hz, 1 H) 3.57 (d, *J*=3.97 Hz, 1 H) 3.49 - 3.53 (m, 1 H) 3.37 - 3.46 (m, 2 H) 3.33 - 3.37 (m, 3 H) 2.84 - 2.96 (m, 2 H) 2.65 - 2.83 (m, 8 H) 2.15 - 2.24 (m, 1 H) 2.04 - 2.14 (m, 1 H) 1.87 - 1.94 (m, 2 H) 1.81 (br dd, *J*=13.78, 6.73 Hz, 2 H) 1.58 - 1.69 (m, 2 H).

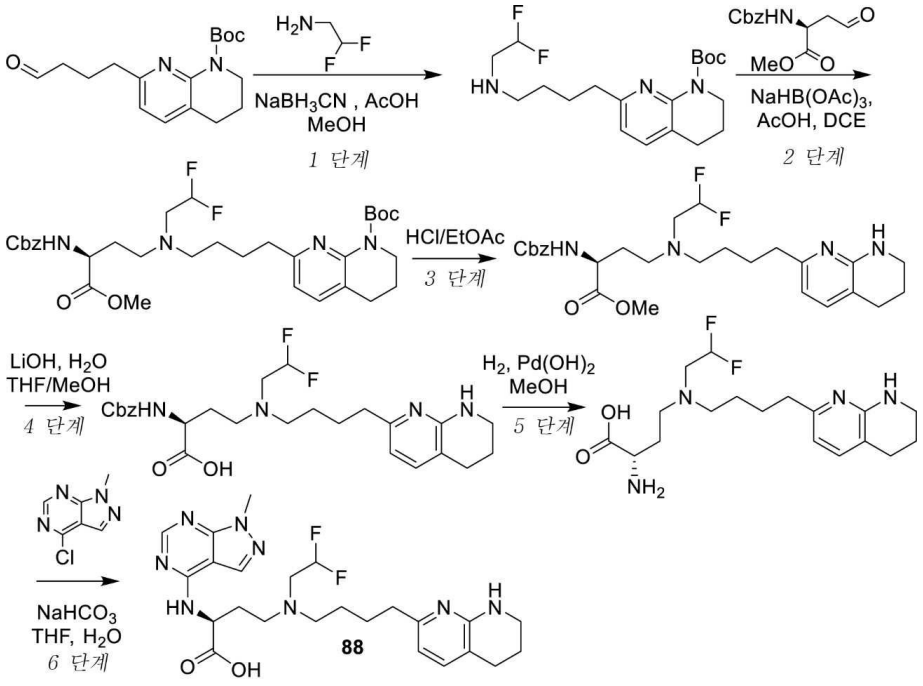
[0908] **화합물 85:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 252 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (64 mg, 757 μmol) 및 이어서 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (51 mg, 277 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 543.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.64 (s, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.10 - 5.28 (m, 1 H) 4.79 (br s, 1 H) 3.54 - 3.74 (m, 4 H) 3.42 - 3.54 (m, 4 H) 3.40 (s, 3 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 2.75 - 2.86 (m, 4 H) 2.43 - 2.57 (m, 1 H) 2.35 (br s, 1 H) 1.74 - 2.00 (m, 6 H).

[0909] **화합물 86:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg,

231 μmol)에 $NaHCO_3$ (58 mg, 693 μmol) 및 5-브로모-2-플루오로피리미딘 (49 mg, 277 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 553.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.24 (s, 2 H) 7.40 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.52 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.77 (br d, *J*=3.53 Hz, 1 H) 4.36 (t, *J*=6.17 Hz, 1 H) 3.58 (d, *J*=4.41 Hz, 1 H) 3.52 (d, *J*=4.19 Hz, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 2.83 - 2.95 (m, 4 H) 2.66 - 2.76 (m, 6 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 1.84 - 1.91 (m, 3 H) 1.75 - 1.83 (m, 1 H) 1.61 - 1.71 (m, 2 H).

[0910] ***화합물 87: (S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 231 μmol)에 $NaHCO_3$ (58 mg, 693 μmol) 및 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (46 mg, 254 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 543.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.06 (br d, *J*=5.26 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.66 (br d, *J*=5.62 Hz, 1 H) 6.51 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.71 - 4.78 (m, 1 H) 4.68 (br s, 1 H) 3.46 - 3.61 (m, 2 H) 3.36 - 3.44 (m, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 2.95 (br d, *J*=4.89 Hz, 2 H) 2.54 - 2.85 (m, 8 H) 2.23 (br s, 1 H) 2.06 (br d, *J*=4.52 Hz, 1 H) 1.73 - 1.94 (m, 4 H) 1.51 - 1.73 (m, 2 H).

[0911] **반응식 8, 화합물 88:**



[0912]

[0913] 1 단계: ***tert-부틸 7-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** MeOH (80 mL) 중의 2,2-디플루오로에탄아민 (3.99 g, 49.28 mmol, 1.5 당량)의 혼합물에 AcOH (1.88 mL, 32.85 mmol), $NaBH_3CN$ (4.13 g, 65.71 mmol), 및 이어서 MeOH (30 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (10 g, 32.85 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고 진공에서 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 남은 수성상을 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 370.2.

[0914] 2 단계: ***(S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(2,2-디플루오로에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** DCE (60 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (5.7 g, 15.43 mmol) 및 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (4.50, 16.97 mmol)의 혼합물에 AcOH (1.32 mL, 23.14 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (4.90 g, 23.14 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 DCM으로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 619.2.

[0915] 3 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** (S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(2,2-디플루오로에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (3 g, 4.85 mmol)를 EtOAc (5mL) 중의 4 M HCl에 희석하고 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 519.2.

[0916] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 1:1:1 $THF/H_2O/MeOH$ (25 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 염산염 (2.7 g, 4.86 mmol)의 혼합물에 0℃에서 $LiOH.H_2O$ (408 mg, 9.73 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 505.3.

[0917] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** MeOH (20 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (2.9 g, 5.75 mmol)의 용액에 20 중량% $Pd(OH)_2/C$ (1.29 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 371.4.

[0918] 6 단계: ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (110 mg, 297 μmol) 및 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (55 mg, 327 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (50 mg, 594 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 503.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 7.59 (br d, *J*=6.61 Hz, 1 H) 6.37 - 6.71 (m, 2 H) 5.10 (br s, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.86 (br t, *J*=14.22 Hz, 2 H) 3.55 - 3.76 (m, 2 H) 3.36 - 3.54 (m, 4 H) 2.82 (br d, *J*=5.95 Hz, 4 H) 2.54 - 2.75 (m, 2 H) 1.76 - 2.00 (m, 6 H).

[0919] **화합물 89:** ***(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (47 mg, 258 μmol)및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 573.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.57 (s, 2 H) 7.58 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.30 (br t, J=7.15 Hz, 2 H) 6.93 - 7.05 (m, 3 H) 6.63 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 4.79 (dd, J=8.38, 5.07 Hz, 1 H) 4.38 (br s, 2 H) 3.63 - 3.78 (m, 2 H) 3.46 (br s, 3 H) 3.42 - 3.60 (m, 1 H) 3.37 (br d, J=8.80 Hz, 2 H) 2.74 - 2.85 (m, 4 H) 2.51 - 2.62 (m, 1 H) 2.37 (br s, 1 H) 1.75 - 1.99 (m, 6 H).

[0920] **화합물 90:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-***

1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산: 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)의 혼합물에 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (40 mg, 258 μmol) 및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 545.0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.78 (br d, J=19.07 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 7.58 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.25 (br t, J=7.89 Hz, 2 H) 6.90 - 7.02 (m, 3 H) 6.64 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.29 (br s, 1 H) 4.40 (br d, J=5.01 Hz, 2 H) 3.73 (br s, 2 H) 3.48 - 3.68 (m, 4 H) 3.42 (br t, J=7.76 Hz, 2 H) 2.75 - 2.85 (m, 4 H) 2.71 (br s, 1 H) 2.54 (br s, 1 H) 1.88 - 2.03 (m, 4 H) 1.71 - 1.87 (m, 2 H).

[0921] **화합물 91:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 216 μmol)의 용액에 DIPEA (188 μL, 1.08 mmol) 및 이어서 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (43 mg, 238 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 571.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.46 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 8.23 (br s, 1 H) 7.72 (d, J=0.98 Hz, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.12 (dd, J=8.56, 7.46 Hz, 2 H) 6.78 - 6.89 (m, 4 H) 6.51 (dd, J=2.57, 1.71 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 4.12 - 4.22 (m, 2 H) 3.08 - 3.29 (m, 7 H) 2.54 - 2.74 (m, 5 H) 2.20 - 2.35 (m, 1 H) 2.04 - 2.16 (m, 1 H) 1.73 - 1.88 (m, 6 H).

[0922] **화합물 92:** ***(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)의 혼합물에 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (47 mg, 258 μmol)및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 573.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.21 (br d, J=5.75 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.30 (t, J=7.89 Hz, 2 H) 6.92 - 7.07 (m, 3 H) 6.81 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 1 H) 4.38 (br t, J=4.22 Hz, 2 H) 3.70 (br d, J=3.91 Hz, 2 H) 3.34 - 3.60 (m, 6 H) 2.72 - 2.87 (m, 4 H) 2.49 - 2.63 (m, 1 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 1.72 - 2.03 (m, 6 H).

[0923] **화합물 93:** ***(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)의 혼합물에 4-클로로-6-페닐피리미딘 (49 mg, 258 μmol)및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 581.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.74 (s, 1 H) 7.83 (br d, J=7.21 Hz, 2 H) 7.62 - 7.74 (m, 3 H) 7.57 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 3 H) 6.93 - 7.03 (m, 3 H) 6.64 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.09 (br s, 1 H) 4.40 (br s, 2 H) 3.47 - 3.73 (m, 4 H)) 3.38 - 3.46 (m, 2 H) 2.80 (q, J=5.87 Hz, 4 H) 2.65 (br s, 1 H) 2.45 (br s, 1 H) 1.87 - 2.00 (m, 4 H).

[0924] **화합물 94:** ***(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 216 μmol)의 용액에 DIPEA (188 μL, 1.08 mmol) 및 이어서 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (57 mg, 238 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 632.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.52

(d, J=1.35 Hz, 1 H) 8.78 (dt, J=7.98, 1.88 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=4.89, 1.71 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 7.46 (dd, J=7.58, 4.52 Hz, 1 H) 7.35 (t, J=8.13 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 6.79 (t, J=7.34 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=7.82 Hz, 2 H) 6.36 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 4.10 - 4.21 (m, 2 H) 2.81 - 3.27 (m, 8 H) 2.60 (br d, J=6.72 Hz, 4 H) 2.46 (br s, 1 H) 2.29 (br dd, J=15.04, 4.89 Hz, 1 H) 1.70 - 1.90 (m, 6 H).

[0925] **화합물 95:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** H_2O (0.5 mL) 및 THF (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (160 mg, 432 μmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (87 mg, 475 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (73 mg, 864 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 517.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.62 (s, 2 H) 7.60 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.33 - 6.64 (m, 1 H) 4.78 (dd, *J*=8.49, 5.18 Hz, 1 H) 3.83 (td, *J*=15.05, 3.42 Hz, 2 H) 3.35 - 3.62 (m, 6 H) 2.76 - 2.88 (m, 4 H) 2.46 - 2.59 (m, 1 H) 2.30 - 2.43 (m, 1 H) 1.74 - 2.02 (m, 6 H).

[0926] **화합물 96:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** THF (2 mL), H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (160 mg, 432 μmol) 및 5-브로모-2-클로로피리미딘 (84 mg, 475 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (73 mg, 864 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.55 (s, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.32 - 6.71 (m, 2 H) 4.73 (dd, *J*=8.38, 5.07 Hz, 1 H) 3.82 (td, *J*=14.88, 3.31 Hz, 2 H) 3.35 - 3.60 (m, 6 H) 2.75 - 2.85 (m, 4 H) 2.46 - 2.60 (m, 1 H) 2.29 - 2.43 (m, 1 H) 1.74 - 2.00 (m, 6 H).

[0927] **화합물 97:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL), H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (160 mg, 432 μmol) 및 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (87 mg, 475 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (73 mg, 864 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 517.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.29 (br d, *J*=6.39 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.98 - 7.09 (m, 1 H) 6.31 - 6.70 (m, 2 H) 4.85 - 4.91 (m, 1 H) 3.83 (td, *J*=14.94, 3.20 Hz, 2 H) 3.36 - 3.64 (m, 6 H) 2.76 - 2.85 (m, 4 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H) 2.33 - 2.46 (m, 1 H) 1.75 - 1.99 (m, 6 H).

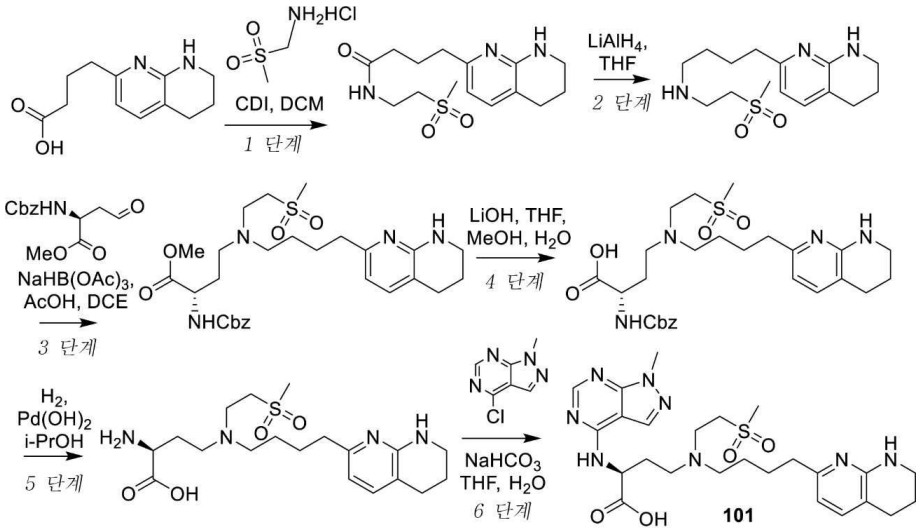
[0928] **화합물 98:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 270 μmol) 및 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (54 mg, 297 μmol)의 혼합물에 DIPEA (235 μL, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 515.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.61 (br s, 2 H) 7.93 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 6.35 - 6.74 (m, 3 H) 4.98 (br s, 1 H) 3.85 (td, *J*=14.99, 3.31 Hz, 2 H) 3.39 - 3.66 (m, 6 H) 2.75 - 2.87 (m, 4 H) 2.36 - 2.70 (m, 2 H) 1.75 - 2.01 (m, 6 H).

[0929] **화합물 99:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 270 μmol) 및 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (72 mg, 297 μmol)의 혼합물에 DIPEA (235 μL, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃

에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 576.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.88 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 9.52 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=5.51 Hz, 1 H) 8.73 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=8.27, 5.84 Hz, 1 H) 8.12 - 8.21 (m, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.36 - 6.69 (m, 2 H) 5.54 (dd, *J*=8.60, 5.51 Hz, 1 H) 3.59 - 3.93 (m, 4 H) 3.40 - 3.54 (m, 4 H) 2.65 - 2.88 (m, 6 H) 1.75 - 2.01 (m, 6 H).

[0930] **화합물 100:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 264 μmol)의 혼합물에 DIPEA (171 mg, 1.32 mmol) 및 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (70 mg, 291 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 584.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.57 (s, 1 H) 8.85 (br d, *J*=7.95 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=4.40 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H) 7.77 - 7.90 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 2 H) 7.12 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.32 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 3.75 (br s, 1 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.27 (s, 5 H) 2.88 - 3.25 (m, 6 H) 2.64 (br t, *J*=5.93 Hz, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 3 H) 2.32 (br dd, *J*=14.79, 5.14 Hz, 1 H) 1.77 - 1.86 (m, 2 H) 1.71 (br s, 4 H) 1.10 - 1.20 (m, 3 H).

[0931] **반응식 9, 화합물 101:**



[0932]

[0933] 1 단계: ***N-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드:*** DCM (400 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 (20 g, 63.56 mmol)의 혼합물에 0℃에서 CDI (11.34 g, 69.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였으며, 이때 2-(메틸설포닐)에탄아민 염산염 (11.16 g, 69.92 mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 H_2O로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 EtOAc (80 mL)에 재용해시킨 다음 가열하여 환류시켰으며, 이때 헥산 (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온으로 냉각시켜 침전물을 형성시켰다. 고형분을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 325.9 $(M+H)^+$.

[0934] 2 단계: ***N-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민:*** 0℃에서 THF (20 mL) 중의 $LiAlH_4$ (1.28 g, 33.80 mmol)의 용액에 N-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (5 g, 15.36 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 12시간 동안 가열하여 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. H_2O (1.3 mL), 1M 수성 NaOH (1.3 mL), 및 이어서 H_2O (1.3 mL)를 다시 첨가하여 혼합물을 조심스럽게 중화시킨 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 311.9 $(M+H)^+$.

[0935] 3 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** 0℃에서 DCE (30 mL) 중의 N-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (3 g, 9.63 mmol) 및 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (2.56 g, 9.63 mmol)의 혼합물에 AcOH (862 μL, 14.45 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (3.06 g, 14.45 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 희석한 다음 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 중에 용해시키고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 561.4 $(M+H)^+$.

[0936] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 1:1:1 THF/MeOH/H_2O (9 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (1 g, 1.78 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (150 mg, 3.57 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl을 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 547.2 $(M+H)^+$.

[0937] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (20 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (1 g, 1.71 mmol)의 용액에 20 중량% $Pd(OH)_2/C$ (241 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 413.1 $(M+H)^+$.

[0938] 6 단계: ***(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100mg, 242)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (61 mg, 727) 및 이어서 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (49 mg, 291 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 545.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 5.10 (br dd, *J*=8.05, 5.18 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 3.70 - 3.90 (m, 4 H) 3.53 - 3.68 (m, 2 H) 3.49 - 3.53 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 2.77 - 2.86 (m, 4 H) 2.53 - 2.77 (m, 2 H) 1.77 - 2.00 (m, 6 H).

[0939] **화합물 102:** ***(S)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 242 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (61 mg, 727 μmol) 및 이어서 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (53 mg, 291 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 559.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.60 (s, 2 H) 7.59 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.77 (br dd, *J*=8.01, 4.95 Hz, 1 H) 3.67 - 3.82 (m, 4 H) 3.49 - 3.54 (m, 2 H) 3.32 - 3.49 (m, 4 H) 3.13 (s, 3 H) 2.75 - 2.86 (m, 4 H) 2.46 - 2.58 (m, 1 H) 2.36 (br s, 1 H) 1.92 - 1.99 (m, 2 H) 1.84 (br s, 4 H).

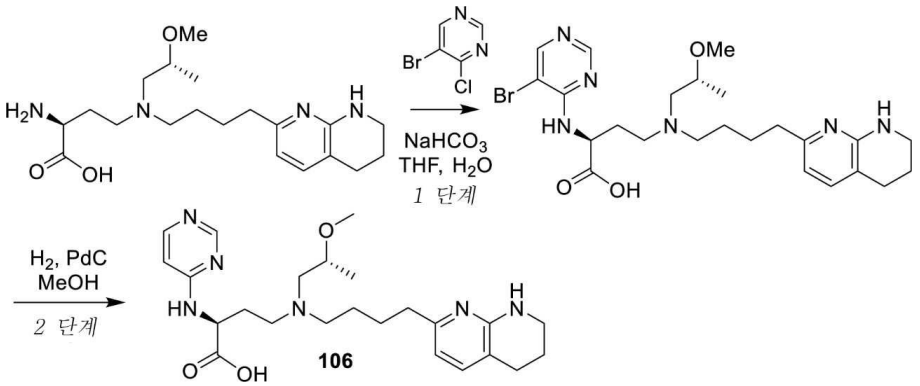
[0940] **화합물 103:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 242 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (61 mg, 727 μmol) 및 이어서 5-브로모-2-클로로-피리미딘 (51 mg, 291 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼

합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 569.0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.44 - 8.56 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.68 - 4.77 (m, 1 H) 3.68 - 3.82 (m, 4 H) 3.49 - 3.55 (m, 2 H) 3.32 - 3.49 (m, 4 H) 3.13 (s, 3 H) 2.76 - 2.87 (m, 4 H) 2.46 - 2.58 (m, 1 H) 2.28 - 2.43 (m, 1 H) 1.96 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.83 (br s, 4 H).

[0941] **화합물 104:** ***(S)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 242 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (61 mg, 727 μmol) 및 이어서 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (53 mg, 291 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 559.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.26 (br d, *J*=5.95 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=6.39 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.83 - 4.87 (m, 1 H) 3.69 - 3.80 (m, 4 H) 3.49 - 3.53 (m, 2 H) 3.32 - 3.49 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 2.81 (dt, *J*=12.29, 6.31 Hz, 4 H) 2.48 - 2.59 (m, 1 H) 2.30 - 2.42 (m, 1 H) 1.92 - 2.00 (m, 2 H) 1.83 (br s, 4 H).

[0942] **화합물 105:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 231 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (58 mg, 693 μmol) 및 이어서 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (43 mg, 254 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl를 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 529.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 5.15 - 5.34 (m, 1 H) 5.08 (br dd, *J*=8.49, 5.40 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 3.63 - 3.74 (m, 4 H) 3.49 - 3.63 (m, 4 H) 3.41 (s, 5 H) 2.76 - 2.88 (m, 4 H) 2.55 - 2.73 (m, 2 H) 1.75 - 2.02 (m, 6 H).

[0943] **반응식 10, 화합물 106:**



[0944]

[0945] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (200 mg, 482 μmol) 및 5-브로모-4-클로로피리미딘 (102 mg, 530 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (202 mg, 2.4 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 535.3 $(M+H)^+$.

[0946] 2 단계: ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미***

딘-4-일아미노)부탄산: MeOH (2 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 280 μmol)의 용액에 10 중량% Pd/C (297 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 457.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 (s, 1 H) 8.03 (br d, *J*=6.11 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.63 (br d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 6.43 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.43 (br s, 1 H) 3.76 (br s, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 2.91 - 3.18 (m, 5 H) 2.72 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H) 2.60 (br s, 2 H) 2.21 - 2.34 (m, 1 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 1.89 (dt, *J*=11.74, 5.99 Hz, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.20 (d, *J*=6.11 Hz, 3 H).

[0947] **화합물 107:** ***(S)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 242 μmol)의 용액에 DIPEA (210 μL, 1.21 mmol) 및 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (59 mg, 242 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 618.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.57 (d, *J*=1.47 Hz, 1 H) 8.84 (dt, *J*=8.04, 1.85 Hz, 1 H) 8.61 (dd, *J*=4.89, 1.71 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 7.76 - 7.82 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.34 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.05 (t, *J*=6.05 Hz, 1 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 3.24 (t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.01 - 3.17 (m, 2 H) 2.84 - 2.93 (m, 4 H) 2.61 - 2.77 (m, 7 H) 2.36 - 2.46 (m, 1 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 1.76 - 1.91 (m, 4 H) 1.57 - 1.72 (m, 2 H).

[0948] **화합물 108:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (50 mg, 277 μmol)의 혼합물에 DIPEA (201 μL, 1.15 mmol) 및 이어서 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 231 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 541.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.49 (br s, 1 H) 8.28 (br s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.26 (br s, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.42 - 6.53 (m, 2 H) 4.76 (br s, 1 H) 4.66 (br s, 1 H) 3.46 - 3.59 (m, 2 H) 3.32 - 3.32 (m, 3 H) 2.90 (br s, 2 H) 2.65 (br d, *J*=6.60 Hz, 10 H) 2.19 (br s, 1 H) 2.09 (br d, *J*=5.01 Hz, 1 H) 1.82 (br s, 4 H) 1.62 (br d, *J*=6.72 Hz, 2 H).

[0949] **화합물 109:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (67 mg, 277 μmol)의 혼합물에 DIPEA (201 μL, 1.15 mmol) 및 이어서 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 231 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 602.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.56 (d, *J*=1.47 Hz, 1 H) 8.83 (dt, *J*=8.04, 1.85 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.89, 1.59 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H) 7.81 - 7.85 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 7.25 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.09 (br t, *J*=5.69 Hz, 1 H) 4.79 (br s, 1 H) 3.40 - 3.59 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.10 - 3.16 (m, 2 H) 3.03 (dt, *J*=14.03, 9.00 Hz, 2 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.67 - 2.76 (m, 2 H) 2.58 - 2.66 (m, 5 H) 2.37 - 2.45 (m, 1 H) 2.21 - 2.29 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 2 H) 1.74 (br dd, *J*=12.53, 5.81 Hz, 3 H) 1.59 - 1.66 (m, 1 H).

[0950] **화합물 110:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 1,4-디옥산 (2 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미

딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 361 μmol) 및 페닐보론산 (53 mg, 434 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (26 mg, 36 μmol) 및 K_2CO_3 (50 mg, 361 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.84 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 6 H) 6.65 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.09 - 5.28 (m, 2 H) 3.70 (br d, J=3.42 Hz, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 3 H) 3.48 - 3.53 (m, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 3.34 (br s, 3 H) 2.80 (dt, J=12.81, 6.37 Hz, 4 H) 2.58 (br t, J=11.98 Hz, 1 H) 2.39 (br d, J=6.24 Hz, 1 H) 1.94 (q, J=5.90 Hz, 2 H) 1.80 (br s, 4 H).

[0951] **화합물 111:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)의 혼합물에 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (36 mg, 258 μmol) 및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시킨 다음 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 530.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.43 (br s, 1 H) 8.35 (br s, 1 H) 7.33 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 2 H) 6.87 - 6.97 (m, 1 H) 6.78 - 6.85 (m, 2 H) 6.48 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 4.47 (t, J=6.17 Hz, 1 H) 4.15 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 2.99 - 3.24 (m, 4 H) 2.97 - 2.99 (m, 1 H) 2.92 (br d, J=5.75 Hz, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 4 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 1.70 - 1.91 (m, 6 H).

[0952] **화합물 112:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** H_2O (0.5 mL) 및 THF (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 270 μmol) 및 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (46 mg, 2975 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (45 mg, 540 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 489.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.18 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.42 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.68 - 6.13 (m, 1 H) 4.89 - 4.98 (m, 1 H) 3.38 (br d, J=5.51 Hz, 2 H) 2.82 - 2.95 (m, 2 H) 2.56 - 2.77 (m, 8 H) 2.24 (br s, 1 H) 2.13 (br d, J=6.17 Hz, 1 H) 1.78 - 1.97 (m, 4 H) 1.49 - 1.75 (m, 2 H).

[0953] **화합물 113:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (170 mg, 444 μmol)의 혼합물에 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (75 mg, 444 μmol) 및 $NaHCO_3$ (112 mg, 1.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 479.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수): δ ppm 8.32 - 8.47 (m, 2 H) 7.51 (br d, *J*=6.60 Hz, 1 H) 6.56 (br s, 1 H) 4.85 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 3 H) 3.29 - 3.63 (m, 6 H) 2.38 - 2.91 (m, 7 H) 1.64 - 1.95 (m, 6 H) 0.90 - 1.09 (m, 4 H).

[0954] **화합물 114:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (170 mg, 444 μmol)의 혼합물에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (89 mg, 488 μmol) 및 $NaHCO_3$ (112 mg, 1.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 493.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수): δ ppm 8.61 (br s, 2 H) 7.49 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.53 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.56 - 4.68 (m, 1 H) 3.24 - 3.58 (m, 6

H) 2.61 - 2.93 (m, 5 H) 2.50 (br s, 1 H) 2.35 (br s, 1 H) 1.63 - 1.95 (m, 6 H) 0.96 (br dd, *J*=12.59, 7.58 Hz, 4 H).

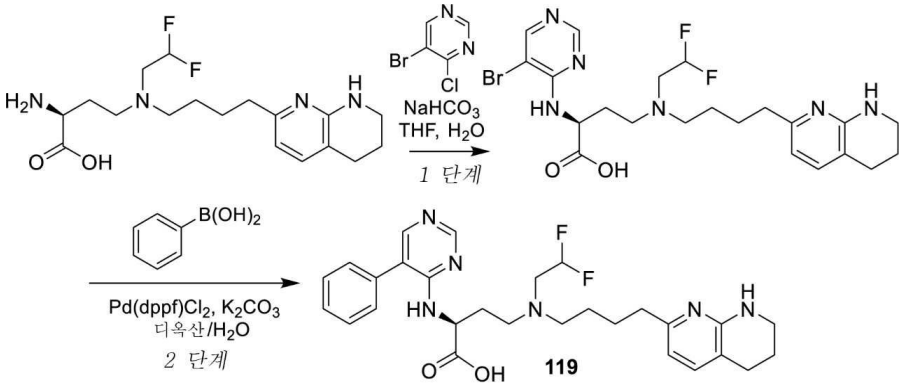
[0955] **화합물 115:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (170 mg, 444 μmol)의 혼합물에 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (89 mg, 488 μmol) 및 $NaHCO_3$ (112 mg, 1.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 493.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ ppm 8.09 (br s, 1 H) 7.34 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.71 (br s, 1 H) 6.48 (br d, *J*=6.84 Hz, 1 H) 6.41 - 6.41 (m, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.39 (br s, 2 H) 2.82 - 3.16 (m, 4 H) 2.58 - 2.73 (m, 4 H) 2.25 (br d, *J*=5.95 Hz, 1 H) 2.09 (br d, *J*=11.47 Hz, 2 H) 1.65 - 1.89 (m, 6 H) 0.44 - 0.76 (m, 4 H).

[0956] **화합물 116:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (170 mg, 491 μmol)의 혼합물에 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (83 mg, 540 μmol) 및 $NaHCO_3$ (124 mg, 1.47 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 465.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수): δ ppm 8.65 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 7.52 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.56 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.02 (br s, 1 H) 3.30 - 3.60 (m, 6 H) 2.37 - 2.88 (m, 7 H) 1.68 - 1.94 (m, 6 H) 0.91 - 1.07 (m, 4 H).

[0957] **화합물 117:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)의 혼합물에 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (36 mg, 258 μmol) 및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 545.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.27 (br s, 2 H) 7.48 (br d, J=7.21 Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.02 - 7.12 (m, 1 H) 6.91 (br d, J=7.95 Hz, 2 H) 6.52 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 4.33 (br s, 2 H) 3.65 (br s, 2 H) 3.28 - 3.54 (m, 6 H) 2.65 - 2.80 (m, 4 H) 2.53 (br s, 1 H) 2.31 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 1.70 - 1.94 (m, 7 H) 0.98 - 1.09 (m, 2 H) 0.67 (q, J=5.09 Hz, 2 H).

[0958] **화합물 118:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** H_2O (0.5 mL) 및 THF (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 270 μmol, 1 당량) 및 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (41 mg, 297 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (45 mg, 540 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 474.3. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.64 (br, s, 2 H) 7.60 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 6.25 - 6.74 (m, 2 H) 4.78 (dd, J=8.56, 5.26 Hz, 1 H) 3.82 (td, J=15.07, 3.36 Hz, 2 H) 3.35 - 3.62 (m, 6 H) 2.73 - 2.89 (m, 4 H) 2.45 - 2.59 (m, 1 H) 2.26 - 2.41 (m, 1 H) 1.72 - 2.02 (m, 6 H).

[0959] **반응식 11, 화합물 119:**

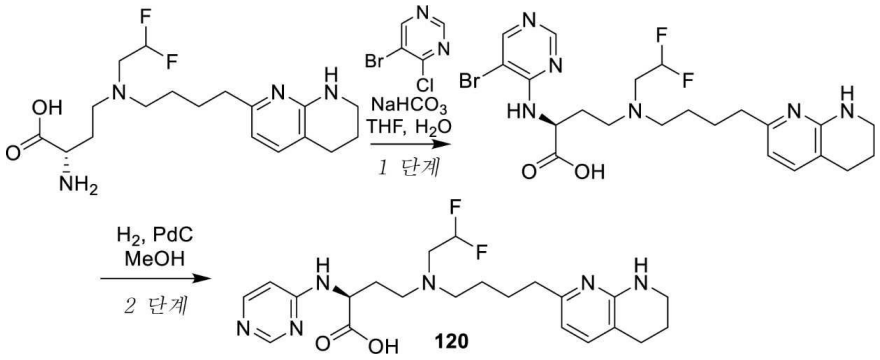


[0960]

[0961] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.2 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 405 μmol) 및 5-브로모-4-클로로피리미딘 (94 mg, 486 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (170 mg, 2.02 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.2 $(M+H)^+$.

[0962] 2 단계: ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 1,4-디옥산 (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (213 mg, 404 μmol) 및 페닐보론산 (59 mg, 485 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 40 μmol) 및 K_2CO_3 (112 mg, 808 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 525.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.85 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.61 (s, 3 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.59 (br s, 2 H) 6.63 - 6.69 (m, 1 H) 6.30 - 6.62 (m, 1 H) 5.13 (br t, J=6.05 Hz, 1 H) 3.78 (br t, J=13.75 Hz, 2 H) 3.47 - 3.60 (m, 3 H) 3.35 - 3.44 (m, 3 H) 2.71 - 2.92 (m, 4 H) 2.53 - 2.68 (m, 1 H) 2.40 (br s, 1 H) 1.92 - 2.06 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 1.67 - 1.92 (m, 4 H).

[0963] **반응식 12, 화합물 120:**



[0964]

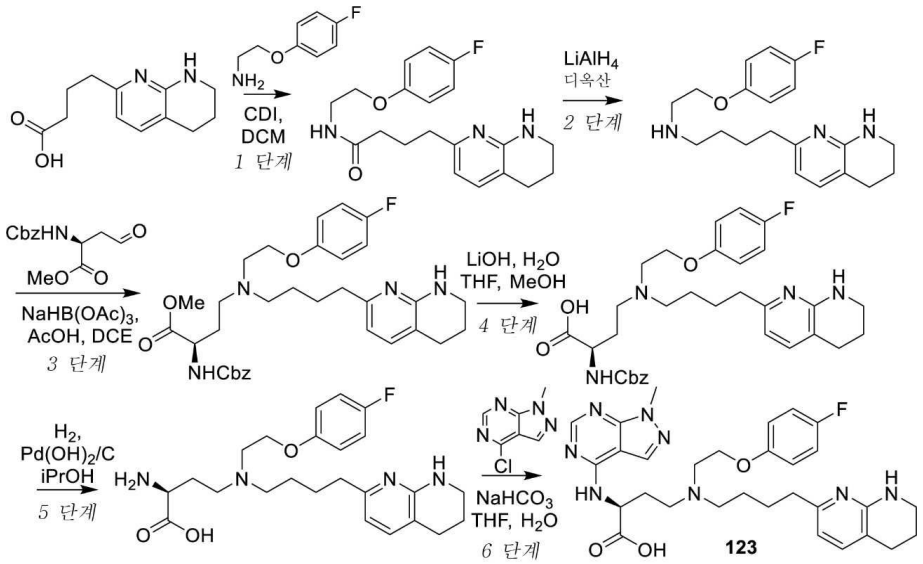
[0965] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.2 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 405 μmol) 및 5-브로모-4-클로로피리미딘 (94 mg, 486 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (170 mg, 2.02 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.2 $(M+H)^+$.

[0966] 2 단계: ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (3 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (213 mg, 404 μmol)의 용액에 10 중량% Pd/C (60 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 5시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 449.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 8.21 (dd, J=7.34, 1.35 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.00 - 7.08 (m, 1 H) 6.28 - 6.73 (m, 2 H) 4.99 - 5.09 (m, 1 H) 3.83 (td, J=15.07, 3.36 Hz, 2 H) 3.36 - 3.65 (m, 6 H) 2.75 - 2.89 (m, 4 H) 2.51 - 2.64 (m, 1 H) 2.34 - 2.48 (m, 1 H) 1.73 - 2.05 (m, 6 H).

[0967] **화합물 121:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 540 μmol) 및 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (74 μL, 594 μmol)의 용액에 DIPEA (470 μL, 2.70 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 467.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.16 (s, 2 H) 7.46 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.68 - 6.08 (m, 1 H) 4.34 - 4.49 (m, 1 H) 3.36 - 3.50 (m, 2 H) 2.65 - 2.82 (m, 9 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 1.98 - 2.17 (m, 2 H) 1.76 - 1.96 (m, 4 H) 1.58 (q, J=6.60 Hz, 2 H).

[0968] **화합물 122:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150mg, 405μmol) 및 4-클로로-6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (92 mg, 445 μmol)의 용액에 DIPEA (71 μL, 405 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 540.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.54 (br d, J=4.85 Hz, 2 H) 8.23 (br s, 2 H) 7.43 (br s, 1 H) 6.44 - 6.65 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 5.63 - 6.12 (m, 1 H) 4.61 - 4.83 (m, 1 H) 4.73 (br s, 1 H) 2.92 - 3.26 (m, 2 H) 2.51 - 2.67 (m, 3 H) 2.51 - 2.91 (m, 7 H) 2.24 - 2.50 (m, 3 H) 2.17 (br s, 1 H) 2.06 (br s, 1 H) 1.92 (br d, J=5.95 Hz, 2 H) 1.60 - 1.79 (m, 3 H).

[0969] **반응식 13, 화합물 123:**



[0970]

[0971] 1 단계: ***N-(2-(4-플루오로페녹시)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드:*** DCM (75 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 (5 g, 15.89 mmol)의 혼합물에 0℃에서 CDI (2.83 g, 17.48 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 여기에 2-(4-플루오로페녹

시)에탄아민 염산염 (11.4 mL, 17.48 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 H_2O로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성층들을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 EtOAc (40 mL)에 재용해시킨 다음 가열하여 환류시켰다. 이어서, 헥산 (15 mL)을 첨가하고 용액을 실온으로 냉각시켜 침전물을 형성시켰다. 고형분을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 358.0 $(M+H)^+$.

[0972] 2 단계: ***N-(2-(4-플루오로페녹시)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민:*** 1,4-디옥산 (30mL) 중의 $LiAlH_4$ (590 mg, 15.56 mmol)의 혼합물에 N-(2-(4-플루오로페녹시)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (2.78 g, 7.78 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 가열하여 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 10℃로 냉각시킨 다음 H_2O (0.6 mL), 1 M NaOH (0.6 mL), 및 이어서 H_2O (0.6 mL)를 조심스럽게 첨가하여 중화시키고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 344.2 $(M+H)^+$.

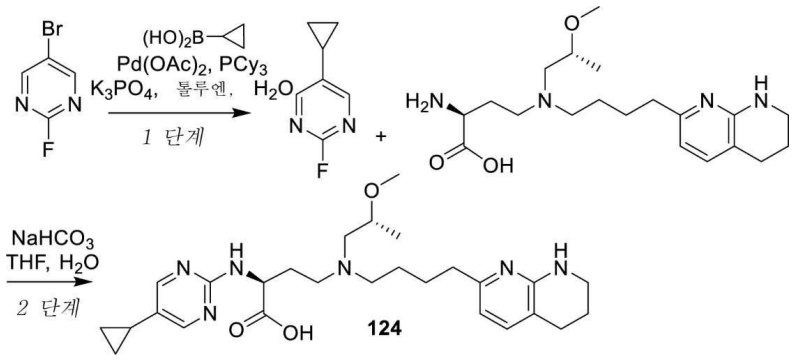
[0973] 3 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** 0℃에서 DCE (50 mL) 중의 N-(2-(4-플루오로페녹시)에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (2.67 g, 7.77 mmol) 및 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-옥소-부타노에이트 (2.17 g, 8.16 mmol)의 혼합물에 AcOH (667 μL, 11.66 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (2.47 g, 11.66 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 593.4 $(M+H)^+$.

[0974] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 1:1:1 THF/MeOH/H_2O (37.5 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (4 g, 6.75 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (566 mg, 13.50 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl을 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 579.5 $(M+H)^+$.

[0975] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (30 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (4 g, 6.91 mmol)의 용액에 10 중량% $Pd(OH)_2/C$ (1.9 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 445.4 $(M+H)^+$.

[0976] 6 단계: ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** H_2O (0.5 mL) 및 THF (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (80 mg, 180 μmol) 및 4-클로로-1-메틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (33 mg, 198 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (76 mg, 900 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 577.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.15 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.21 - 7.46 (m, 1 H) 6.76 - 6.90 (m, 2 H) 6.71 (br s, 2 H) 6.46 (br d, J=7.02 Hz, 1 H) 4.61 - 4.82 (m, 1 H) 4.09 (br s, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 3.38 (br s, 2 H) 3.21 - 3.30 (m, 4 H) 2.90 - 3.11 (m, 3 H) 2.86 (br s, 1 H) 2.63 - 2.75 (m, 4 H) 2.36 (br s, 1 H) 2.07 - 2.18 (m, 1 H) 1.68 - 1.90 (m, 6 H).

[0977] **반응식 14, 화합물 124:**



[0978]

[0979] 1 단계: ***5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘:*** 톨루엔 (100 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로-피리미딘 (5 g, 28.25 mmol) 및 시클로프로필보론산 (2.91 g, 33.90 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (17.99 g, 84.76 mmol), PCy_3 (916 μL, 2.83 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (317 mg, 1.41 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 H_2O에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

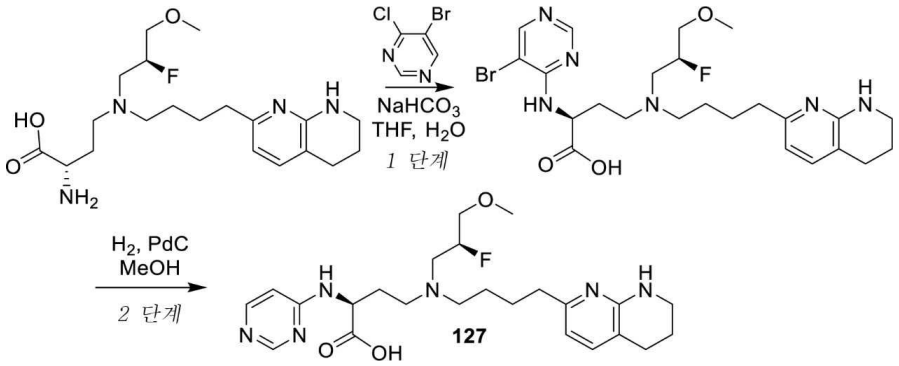
[0980] 2 단계: ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 241 μmol) 및 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (36.62mg, 265.08 μmol, 1.1 당량)의 용액에 $NaHCO_3$ (101 mg, 1.20 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 497.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.56 (br s, 2 H) 7.60 (br d, *J*=6.85 Hz, 1 H) 6.67 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 4.86 - 4.92 (m, 1 H) 3.87 (br s, 1 H) 3.50 - 3.54 (m, 2 H) 3.39 (s, 4 H) 3.08 - 3.31 (m, 5 H) 2.77 - 2.85 (m, 4 H) 2.54 (br s, 1 H) 2.42 (br s, 1 H) 2.20 - 2.25 (m, 1 H) 1.92 - 2.00 (m, 3 H) 1.81 (br s, 3 H) 1.22 (br d, *J*=5.50 Hz, 3 H) 1.05 - 1.11 (m, 2 H) 0.82 (br d, *J*=4.77 Hz, 2 H).

[0981] **화합물 125:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 242 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (61 mg, 727 μmol) 및 이어서 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (45 mg, 291 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 531.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.84 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.27 (br dd, *J*=8.31, 5.01 Hz, 1 H) 3.81 (br d, *J*=6.85 Hz, 2 H) 3.69 - 3.77 (m, 2 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.45 - 3.53 (m, 3 H) 3.37 (br t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 2.77 - 2.84 (m, 4 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 2.47 - 2.59 (m, 1 H) 1.95 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.85 (td, *J*=13.11, 6.17 Hz, 4 H).

[0982] **화합물 126:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 242 μmol)의 혼합물에 DIPEA (211 μL, 1.21 mmol) 및 이어서 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (48 mg, 267 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS

(ESI+): m/z = 557.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.51 - 8.64 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.06 Hz, 1 H) 7.25 (br s, 1 H) 6.65 (br d, *J*=7.06 Hz, 2 H) 4.95 (br s, 1 H) 3.77 (br dd, *J*=19.96, 5.62 Hz, 4 H) 3.47 - 3.55 (m, 3 H) 3.45 (br s, 1 H) 3.35 (br d, *J*=7.50 Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 2.76 - 2.85 (m, 4 H) 2.58 (br s, 1 H) 2.41 (br s, 1 H) 1.77 - 2.00 (m, 6 H).

[0983] **반응식 15, 화합물 127:**

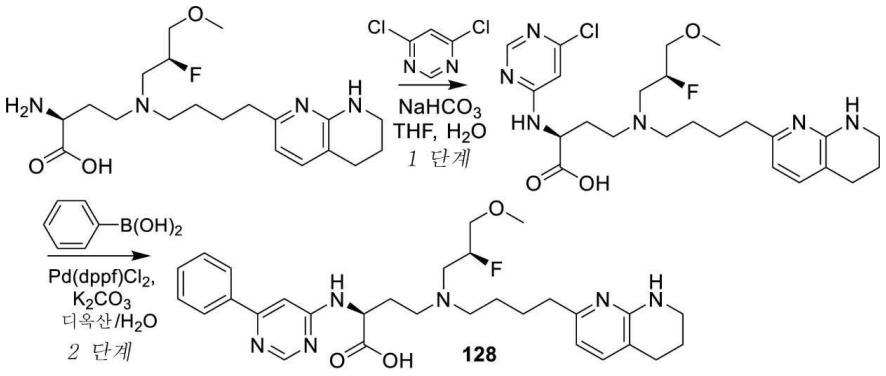


[0984]

[0985] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (250 mg, 577 μmol) 및 5-브로모-4-클로로피리미딘 (134 mg, 693 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (243 mg, 2.89 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 554.2 $(M+H)^+$.

[0986] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (5 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 361 μmol)의 용액에 20 중량% Pd/C (38 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 5시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 475.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.33 (s, 1 H) 7.94 (br s, 1 H) 7.40 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.44 - 6.55 (m, 2 H) 4.80 - 4.83 (m, 1 H) 4.55 - 4.79 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.50 (dd, *J*=6.95, 4.52 Hz, 1 H) 3.39 (q, *J*=5.59 Hz, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 2.93 (br s, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 8 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.76 - 1.92 (m, 4 H) 1.57 - 1.69 (m, 2 H).

[0987] **반응식 16, 화합물 128:**



[0988]

[0989] 1 단계: ***(S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 231 μ

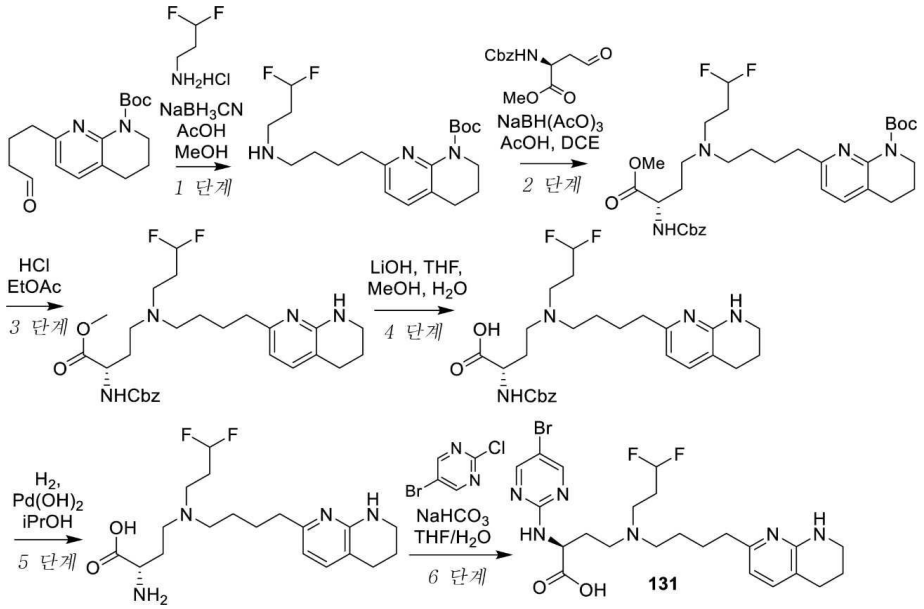
mol) 및 4,6-디클로로피리미딘 (41 mg, 277 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (97 mg, 1.15 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 510.3 $(M+H)^+$.

[0990] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 1,4-디옥산 (2 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 196 μmol) 및 페닐보론산 (29 mg, 236 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg, 20 μmol) 및 K_2CO_3 (81 mg, 589 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.81 (s, 1 H) 7.88 (br d, *J*=7.46 Hz, 2 H) 7.63 - 7.74 (m, 3 H) 7.59 (br d, *J*=6.97 Hz, 1 H) 7.30 (br s, 1 H) 6.67 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 5.14 - 5.34 (m, 1 H) 5.10 (br s, 1 H) 3.63 - 3.77 (m, 4 H) 3.57 (br d, *J*=8.68 Hz, 2 H) 3.48 - 3.53 (m, 3 H) 3.41 (s, 4 H) 2.81 (br d, *J*=4.89 Hz, 4 H) 2.40 - 2.64 (m, 2 H) 1.79 - 1.97 (m, 6 H).

[0991] **화합물 129:** ***(2S)-4-((옥세탄-2-일메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 옥세탄-2-일메탄아민을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 505.3. [M+H]+, 실측치 505.3.

[0992] **화합물 130:** ***(S)-4-((3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-(아미노메틸)프로판-1,3-디올을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 523.3; $[M+H]^+$ 실측치 523.3.

[0993] **반응식 17, 화합물 131:**



[0994]

[0995] 1 단계: ***tert-부틸 7-(4-((3,3-디플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** 0℃에서 MeOH (200 mL) 중의 3,3-디플루오로프로판-1-아민 염산염 (12.04 g, 82.39 mmol)의 용액에 AcOH (3.2 mL, 56.18 mmol), $NaBH_3CN$ (4.71 g, 74.90 mmol), 및 이어서 MeOH (100 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-2H-1,8-나프티리딘-1-카르복실레이트 (12 g, 37.45 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하

여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z= 384.1 $(M+H)^+$

[0996] 2 단계: ***(S)-tert-부틸7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(3,3-디플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** 0℃에서 DCE (200 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-((3,3-디플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (19 g, 44.59 mmol) 및 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (13.70 g, 49.05 mmol)의 용액에 AcOH (3.8 mL, 66.89 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (14.18 g, 66.89 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 알루미나 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z= 633.3 $(M+H)^+$

[0997] 3 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** EtOAc (300 mL) 중의 4 M HCl 중의 (S)-tert-부틸7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(3,3-디플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (26 g, 36.98 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 물 중에 용해시킨 다음 MTBE로 세척하였다. 1 M NaOH를 첨가하여 수성층을 pH = 8로 조정한 다음 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z= 533.3 $(M+H)^+$;

[0998] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((4-(8-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(3,3-디플루오로프로필)아미노)부탄산:*** 4:1:1 THF/MeOH/H_2O (60 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (5 g, 8.45 mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$ (709 mg, 16.90 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl을 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z= 519.4 $(M+H)^+$;

[0999] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (200 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((4-(8-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(3,3-디플루오로프로필)아미노)부탄산 (4 g, 7.33 mmol)의 용액에 10 중량% $Pd(OH)_2/C$ (6.0 g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기 (50 Psi)하에 2시간 동안 교반한 다음 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z= 385.2 $(M+H)^+$

[1000] 6 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 327.73 μmol)의 용액에 5-브로모-2-클로로피리미딘 (70 mg, 361 μmol) 및 $NaHCO_3$ (138 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 541.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.42 (s, 2 H) 7.51 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 6.53 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 5.91 - 6.26 (m, 1 H) 4.56 (dd, *J*=5.01, 8.68 Hz, 1 H) 3.30 - 3.48 (m, 6 H) 3.22 (br d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 2.74 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H) 2.67 (br s, 2 H) 2.21 - 2.49 (m, 4 H) 1.88 (q, *J*=5.93 Hz, 2 H) 1.70 (br s, 4 H).

[1001] **화합물 132:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 328 μmol)의 용액에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (66 mg, 361 μmol) 및 $NaHCO_3$ (138 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 531.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중

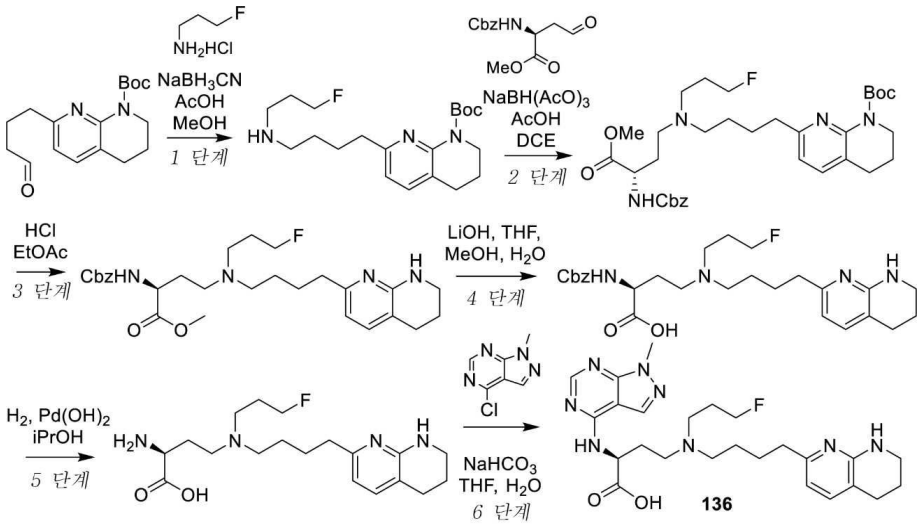
수) δ ppm 8.66 (s, 2 H) 7.54 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.57 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.94 - 6.28 (m, 1 H) 4.6 2- 4.69 (m, 1 H) 3.34 - 3.52 (m, 6 H) 3.26 (br s, 2 H) 2.66 - 2.82 (m, 4 H) 2.28 - 2.53 (m, 4 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 1.74 (br s, 4 H).

[1002] **화합물 133:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 328 μmol)의 용액에 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (55 mg, 328 μmol) 및 $NaHCO_3$ (138 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 517.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.30 - 8.48 (m, 2 H) 7.52 (br d, *J*=6.97 Hz, 1 H) 6.55 (br d, *J*=6.85 Hz, 1 H) 5.95 - 6.28 (m, 1 H) 4.86 (br s, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.38 - 3.56 (m, 6 H) 3.29 (br s, 2 H) 2.66 - 2.80 (m, 4 H) 2.30 - 2.63 (m, 4 H) 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.75 (br s, 4 H).

[1003] **화합물 134:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 328 μmol)의 용액에 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (66 mg, 361 μmol) 및 $NaHCO_3$ (138 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 531.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.22 (br d, *J*=5.75 Hz, 1 H) 7.49 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=6.24 Hz, 1 H) 6.52 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.91 - 6.26 (m, 1 H) 4.72 (br s, 1 H) 3.14 - 3.50 (m, 8 H) 2.61 - 2.78 (m, 4 H) 2.21 - 2.52 (m, 4 H) 1.82 - 1.94 (m, 2 H) 1.69 (br s, 4 H).

[1004] **화합물 135:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 327.73 μmol)의 용액에 1-시클로프로필-4-플루오로벤젠 (50 mg, 361 μmol) 및 $NaHCO_3$ (138 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 503.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.40 (br s, 2 H) 7.52 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 6.56 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.91 - 6.25 (m, 1 H) 4.67 - 4.71 (m, 1 H) 3.21 - 3.49 (m, 8 H) 2.67 - 2.79 (m, 4 H) 2.24 - 2.52 (m, 4 H) 1.85 - 1.93 (m, 3 H) 1.73 (br d, *J*=3.67 Hz, 4 H) 0.96 - 1.08 (m, 2 H) 0.65 - 0.73 (m, 2 H).

[1005] **반응식 18, 화합물 136:**



[1006]

[1007] 1 단계: ***tert-부틸 7-(4-((3-플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** MeOH (100 mL) 중의 3-플루오로프로판-1-아민 염산염 (6.72 g, 56.18 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (3.92 g, 62.42 mmol)의 용액에 MeOH (80 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (10 g, 31.21 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물에 부은 다음 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z= 366.0 $(M+H)^+$

[1008] 2 단계: ***(S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(3-플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** 0℃에서 DCE (150 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-((3-플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (12 g, 30.53 mmol) 및 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (11.08 g, 39.70 mmol)의 용액에 AcOH (2.62 mL, 45.80 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (9.71 g, 45.80 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하였다. 층들을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 알루미나 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z= 615.5 $(M+H)^+$

[1009] 3 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** (S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(3-플루오로프로필)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (14 g, 21.41 mmol)를 EtOAc (150 mL) 중의 4 M HCl 중에 용해시킨 다음 실온에서 16시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 물에 용해시킨 다음 MTBE로 세척하고, 이어서 1 M NaOH를 첨가하여 pH = 8로 조정한 다음 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z= 515.2 $(M+H)^+$

[1010] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1:1 THF/MeOH/H_2O (600 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (4 g, 7.00 mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$ (881 mg, 20.99 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z= 501.2 $(M+H)^+$

[1011] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** i-PrOH (200 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (4.8 g, 9.01 mmol)의 용액에 10 중량% $Pd(OH)_2/C$ (7.41 g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기 (50 Psi)하에 38시간 동안 교반한 다음 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z= 367.3 $(M+H)^+$

[1012] 6 단계: ***(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 368 μmol)의 용액에 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (68 mg, 405 μmol) 및 $NaHCO_3$ (155 mg, 1.84 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 499.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.42 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.49 (br d, *J*=6.97 Hz, 1 H) 6.53 (br s, 1 H) 4.81 - 4.96 (m, 1 H) 4.63 (t, *J*=5.20 Hz, 1 H) 4.51 (t, *J*=5.26 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 3.18 - 3.49 (m, 8 H) 2.62 - 2.80 (m, 4 H) 2.33 - 2.60 (m, 2 H) 2.05 - 2.22 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.73 (br s, 4 H).

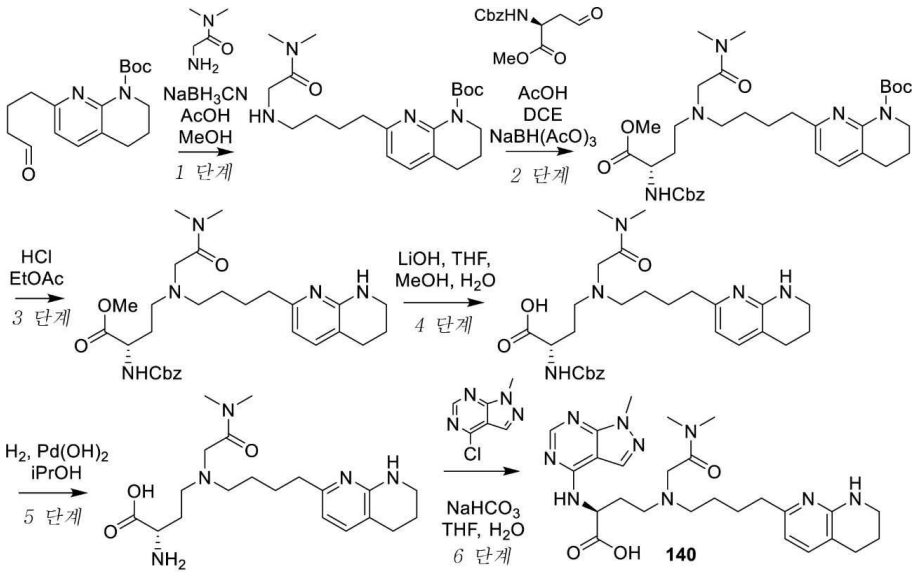
[1013] **화합물 137:** ***(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-***

(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산: THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 368 μmol)의 용액에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (74 mg, 405 μmol) 및 $NaHCO_3$ (155 mg, 1.84 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.57 (s, 2 H) 7.44 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.48 (dd, *J*=3.85, 7.27 Hz, 1 H) 4.52 - 4.62 (m, 2 H) 4.44 (br t, *J*=4.34 Hz, 1 H) 3.11 - 3.42 (m, 8 H) 2.57 - 2.72 (m, 4 H) 2.16 - 2.46 (m, 2 H) 1.94 - 2.12 (m, 2 H) 1.81 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.65 (br d, *J*=2.69 Hz, 4 H).

[1014] **화합물 138:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (120 mg, 270 μmol) 및 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (41 mg, 297 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (113 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.27 - 8.63 (m, 2 H) 7.31 (br d, J=7.21 Hz, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 2 H) 6.78 - 6.88 (m, 2 H) 6.47 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 4.45 - 4.48 (m, 1 H) 4.12 (t, J=5.20 Hz, 2 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.03 - 3.22 (m, 4 H) 2.81 - 2.92 (m, 2 H) 2.72 (br t, J=6.24 Hz, 2 H) 2.65 (br t, J=7.76 Hz, 2 H) 2.19 - 2.31 (m, 1 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 1.67 - 1.91 (m, 6 H).

[1015] **화합물 139:** ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (120 mg, 270 μmol) 및 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (120 mg, 270 μmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (54 mg, 297 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (113 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 591.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 - 8.61 (m, 2 H) 7.34 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 2 H) 6.80 - 6.88 (m, 2 H) 6.46 - 6.52 (m, 1 H) 4.45 (t, J=6.14 Hz, 1 H) 4.18 (t, J=5.04 Hz, 2 H) 3.32 - 3.45 (m, 2 H) 3.09 - 3.28 (m, 4 H) 2.91 - 3.08 (m, 2 H) 2.60 - 2.76 (m, 4 H) 2.28 (br d, J=3.95 Hz, 1 H) 2.15 (br d, J=4.82 Hz, 1 H) 1.72 - 1.93 (m, 6 H).

[1016] **반응식 19, 화합물 140:**



[1017]

[1018] 1 단계: ***tert-부틸 7-(4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르***

복실레이트: 0℃에서 MeOH (10 mL) 중의 2-아미노-N,N-디메틸아세트아미드 (2.01 g, 19.71 mmol)의 혼합물에 $NaBH_3CN$ (1.24 g, 19.71 mmol), AcOH (1.13 mL, 19.71 mmol), 및 이어서 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (3 g, 9.86 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 부은 다음 진공에서 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 남은 수성층을 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 391.0 $(M+H)^+$.

[1019] 2 단계: ***(S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** 0℃에서 DCE (15 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.68 g, 4.10 mmol) 및 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (1.14 g, 4.30 mmol)의 혼합물에 AcOH (352 μL, 6.15 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (1.30 g, 6.15 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 붓고, 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 640.5 $(M+H)^+$.

[1020] 3 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** (S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2.5 g, 3.91 mmol)를 EtOAc (40 mL) 중의 4 M HCl에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 540.4 $(M+H)^+$.

[1021] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 2:2:1 THF/MeOH/H_2O (37.5 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (2.11 g, 3.91 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (328 mg, 7.82 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl을 첨가하여 반응 혼합물을 pH = 6으로 조정하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 526.2 $(M+H)^+$.

[1022] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (50 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (2.06 g, 3.82 mmol)의 혼합물에 20 중량% $Pd(OH)_2/C$ (700 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 밤새 교반한 다음, 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 392.4 $(M+H)^+$.

[1023] 6 단계: ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (71 mg, 421 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 524.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.27 (br d, J=22 Hz, 2 H)7.29 (br d, J=6.97 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 4.47 - 4.78 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 3.50 (br d, J=15.04 Hz, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 2.52 - 2.97 (m, 11 H) 2.13 - 2.32 (m, 2 H) 1.47 - 1.98 (m, 6 H).

[1024] **화합물 141:** ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF(2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (70 mg, 383 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 538.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 에탄올-d_4) δ ppm 8.52 (br s, 2 H) 7.28 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 4.49 (t, J=5.87 Hz, 1 H) 3.55 - 3.73 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 2.85 - 3.00 (m, 5 H) 2.69 - 2.83 (m, 4 H) 2.52 - 2.67 (m, 2 H) 2.23 (dq, J=13.68, 6.77 Hz, 1 H) 2.04 - 2.13 (m, 1 H) 1.90 (q, J=5.93 Hz, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 2 H) 1.59 - 1.66 (m, 2 H).

[1025] **화합물 142:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) H_2O (0.5 mL) 중의 (2S)-2-아미노-4-[2,2-디플루오로에틸-[4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸] 아미노]부탄산 (200 mg, 486 μmol) 및 4-클로로-6-페닐-피리미딘 (111 mg, 583 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (204 mg, 2.43 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 525.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 (br s, 1 H) 7.81 (br s, 2 H) 7.41 - 7.50 (m, 3 H) 7.38 (br d, J=6.62 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.53 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.76 - 6.12 (m, 1 H) 4.66 (br s, 1 H) 3.33 - 3.47 (m, 2 H) 2.78 - 2.88 (m, 3 H) 2.56 - 2.78 (m, 7 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.09 (br s, 1 H) 1.75 - 1.96 (m, 4 H) 1.64 (q, J=6.39 Hz, 2 H).

[1026] **화합물 143:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.2 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (120 mg, 270 μmol) 및 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (50 mg, 324 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (113 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 563.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.15 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.27 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.79 - 6.91 (m, 1 H) 6.73 (br s, 2 H) 6.43 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.38 - 6.47 (m, 1 H) 4.11 (br s, 2 H) 3.36 (br s, 2 H) 3.27 (br s, 2 H) 2.92 - 3.14 (m, 3 H) 2.92 - 3.14 (m, 1 H) 2.87 (br s, 1 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 2.54 - 2.76 (m, 1 H) 2.54 - 2.76 (m, 1 H) 2.37 (br d, *J*=5.73 Hz, 1 H) 2.06 - 2.23 (m, 1 H) 1.69 - 1.92 (m, 6 H) 1.63 - 1.88 (m, 1 H).

[1027] **화합물 144:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.2 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (120 mg, 270 μmol) 및 5-브로모-2-클로로-피리미딘 (63 mg, 324 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (113 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 601.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.17 (s, 2 H) 7.30 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 2 H) 6.79 - 6.87 (m, 2 H) 6.47 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=6.06 Hz, 1 H) 4.14 (t, J=5.18 Hz, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 2 H) 3.00 - 3.25 (m, 4 H) 2.82 - 2.98 (m, 1 H) 2.91 (br s, 1 H) 2.58 - 2.75 (m, 4 H) 2.16 - 2.29 (m, 1 H) 2.00 - 2.15 (m, 1 H) 1.63 - 1.96 (m, 1 H) 1.63 - 1.96 (m, 5 H).

[1028] **화합물 145:** ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-***

((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산: THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (84 mg, 460 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 538.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 에탄올-d_4) δ ppm 8.02 (br d, J=5.29 Hz, 1 H) 7.37 (br d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.74 (br d, J=5.73 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.66 - 4.76 (m, 1 H) 3.67 (br d, J=15.88 Hz, 1 H) 3.47 (br d, J=15.21 Hz, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 2.93 - 3.05 (m, 4 H) 2.87 (s, 3 H) 2.67 - 2.83 (m, 6 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 2.03 - 2.27 (m, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 3 H) 1.50 - 1.82 (m, 2 H) 1.58 (br s, 1 H).

[1029] **화합물 146:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.6 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 486 μmol) 및 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (81 mg, 583 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (204 mg, 2.43 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 489.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.02 (s, 2 H) 7.47 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.54 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 5.72 - 6.07 (m, 1 H) 4.44 (t, *J*=5.84 Hz, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 2.63 - 2.85 (m, 9 H) 2.51 - 2.62 (m, 1 H) 1.98 - 2.18 (m, 2 H) 1.81 - 1.93 (m, 4 H) 1.69 - 1.79 (m, 1 H) 1.58 (q, *J*=6.62 Hz, 2 H) 0.86 - 0.97 (m, 2 H) 0.53 - 0.67 (m, 2 H).

[1030] **화합물 147:** ***(S)-4-(((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (3-플루오로옥세탄-3-일)메탄아민을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 523.3; $[M+H]^+$ 실측치 523.3.

[1031] **화합물 148:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1032] **화합물 149:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 트리플루오로아세테이트 (100mg, 217 μmol)의 혼합물에 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (33 mg, 239 μmol) 및 $NaHCO_3$ (55 mg, 651 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 450.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ ppm 8.58 (br s, 1 H) 8.47 (br s, 1 H) 7.36 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.42 (t, *J*=6.05 Hz, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 2.93 - 3.12 (m, 2 H) 2.80 - 2.92 (m, 2 H) 2.74 (t, *J*=6.24 Hz, 2 H) 2.64 (br dd, *J*=7.83, 5.75 Hz, 2 H) 2.21 - 2.32 (m, 1 H) 2.00 - 2.18 (m, 2 H) 1.84 - 1.93 (m, 2 H) 1.66 - 1.82 (m, 4 H) 0.56 - 0.70 (m, 4 H).

[1033] **화합물 150:** ***4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1034] **화합물 151:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1035] **화합물 152:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로-피리미딘 (42 mg, 239 μmol)의 혼합물에 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 트리플루오로아세테이트 (100 mg, 217 μmol) 및 $NaHCO_3$ (55 mg, 651 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하

여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 503.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수): δ ppm 8.39 (s, 2 H) 7.49 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.52 (br d, *J*=6.24 Hz, 1 H) 4.52 (dd, *J*=8.93, 4.89 Hz, 1 H) 3.23 - 3.53 (m, 6 H) 2.58 - 2.90 (m, 5 H) 2.40 - 2.54 (m, 1 H) 2.23 - 2.39 (m, 1 H) 1.57 - 1.96 (m, 6 H) 0.84 - 1.05 (m, 4 H).

[1036] **화합물 153:** ***2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1037] **화합물 154:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 트리플루오로아세테이트 (100 mg, 217 μmol)를 DMA (2 mL) 중에 용해시키고 여기에 DIPEA (189 μL, 1.09 mmol) 및 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (43 mg, 239 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 17시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 491.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수): δ ppm 8.34 (br s, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.35 (br s, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.56 (br s, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 4.53 - 4.68 (m, 1 H) 3.14 - 3.57 (m, 6 H) 2.20 - 2.85 (m, 7 H) 1.47 - 1.94 (m, 6 H) 0.79 - 1.02 (m, 4 H).

[1038] **화합물 155:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1039] **화합물 156:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 트리플루오로아세테이트 (100 mg, 217 μmol)의 혼합물에 5-시클로프로필-2-플루오로-피리미딘 (33 mg, 239 μmol) 및 $NaHCO_3$ (55 mg, 651 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 465.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수): δ ppm 8.36 (br s, 2 H) 7.50 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.54 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.63 (br t, *J*=6.66 Hz, 1 H) 3.26 - 3.51 (m, 6 H) 2.64 - 2.86 (m, 5 H) 2.48 (br s, 1 H) 2.33 (br s, 1 H) 1.63 - 1.96 (m, 7 H) 0.88 - 1.07 (m, 6 H) 0.62 - 0.75 (m, 2 H).

[1040] **화합물 157:** ***4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-2-일아미노)부탄산.***

[1041] **화합물 158:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 트리플루오로아세테이트 (100 mg, 217 μmol)를 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중에 용해시키고, 여기에 4-클로로-6-페닐피리미딘 (46 mg, 239 μmol) 및 $NaHCO_3$ (55 mg, 651 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 501.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_4): δ ppm 8.70 (s, 1 H) 7.76 (br d, *J*=7.50 Hz, 2 H) 7.57 - 7.71 (m, 3 H) 7.48 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 6.53 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.90 (br s, 1 H) 3.25 - 3.57 (m, 6 H) 2.26 - 2.87 (m, 7 H) 1.63 - 1.98 (m, 6 H) 0.99 (br s, 4 H).

[1042] **화합물 159:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 3:1 디옥산/H_2O (3 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (163, 324.41 μmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (90 mg, 649 μmol), 페닐보론산 (99 mg, 811 μmol) 및 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 32 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 501.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ ppm 8.85 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.55 - 7.71 (m, 6 H) 6.66 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 5.13 (br s, 1 H)

3.46 - 3.60 (m, 3 H) 3.33 - 3.45 (m, 3 H) 2.74 - 3.04 (m, 5 H) 2.66 (br s, 1 H) 2.48 (br s, 1 H) 1.70 - 2.06 (m, 6 H) 0.92 - 1.23 (m, 4 H).

[1043] **화합물 160:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1044] **화합물 161:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1045] **화합물 162:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (2S)-2-아미노-4-[시클로프로필-[4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸]아미노]부탄산 트리플루오로아세테이트 (100 mg, 217 μmol)의 용액에 DIPEA (189 μL, 1.09 mmol) 및 이어서 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (58 mg, 239 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 552.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ ppm 9.58 (br s, 1 H) 8.84 (br d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 8.62 (br s, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 7.81 - 7.87 (m, 1 H) 7.73 - 7.80 (m, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.36 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.93 (br s, 1 H) 3.12 - 3.29 (m, 3 H) 2.82 - 3.08 (m, 3 H) 2.46 - 2.66 (m, 5 H) 2.24 - 2.36 (m, 1 H) 2.06 (br s, 1 H) 1.75 (br dd, *J*=11.37, 5.50 Hz, 6 H) 0.43 - 0.87 (m, 4 H).

[1046] **화합물 163:** ***(S)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 트리플루오로아세테이트 (100mg, 217μmol)의 혼합물에 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (40 mg, 239 μmol) 및 $NaHCO_3$ (55 mg, 651 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 479.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ ppm 8.59 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.07 (br dd, *J*=8.25, 5.20 Hz, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.36 - 3.74 (m, 6 H) 2.48 - 3.05 (m, 7 H) 1.66 - 2.12 (m, 6 H) 0.94 - 1.31 (m, 4 H).

[1047] **화합물 164:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1048] **화합물 165:** ***2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1049] **화합물 166:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1050] **화합물 167:** ***2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1051] **화합물 168:** ***2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1052] **화합물 169:** ***2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1053] **화합물 170:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1054] **화합물 171:** ***2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1055] **화합물 172:** ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-***

메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산. THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 405 μmol) 및 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (75 mg, 445 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (170 mg, 2.02 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 503.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.38 - 8.68 (m, 2 H) 7.59 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 6.24 - 6.72 (m, 2 H) 5.02 - 5.17 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.84 (br s, 2 H) 3.56 - 3.73 (m, 2 H) 3.49 - 3.53 (m, 2 H) 3.38 - 3.47 (m, 2 H) 2.78 - 2.87 (m, 4 H) 2.48 - 2.74 (m, 2 H) 1.75 - 2.01 (m, 6 H).

[1056] **화합물 173:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.***

[1057] **화합물 174:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1058] **화합물 175:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1059] **화합물 176:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1060] **화합물 177:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1061] **화합물 178:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 540 μmol) 및 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (83 mg, 594 μmol)의 혼합물에 DIPEA (470 μL, 2.70 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 474.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.22 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.78 - 6.18 (m, 1 H) 4.62 (t, J=5.07 Hz, 1 H) 3.34 - 3.47 (m, 2 H) 2.54 - 2.92 (m, 1 H) 2.54 - 2.92 (m, 9 H) 2.10 - 2.27 (m, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 3 H) 1.79 (td, J=14.72, 6.50 Hz, 1 H) 1.46 - 1.68 (m, 2 H).

[1062] **화합물 179:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.***

[1063] **화합물 180:** ***4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1064] **화합물 181:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 247 μmol)의 혼합물에 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (42 mg, 247 μmol) 및 $NaHCO_3$ (104 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 529.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 8.22 (d, *J*=19.93 Hz, 2 H) 7.01 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.48 (br s, 1 H) 6.20 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 2.96 - 3.07 (m, 1 H) 2.55 - 2.67 (m, 5 H) 2.13 - 2.44 (m, 7 H) 1.81 - 2.07 (m, 2 H) 1.74 (q, *J*=5.81 Hz, 2 H) 1.51 (q, *J*=7.34 Hz, 2 H) 1.28 - 1.42 (m, 2 H). 참고: (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산은 화합물 140과 유사한 방식으로 제조되었다.

[1065] **화합물 182:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-***

1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산: THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (400 mg, 706 μmol) 및 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (99 mg, 706 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (59 mg, 706 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 500.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 - 8.78 (m, 2 H) 8.52 (br d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 7.04 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.48 (br s, 1 H) 6.23 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 3.24 (br s, 2 H) 3.01 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 2.54 - 2.69 (m, 5 H) 2.14 - 2.44 (m, 7 H) 1.90 - 2.00 (m, 1 H) 1.83 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 1.75 (q, *J*=5.84 Hz, 2 H) 1.51 (q, *J*=7.37 Hz, 2 H) 1.34 (br d, *J*=4.40 Hz, 2 H).

[1066] **화합물 183:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 247 μmol)의 혼합물에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (50 mg, 272 μmol) 및 $NaHCO_3$ (104 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 543.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.53 (br s, 2 H) 7.48 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.52 (dd, *J*=6.60, 5.26 Hz, 1 H) 3.38 - 3.53 (m, 2 H) 3.07 - 3.21 (m, 1 H) 2.41 - 2.80 (m, 12 H) 2.00 - 2.23 (m, 2 H) 1.87 - 1.98 (m, 2 H) 1.70 - 1.85 (m, 2 H) 1.58 (q, *J*=7.00 Hz, 2 H).

[1067] **화합물 184:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1068] **화합물 185:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 247 μmol)의 혼합물에 5-브로모-2-클로로피리미딘 (53 mg, 272 μmol) 및 $NaHCO_3$ (104 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 553.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 2 H) 7.71 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.42 (br s, 1 H) 6.22 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.27 - 4.37 (m, 1 H) 3.23 (br t, *J*=5.32 Hz, 2 H) 3.01 (br d, *J*=6.72 Hz, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 5 H) 2.14 - 2.47 (m, 7 H) 1.67 - 1.98 (m, 4 H) 1.51 (q, *J*=7.46 Hz, 2 H) 1.26 - 1.41 (m, 2 H).

[1069] **화합물 186:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 353 μmol)의 혼합물에 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (70 mg, 388 μmol) 및 DIPEA (308 μL, 1.77 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 541.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.51 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 7.76 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.99 (br s, 1 H) 6.49 - 6.57 (m, 2 H) 4.64 (br s, 1 H) 3.43 (br s, 2 H) 3.06 - 3.20 (m, 1 H) 2.57 - 2.82 (m, 10 H) 2.47 (br s, 2 H) 1.98 - 2.25 (m, 2 H) 1.72 - 1.94 (m, 4 H) 1.50 - 1.64 (m, 2 H).

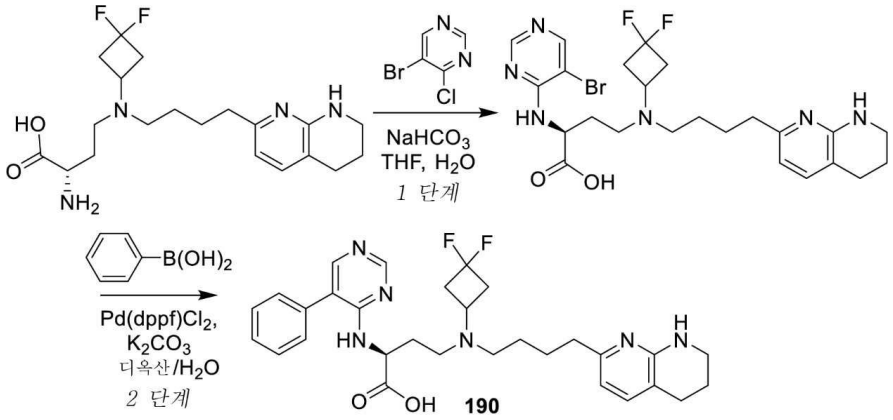
[1070] **화합물 187:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 247 μmol)의 혼합물에 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (50 mg, 272 μmol) 및 $NaHCO_3$ (104 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 543.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400

MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (br d, *J*=6.24 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.74 (br d, *J*=5.50 Hz, 1 H) 6.56 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.70 (br s, 1 H) 3.46 (br s, 2 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 2.55 - 2.84 (m, 10 H) 2.41 (br s, 2 H) 2.18 (br s, 1 H) 1.65 - 2.05 (m, 5 H) 1.47 - 1.62 (m, 2 H).

[1071] **화합물 188:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 247 μmol)의 혼합물에 1-시클로프로필-4-플루오로벤젠 (38 mg, 272 μmol) 및 $NaHCO_3$ (104 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 515.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.09 (s, 2 H) 7.45 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 6.54 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.42 (t, *J*=5.75 Hz, 1 H) 3.42 - 3.47 (m, 2 H) 3.09 - 3.19 (m, 1 H) 2.45 - 2.82 (m, 12 H) 2.00 - 2.17 (m, 2 H) 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.69 - 1.85 (m, 3 H) 1.52 - 1.62 (m, 2 H) 0.88 - 1.00 (m, 2 H) 0.57 - 0.67 (m, 2 H).

[1072] **화합물 189:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.***

[1073] **반응식 20, 화합물 190:**

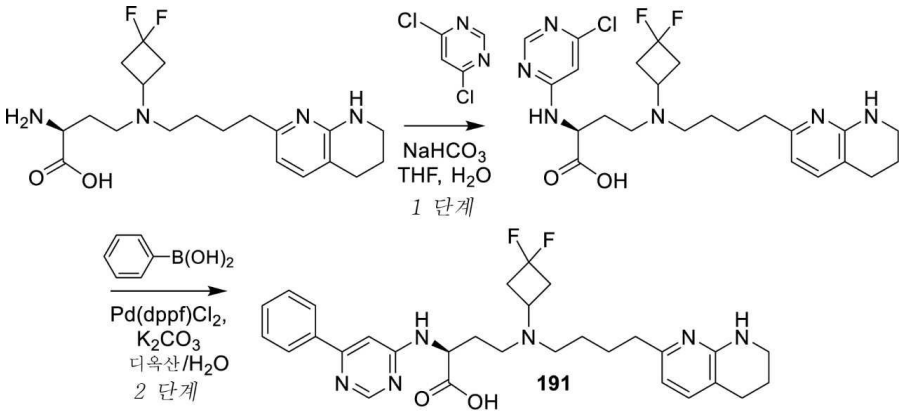


[1074]

[1075] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 247 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (53 mg, 272 μmol) 및 $NaHCO_3$ (104 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 553.0 $(M+H)^+$.

[1076] 2 단계: ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (136 mg, 246 μmol)의 혼합물에 페닐보론산 (45 mg, 369 μmol), K_2CO_3 (68 mg, 491 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (18 mg, 25 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.46 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.43 - 7.56 (m, 6 H) 6.53 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.64 (br t, *J*=4.95 Hz, 1 H) 3.39 - 3.48 (m, 2 H) 3.02 - 3.13 (m, 1 H) 2.47 - 2.81 (m, 10 H) 2.06 - 2.43 (m, 4 H) 1.92 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.64 (tq, *J*=14.24, 6.89 Hz, 2 H) 1.45 (q, *J*=7.12 Hz, 2 H).

[1077] **반응식 21, 화합물 191:**



[1078]

[1079] 1 단계: ***(S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 247 μmol)의 혼합물에 4,6-디클로로피리미딘 (41 mg, 272 μmol) 및 $NaHCO_3$ (104 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 509.0 $(M+H)^+$.

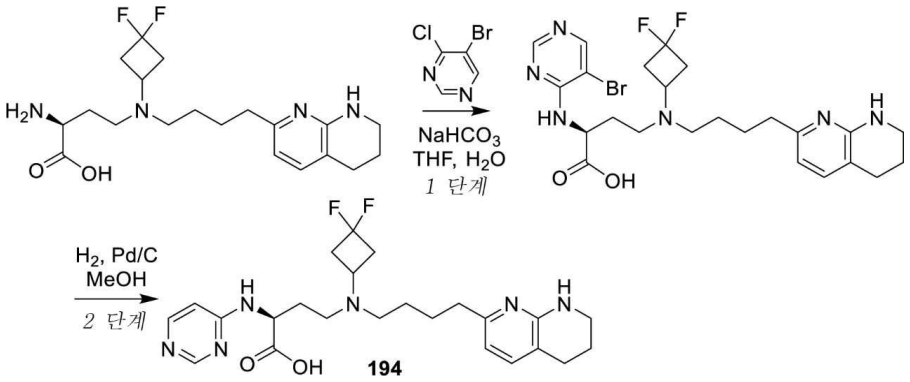
[1080] 2 단계: ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (125 mg, 246 μmol)의 혼합물에 페닐보론산 (45 mg, 368 μmol), K_2CO_3 (68 mg, 491 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (18 mg, 25 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.44 (d, *J*=0.73 Hz, 1 H) 7.88 (br s, 2 H) 7.42 - 7.52 (m, 4 H) 6.97 (br s, 1 H) 6.52 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.45 - 4.72 (m, 1 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.15 (br dd, *J*=3.30, 1.71 Hz, 1 H) 2.58 - 2.84 (m, 10 H) 2.34 - 2.53 (m, 2 H) 2.00 - 2.28 (m, 2 H) 1.72 - 1.94 (m, 4 H) 1.48 - 1.62 (m, 2 H).

[1081] **화합물 192:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 353 μmol)의 혼합물에 4-클로로-2-페닐피리미딘 (82 mg, 388 μmol) 및 DIPEA (308 μL, 1.77 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.09 - 8.28 (m, 3 H) 7.36 - 7.47 (m, 4 H) 6.49 (br d, *J*=7.21 Hz, 2 H) 4.78 (br s, 1 H) 3.29 (br d, *J*=5.26 Hz, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 2.57 - 2.84 (m, 10 H) 2.46 (br s, 2 H) 2.23 (br s, 1 H) 2.05 (br d, *J*=4.89 Hz, 1 H) 1.71 - 1.90 (m, 4 H) 1.51 - 1.66 (m, 2 H).

[1082] **화합물 193:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 353 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (54 mg, 388 μmol) 및 DIPEA (308 μL, 1.77 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 500.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.26 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.56 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.58 (t,

J=5.26 Hz, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 2 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 2.55 - 2.84 (m, 12 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 1.74 - 1.97 (m, 4 H) 1.59 (q, *J*=7.31 Hz, 2 H).

[1083] **반응식 22, 화합물 194:**



[1084]

[1085] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (300 mg, 530 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (113 mg, 583 μmol) 및 $NaHCO_3$ (222 mg, 2.65 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70 ℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 552.9 $(M+H)^+$.

[1086] 2 단계: ***(S)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (10 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로시클로부틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (293 mg, 529 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (200 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 3시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 475.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 1 H) 8.05 (br d, *J*=5.50 Hz, 1 H) 7.61 (br s, 1 H) 7.04 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.55 (br d, *J*=13.57 Hz, 2 H) 6.24 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.48 (br s, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.01 (br d, *J*=6.11 Hz, 1 H) 2.60 (br t, *J*=6.05 Hz, 4 H) 2.17 - 2.48 (m, 8 H) 1.93 (br dd, *J*=13.27, 4.95 Hz, 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 3 H) 1.52 (q, *J*=7.37 Hz, 2 H) 1.28 - 1.42 (m, 2 H).

[1087] **화합물 195:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (100 mg, 230 μmol) 및 2-클로로-5-메틸-피리미딘 (25 mg, 192 μmol)의 용액에 THF (192 μL, 384 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 14시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트 중간체를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 80 mg, 152 μmol을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 여기에 TFA (165 μL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 471.2 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.57 (br s, 2 H) 7.60 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.81 - 4.86 (m, 1 H) 3.86 (br s, 1 H) 3.41 - 3.59 (m, 4 H) 3.39 (s, 3 H) 3.33 - 3.38 (m, 1 H) 3.12 - 3.30 (m, 3 H) 2.76 - 2.86 (m, 4 H) 2.54 (br s, 1 H) 2.39 (br d, *J*=8.82 Hz, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 1.76 - 1.99 (m, 6 H) 1.22 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1088] **화합물 196:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (100 mg, 230.09 μmol) 및 3-브로모피리딘 (30 mg, 192 μmol)의 혼합물에 THF (192 μL, 384 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol)

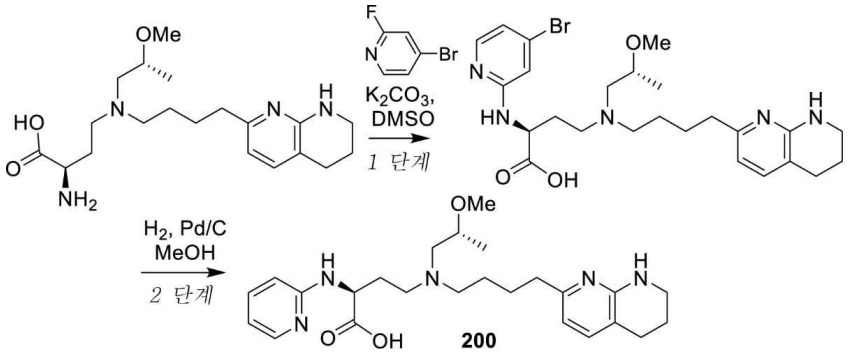
및 tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 14시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 512.3 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 80 mg, 156 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (200 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 456.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.93 (dd, *J*=11.03, 2.65 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=4.63 Hz, 1 H) 7.13 - 7.24 (m, 2 H) 7.03 (td, *J*=8.99, 1.43 Hz, 1 H) 6.42 (dd, *J*=7.39, 1.87 Hz, 1 H) 3.90 (t, *J*=5.84 Hz, 1 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.36 (br dd, *J*=11.03, 5.95 Hz, 3 H) 3.27 - 3.31 (m, 3 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 2.94 - 3.06 (m, 3 H) 2.69 (q, *J*=6.10 Hz, 2 H) 2.60 (br s, 2 H) 2.05 - 2.23 (m, 2 H) 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 1.67 - 1.79 (m, 4 H) 1.16 (dd, *J*=9.92, 5.95 Hz, 3 H).

[1089] **화합물 197:** ***4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1090] **화합물 198:** ***2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1091] **화합물 199:** ***4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1092] **반응식 23, 화합물 200:**

[1093] 

[1094] 1 단계: ***(S)-2-((4-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMSO (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (300 mg, 723 μmol) 및 4-브로모-2-플루오로피리딘 (140 mg, 795 μmol)의 용액에 K_2CO_3 (500 mg, 3.61 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 534.3 $(M+H)^+$.

[1095] 2 단계: ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산:*** MeOH (5 mL) 중의 (S)-2-((4-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 374 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (39 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 456.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.92 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.15 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.58 - 6.67 (m, 2 H) 6.37 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.19 (t, *J*=6.28 Hz, 1 H) 3.79 (ddd, *J*=9.65, 6.23, 3.09 Hz, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 3.28 (br d, *J*=5.29 Hz, 1 H) 3.08 - 3.23 (m, 3 H) 2.97 - 3.06 (m, 2 H) 2.70 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.55 (br t, *J*=6.84 Hz, 2 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 1.93 - 2.04 (m, 1 H) 1.87 (q, *J*=5.95 Hz, 2 H) 1.63 - 1.74 (m, 4 H) 1.21 (d, *J*=6.17 Hz, 3 H).

[1096] **화합물 201:** ***2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로***

-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1097] **화합물 202:** *2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1098] **화합물 203:** *2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1099] **화합물 204:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산:* t-AmOH (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (101 mg, 232 μmol) 및 4-클로로-2-메톡시피리미딘 (28 mg, 194 μmol)의 혼합물에 THF (194 μL, 388 μL) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 ((S)-tert-부틸 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 543.4 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 100 mg, 184 μmol을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, TFA (333 μL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 487.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (br s, 1 H) 7.47 - 7.62 (m, 1 H) 7.01 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.35 (br d, *J*=13.57 Hz, 1 H) 6.18 - 6.28 (m, 2 H) 4.31 (br s, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.23 (br s, 2 H) 3.19 (s, 4 H) 2.67 (br s, 1 H) 2.59 (br t, *J*=6.11 Hz, 4 H) 2.31 - 2.43 (m, 5 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 1.71 - 1.78 (m, 3 H) 1.54 (br dd, *J*=14.73, 7.40 Hz, 2 H) 1.41 (br d, *J*=7.21 Hz, 2 H) 1.03 (t, *J*=5.50 Hz, 3 H).

[1100] **화합물 205:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산:* t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (203 mg, 467 μmol), 2-클로로-6-메틸-피라진 (50 mg, 389 μmol)의 혼합물에 2.0 M NaO-*t*Bu (389 μL, 778 μmol) 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 527.3 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 260 mg, 494 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 471.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.80 - 4.87 (m, 1 H) 3.85 (br d, *J*=2.87 Hz, 1 H) 3.41 - 3.56 (m, 4 H) 3.39 (dd, *J*=2.65, 1.76 Hz, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 1 H) 3.13 - 3.30 (m, 3 H) 2.77 - 2.85 (m, 4 H) 2.54 - 2.58 (m, 3 H) 2.44 - 2.54 (m, 1 H) 2.29 - 2.42 (m, 1 H) 1.95 (q, *J*=5.84 Hz, 2 H) 1.81 (br d, *J*=4.63 Hz, 4 H) 1.23 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1101] **화합물 206:** *2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1102] **화합물 207:** *4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*

[1103] **화합물 208:** *2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1104] **화합물 209:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:* t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (149 mg, 344 μmol) 및 4-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (48 mg, 286.40 μmol)의 혼합물에 THF (286 μL, 572 μmol)

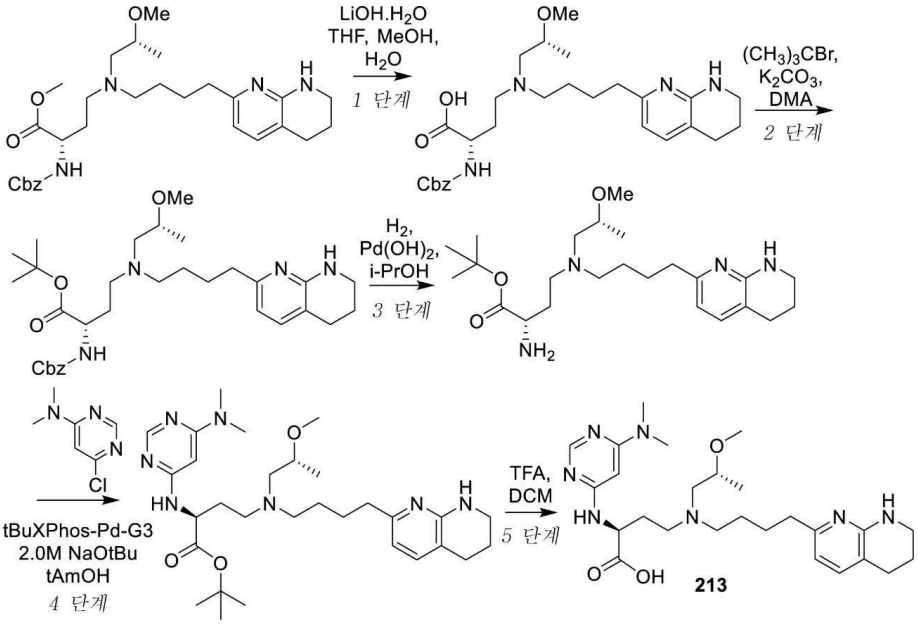
중의 2.0 M *t*-BuONa 및 tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 566.5 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 80 mg, 141 μmol을 DCM (1 mL) 및 TFA (400 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 키랄 SFC로 정제하여 표제 화합물을 함유하는 제1 분획을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 510.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.18 (s, 1 H) 7.19 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.08 (d, *J*=3.53 Hz, 1 H) 6.59 (d, *J*=3.53 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.61 (t, *J*=6.17 Hz, 1 H) 3.76 (s, 4 H) 3.34 - 3.40 (m, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 2.99 - 3.19 (m, 4 H) 2.69 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.58 (br s, 2 H) 2.32 - 2.43 (m, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 1.86 (dt, *J*=11.52, 6.04 Hz, 2 H) 1.74 (br s, 4 H) 1.16 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1105] **화합물 210:** ***(R)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (153 mg, 352 μmol) 및 4-tert-부틸-6-클로로-피리미딘 (50 mg, 293 μmol)의 혼합물에 THF (293 μL, 586 mmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 569.6 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 75 mg, 132 μmol을 DCM (1 mL) 및 TFA (400 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 키랄 SFC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.35 (s, 1 H) 7.20 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.41 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.42 (br s, 1 H) 3.70 (br s, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.25 (br s, 1 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 2.92 - 3.10 (m, 4 H) 2.70 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.59 (br t, *J*=6.95 Hz, 2 H) 2.24 (dq, *J*=14.22, 7.09 Hz, 1 H) 2.06 (br dd, *J*=14.22, 5.62 Hz, 1 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.26 (s, 9 H) 1.16 (d, *J*=6.17 Hz, 3 H).

[1106] **화합물 211:** ***2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1107] **화합물 212:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1108] **반응식 24, 화합물 213:**



[1109]

[1110] 1 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 1:1:1 H_2O/THF/MeOH (9 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (1 g, 1.90 mmol)의 혼합물에 LiOH.H_2O (159 mg, 3.80 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, AcOH를 첨가하여 pH = 6으로 조정하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.5 $(M+H)^+$.

[1111] 2 단계: ***(S)-tert-부틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** DMA (4 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 아세테이트 (300 mg, 524 μmol)의 용액에 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (119 mg, 524 μmol), K_2CO_3 (1.88 g, 13.62 mmol), 2-브로모-2-메틸프로판 (2.92 mL, 25.14 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 55℃에서 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 H_2O로 희석한 다음 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 569.3 $(M+H)^+$.

[1112] 3 단계: ***tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** *i*-PrOH (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (107 mg, 188 μmol)의 용액에 20 중량% $Pd(OH)_2$/C (26 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 435.5 $(M+H)^+$.

[1113] 4 단계: ***(S)-tert-부틸 2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (152 mg, 349 μmol) 및 6-클로로-N,N-디메틸-피리미딘-4-아민 (46 mg, 291 μmol)의 혼합물에 THF (291 μL, 582 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정

제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 556.6 $(M+H)^+$.

[1114] 5 단계: ***(S)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (80 mg, 144 μmol)를 DCM (1 mL) 및 TFA (200 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 키랄 SFC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 500.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.00 (s, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 4.22 (br t, *J*=5.18 Hz, 1 H) 3.74 (ddd, *J*=9.37, 6.17, 3.42 Hz, 1 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 3.16 - 3.29 (m, 2 H) 3.04 - 3.14 (m, 3 H) 3.02 (s, 6 H) 2.96 - 3.01 (m, 1 H) 2.70 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.60 (br t, *J*=6.73 Hz, 2 H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 2.03 (br dd, *J*=14.66, 5.84 Hz, 1 H) 1.87 (q, *J*=5.95 Hz, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.17 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1115] **화합물 214:** ***2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1116] **화합물 215:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (203 mg, 467 μmol), 2-클로로퀴녹살린 (64 mg, 389 μmol)의 혼합물에 THF (389 μL, 778 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 (S)-이소프로필 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 563.3 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 300 mg, 533 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.60 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 507.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.33 (d, *J*=9.70 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.16 Hz, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.15 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.36 (t, *J*=6.84 Hz, 1 H) 4.56 (t, *J*=5.73 Hz, 1 H) 3.69 - 3.84 (m, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H) 3.32 - 3.35 (m, 3 H) 3.02 - 3.30 (m, 5 H) 2.93 - 3.02 (m, 2 H) 2.65 (q, *J*=6.25 Hz, 2 H) 2.55 (br d, *J*=5.29 Hz, 2 H) 2.27 - 2.44 (m, 1 H) 2.18 (td, *J*=9.76, 5.18 Hz, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 1.71 (br d, *J*=5.73 Hz, 4 H) 1.16 (dd, *J*=15.10, 6.06 Hz, 3 H).

[1117] **화합물 216:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)부탄산.***

[1118] **화합물 217:** ***4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1119] **화합물 218:** ***4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1120] **화합물 219:** ***4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1121] **화합물 220:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (203 mg, 467 μmol), 4-클로로-6-메틸-2-(4-피리딜)피리미딘 (80 mg, 389 μmol)의 혼합물에 2.0 M NaO-*t*Bu (389 μL, 778 μmol) 및 이어서 [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐;ditert-부틸-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 (31 mg, 39 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 604.3 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 270 mg, 447 μmol

을 DCM (2 mL), 및 TFA (1.4) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.61 (br s, 2 H) 8.27 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H) 7.52 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 4.64 (br s, 1 H) 3.88 (br s, 1 H) 3.71 (br t, *J*=10.03 Hz, 1 H) 3.60 (br s, 1 H) 3.37 - 3.51 (m, 4 H) 3.35 (s, 3 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 2.72 - 2.83 (m, 4 H) 2.61 (br s, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.21 (br d, *J*=11.69 Hz, 1 H) 1.75 - 2.07 (m, 6 H) 1.24 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1122] **화합물 221:** ***4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.***

[1123] **화합물 222:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (199 mg, 457 μmol) 및 2-클로로-6-(4-피리딜)피라진 (73 mg, 381 μmol)의 혼합물에 THF (381 μL, 762 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (30 mg, 38 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 590.5 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 270 mg, 458 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.4 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 534.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.96 (d, *J*=5.87 Hz, 2 H) 8.70 - 8.82 (m, 3 H) 8.33 - 8.37 (m, 1 H) 7.60 (d, *J*=6.72 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.80 - 4.86 (m, 1 H) 3.85 (br d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 3.44 - 3.58 (m, 4 H) 3.32 - 3.44 (m, 5 H) 3.27 (br d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 2.75 - 2.86 (m, 4 H) 2.47 - 2.62 (m, 1 H) 2.31 - 2.46 (m, 1 H) 1.95 (dt, *J*=11.68, 6.02 Hz, 2 H) 1.74 - 1.90 (m, 4 H) 1.21 (d, *J*=5.99 Hz, 3 H).

[1124] **화합물 223:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.***

[1125] **화합물 224:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (200 mg, 460 μmol) 및 2-클로로-6-페닐-피라진 (73 mg, 383 μmol)의 혼합물에 2.0 M NaO-*t*Bu (382 μL, 764 μmol) 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (30 mg, 38 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 589.5 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 280 mg, 476 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.1 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.21 (s, 1 H) 7.97 - 8.04 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.23 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.43 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.54 (dd, *J*=7.17, 4.74 Hz, 1 H) 3.69 - 3.79 (m, 1 H) 3.32 - 3.48 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.23 - 3.29 (m, 2 H) 2.98 - 3.15 (m, 4 H) 2.56 - 2.70 (m, 4 H) 2.30 - 2.42 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 1.70 - 1.86 (m, 6 H) 1.13 (d, *J*=6.17 Hz, 3 H).

[1126] **화합물 225:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)부탄산.***

[1127] **화합물 226:** ***(S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

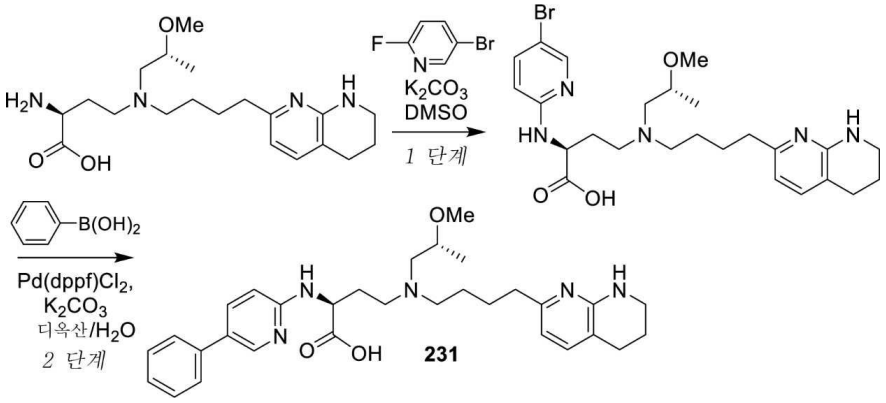
[1128] **화합물 227:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄산.***

[1129] **화합물 228:** ***(S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 345 μmol) 및 2-클로로벤조[d]티아졸 (49 mg, 288 μmol)의 혼합물에 THF (288 μL, 576 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 568.5 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 100 mg, 176 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (200 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 512.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.86 (d, *J*=7.95 Hz, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 7.59 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.86 - 4.88 (m, 1 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 3.60 (br d, *J*=17.12 Hz, 1 H) 3.49 - 3.52 (m, 2 H) 3.48 (br s, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 3.35 (br s, 2 H) 3.23 (br d, *J*=6.97 Hz, 2 H) 2.77 - 2.85 (m, 4 H) 2.55 - 2.67 (m, 1 H) 2.48 (br s, 1 H) 1.76 - 1.98 (m, 6 H) 1.23 (d, *J*=5.87 Hz, 3 H).

[1130] **화합물 229:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산.*** THF (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 264 μmol) 및 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (49 mg, 291 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (111 mg, 1.32 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 511.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.60 (br d, *J*=11.49 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.54 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.81 - 3.95 (m, 1 H) 3.57 (br s, 1 H) 3.49 - 3.53 (m, 2 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.15 - 3.30 (m, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 4 H) 2.47 - 2.72 (m, 2 H) 1.76 - 1.99 (m, 6 H) 1.23 (d, *J*=5.75 Hz, 3 H).

[1131] **화합물 230:** ***(S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (199 mg, 458 μmol) 및 6-클로로-9H-퓨린 (59 mg, 382 μmol)의 혼합물에 THF (382 μL, 764 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (30 mg, 38 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 553.5 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 270 mg, 489 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (512 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 497.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.26 (d, *J*=2.08 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J*=3.06 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.63 (br s, 1 H) 3.67 - 3.87 (m, 1 H) 3.35 - 3.39 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.18 - 3.29 (m, 2 H) 2.99 - 3.18 (m, 4 H) 2.69 (q, *J*=5.62 Hz, 2 H) 2.57 (br s, 2 H) 2.28 - 2.49 (m, 1 H) 2.14 - 2.26 (m, 1 H) 1.80 - 1.91 (m, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.18 (dd, *J*=15.47, 6.05 Hz, 3 H).

[1132] 반응식 25, 화합물 231:



[1133]

[1134] 1 단계: *(S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:* DMSO (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (300 mg, 723 μmol) 및 5-브로모-2-플루오로피리딘 (140 mg, 795 μmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (500 mg, 3.61 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 534.3 $(M+H)^+$.

[1135] 2 단계: *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.* 디옥산 (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 187 μmol) 및 페닐보론산 (46 mg, 374 μmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (129 mg, 936 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (15 mg, 19 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 532.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.37 (dd, *J*=9.37, 2.09 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.40 (br d, *J*=9.26 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.80 - 4.85 (m, 1 H) 3.89 (br s, 1 H) 3.58 (br s, 1 H) 3.43 - 3.54 (m, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.35 (br s, 2 H) 3.17 - 3.30 (m, 2 H) 2.82 (br d, *J*=5.73 Hz, 4 H) 2.53 - 2.66 (m, 1 H) 2.37 - 2.50 (m, 1 H) 1.78 - 1.98 (m, 6 H) 1.24 (d, *J*=6.17 Hz, 3 H).

[1136] 화합물 232: *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1137] 화합물 233: *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산:* THF (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (104 mg, 240 μmol) 및 3-브로모-1-메틸-1H-인다졸 (42 mg, 200 μmol)의 혼합물에 THF (200 μL, 400 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (16 mg, 20 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 509.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H) 6.99 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.91 (td, *J*=7.21, 1.10 Hz, 1 H) 6.30 (br d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 6.20 (dd, *J*=7.27, 5.32 Hz, 1 H) 4.13 (q, *J*=6.28 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.43 (br d, *J*=6.11 Hz, 1 H) 3.20 - 3.23 (m, 2 H) 3.17 (d, *J*=9.78 Hz, 3 H) 2.73 - 2.87 (m, 1 H) 2.53 - 2.73 (m, 5 H) 2.31 - 2.46 (m, 4 H) 1.83 - 2.02 (m, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.36 - 1.62 (m, 4 H) 1.03 (t, *J*=6.60 Hz, 3 H).

[1138] 화합물 234: *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)부탄산.*

[1139] 화합물 235: *2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트*

라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1140] **화합물 236:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 223 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (94 mg, 1.11 mmol) 및 이어서 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (37 mg, 267 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 516.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.63 (s, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.75 - 4.82 (m, 1 H) 3.66 - 3.84 (m, 4 H) 3.32 - 3.55 (m, 6 H) 3.13 (s, 3 H) 2.75 - 2.85 (m, 4 H) 2.30 - 2.55 (m, 2 H) 1.96 (q, *J*=5.84 Hz, 2 H) 1.83 (br s, 4 H).

[1141] **화합물 237:** ***4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1142] **화합물 238:** ***2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1143] **화합물 239:** ***2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1144] **화합물 240:** ***2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1145] **화합물 241:** ***4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1146] **화합물 242:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1147] **화합물 243:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 223 μmol)의 혼합물에 DIPEA (194 μL, 1.11 mmol) 및 이어서 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (35 mg, 251 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 516.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.30 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 1 H) 3.65 - 3.83 (m, 4 H) 3.32 - 3.54 (m, 6 H) 3.12 (s, 3 H) 2.76 - 2.86 (m, 4 H) 2.51 - 2.61 (m, 1 H) 2.34 - 2.44 (m, 1 H) 1.92 - 2.00 (m, 2 H) 1.82 (br d, *J*=6.17 Hz, 4 H).

[1148] **화합물 244:** ***4-((2-(메틸설포닐)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.***

[1149] **화합물 245:** ***4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1150] **화합물 246:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (130 mg, 321 μmol)의 혼합물에 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (49 mg, 353 μmol) 및 $NaHCO_3$ (135 mg, 1.61 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 488.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.59 (s, 2 H) 7.47 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 5.86 - 6.21 (m, 1 H) 4.58 (dd, *J*=5.38, 8.07 Hz, 1 H) 3.13

- 3.46 (m, 8 H) 2.56 - 2.80 (m, 4 H) 2.18 - 2.44 (m, 4 H) 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 1.57 - 1.75 (m, 4 H).

[1151] **화합물 247:** ***4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1152] **화합물 248:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (130 mg, 321 μmol)의 혼합물에 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (55 mg, 353 μmol) 및 $NaHCO_3$ (135 mg, 1.61 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 503.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.21 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.37 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.78 - 6.17 (m, 1 H) 4.86 (br s, 1 H) 3.42 (br s, 2 H) 2.63 - 3.09 (m, 10 H) 2.26 - 2.42 (m, 1 H) 1.97 - 2.20 (m, 3 H) 1.57 - 1.96 (m, 6 H).

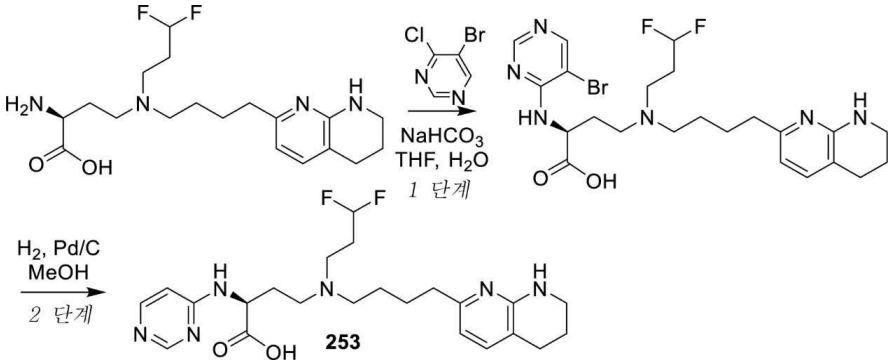
[1153] **화합물 249:** ***2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1154] **화합물 250:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (130 mg, 321 μmol)의 혼합물에 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (64 mg, 353 μmol) 및 DIPEA (280 μL, 1.61 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 529.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.52 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 8.30 (br s, 1 H) 7.77 (d, *J*=1.10 Hz, 1 H) 7.32 (br d, *J*=6.60 Hz, 1 H) 6.96 (br s, 1 H) 6.47 - 6.58 (m, 2 H) 5.83 - 6.16 (m, 1 H) 4.39 - 4.62 (m, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 2.65 - 2.96 (m, 10 H) 2.03 - 2.26 (m, 4 H) 1.84 (br d, *J*=17.12 Hz, 4 H) 1.63 - 1.74 (m, 2 H).

[1155] **화합물 251:** ***4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1156] **화합물 252:** ***2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1157] **반응식 26, 화합물 253:**



[1158]

[1159] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 용액에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (73 mg, 378 μmol) 및 $NaHCO_3$ (144 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃로 17시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 추가 정제없이 사용하였

다. LCMS (ESI+): m/z = 540.9 $(M+H)^+$.

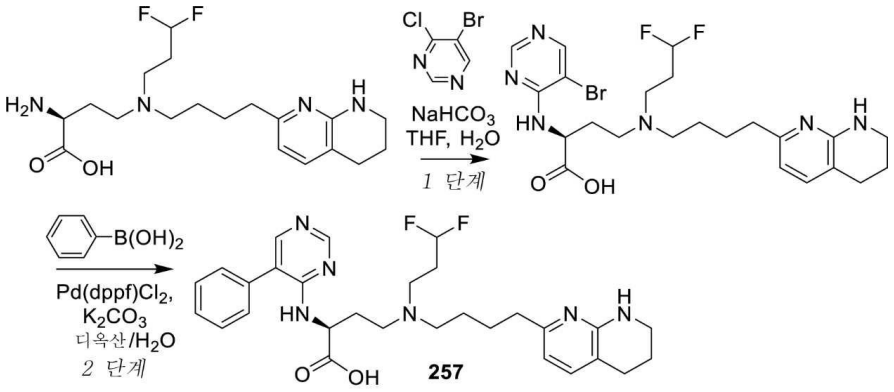
[1160] 2 단계: ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (10 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (186 mg, 344 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (100 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 463.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.35 (s, 1 H) 8.00 (br s, 1H) 7.35 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.57 (br d, *J*=4.52 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.80 - 6.13 (m, 1 H) 4.54 (br s, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 2 H) 2.58 - 3.01 (m, 10 H) 1.61 - 2.26 (m, 10 H).

[1161] **화합물 254:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (130 mg, 321 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (49 mg, 353 μmol) 및 DIPEA (280 μL, 1.61 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 488.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.52 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.8 1- 6.16 (m, 1 H) 4.57 (t, *J*=5.38 Hz, 1 H) 3.39 - 3.47 (m, 1 H) 3.39 - 3.47 (m, 1 H) 2.90 - 3.02 (m, 2 H) 2.64 - 2.82 (m, 8 H) 2.08 - 2.30 (m, 4 H) 1.74 - 1.94 (m, 4 H) 1.59 - 1.69 (m, 2 H).

[1162] **화합물 255:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (130 mg, 321 μmol)의 혼합물에 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (66 mg, 353 μmol) 및 $NaHCO_3$ (134.93 mg, 1.61 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 517.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.21 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 5.73 - 6.17 (m, 1 H) 4.76 - 4.87 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.43 (br t, *J*=5.07 Hz, 2 H) 2.59 - 3.07 (m, 10 H) 2.26-2.45 (m, 1 H) 1.61 - 2.19 (m, 9 H).

[1163] **화합물 256:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (130 mg, 321 μmol)의 혼합물에 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (95 mg, 353 μmol) 및 DIPEA (280 μL, 1.61 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 590.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.55 (dd, *J*=0.67, 2.02 Hz, 1 H) 8.81 (td, *J*=1.91, 8.04 Hz, 1 H) 8.61 (dd, *J*=1.71, 4.89 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.76 - 7.92 (m, 2 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 7.27 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.77 - 6.14 (m, 1 H) 5.00 (t, *J*=6.11 Hz, 1 H) 3.24 (t, *J*=5.62 Hz, 2 H) 2.60 - 3.09 (m, 10 H) 2.23 - 2.51 (m, 2 H) 2.00 - 2.17 (m, 2 H) 1.74 - 1.90 (m, 4 H) 1.55 - 1.72 (m, 2 H).

[1164] **반응식 27, 화합물 257:**



[1165]

[1166] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (73 mg, 378 μmol) 및 $NaHCO_3$ (144 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 17시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 541.0 $(M+H)^+$.

[1167] 2 단계: ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (186 mg, 344 μmol)의 혼합물에 페닐보론산 (63 mg, 515 μmol), K_2CO_3 (95 mg, 687 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 34 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 539.9 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.32 - 7.57 (m, 6 H) 6.48 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.79 - 6.12 (m, 1 H) 4.61 (t, *J*=5.26 Hz, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 2.53 - 2.98 (m, 10 H) 1.85 - 2.25 (m, 6 H) 1.45 - 1.71 (m, 4 H).

[1168] **화합물 258:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (130 mg, 321 μmol)의 혼합물에 4-클로로-6-페닐피리미딘 (67 mg, 353 μmol) 및 $NaHCO_3$ (135 mg, 1.61 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 17시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 키랄 SFC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 539.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 7.95 (s, 1H) 7.32 - 7.57 (m, 6 H) 6.48 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.79 - 6.12 (m, 1 H) 4.61 (t, *J*=5.26 Hz, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 2.53 - 2.98 (m, 10 H) 1.85 - 2.25 (m, 6 H) 1.45 - 1.71 (m, 4 H).

[1169] **화합물 259:** ***(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1170] **화합물 260:** ***4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1171] **화합물 261:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 혼합물에 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (53 mg, 378 μmol) 및 $NaHCO_3$ (144 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에

서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 470.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.50 - 8.65 (m, 2 H) 7.28 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.47 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.58 (t, *J*=5.62 Hz, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 2 H) 3.38 - 3.45 (m, 2 H) 2.90 - 3.23 (m, 6 H) 2.73 (t, *J*=6.24 Hz, 2 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 1.98 - 2.31 (m, 4 H) 1.88 - 1.94 (m, 2 H) 1.66 - 1.83 (m, 4 H).

[1172] **화합물 262:** ***4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1173] **화합물 263:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 259 μmol)의 혼합물에 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (44 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.30 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 485.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 (br s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.23 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.43 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.78 (br s, 1 H) 4.40 - 4.64 (m, 2 H) 3.39 (br s, 2 H) 2.88 - 3.29 (m, 6 H) 2.61 - 2.75 (m, 4 H) 2.29 - 2.43 (m, 1 H) 2.18 (td, *J*=5.00, 14.95 Hz, 1 H) 1.95 - 2.11 (m, 2 H) 1.68 - 1.92 (m, 6 H).

[1174] **화합물 264:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 용액에 5-브로모-2-클로로-피리미딘 (73 mg, 378 μmol) 및 $NaHCO_3$ (144 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 523.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.38 (d, *J*=2.20 Hz, 2 H) 7.45 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.48 (dd, *J*=4.59, 7.27 Hz, 1 H) 4.42 - 4.63 (m, 3 H) 3.26 - 3.40 (m, 6 H) 3.16 (br d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.69 (br t, *J*=6.11 Hz, 2 H) 2.62 (br d, *J*=4.28 Hz, 2 H) 2.38 (qd, *J*=5.43, 18.94 Hz, 1 H) 2.17 - 2.28 (m, 1 H) 1.98 - 2.13 (m, 2 H) 1.82 (q, *J*=5.93 Hz, 2 H) 1.65 (br d, *J*=3.30 Hz, 4 H).

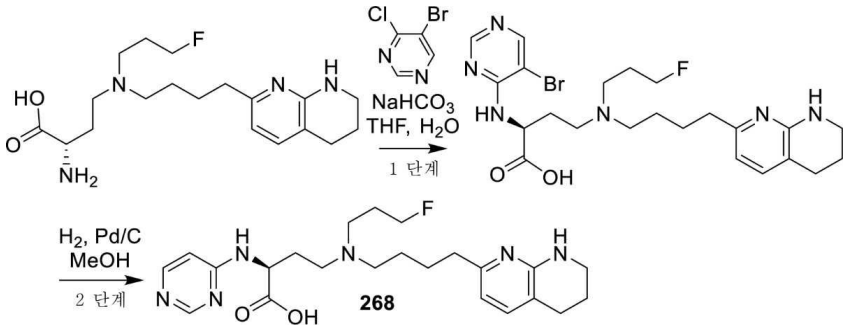
[1175] **화합물 265:** ***2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1176] **화합물 266:** ***(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 368 μmol)의 용액에 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (74 mg, 405 μmol) 및 $NaHCO_3$ (155 mg, 1.84 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.22 (br d, *J*=5.75 Hz, 1 H) 7.49 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=6.24 Hz, 1 H) 6.52 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.91 - 6.26 (m, 1 H) 4.72 (br s, 1 H) 3.14 - 3.50 (m, 8 H) 2.61 - 2.78 (m, 4 H) 2.21 - 2.52 (m, 4 H) 1.82 - 1.94 (m, 2 H) 1.69 (br s, 4 H).

[1177] **화합물 267:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 368 μmol)의 혼합물에 1-시클로프로필-4-플루오로벤젠 (56 mg, 405 μmol) 및 $NaHCO_3$ (155 mg, 1.84 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 485.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.32 (s, 2 H) 7.45 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.54 - 4.64 (m, 2 H) 4.45 (t, *J*=5.44 Hz, 1 H) 3.13 - 3.40 (m, 8 H) 2.60 - 2.72 (m, 4 H) 1.97 - 2.44 (m, 4 H) 1.78 - 1.86 (m, 3 H)

1.66 (br d, *J*=3.67 Hz, 4 H) 0.90 - 1.00 (m, 2 H) 0.57 - 0.68 (m, 2 H).

[1178] **반응식 28, 화합물 268:**



[1179]

[1180] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 용액에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (73 mg, 378 μmol) 및 $NaHCO_3$ (144 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 17시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 523.2 $(M+H)^+$.

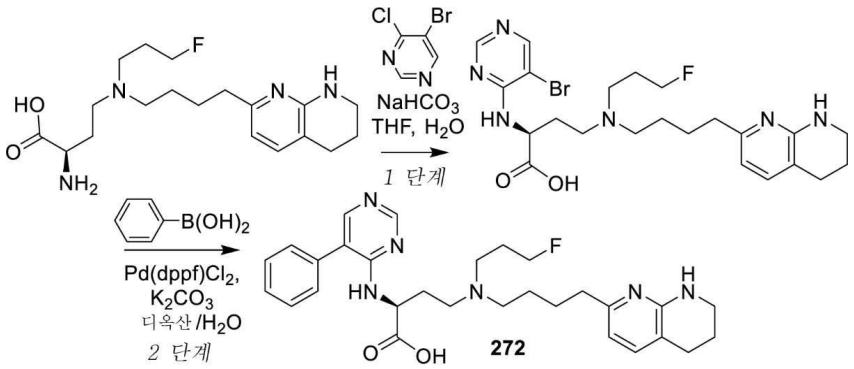
[1181] 2 단계: ***(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (10 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (170 mg, 325 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (200 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 445.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.02 (br d, *J*=5.26 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.61 (br d, *J*=5.87 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.54-4.63 (m, 1 H) 4.33 - 4.51 (m, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 2.89 - 3.27 (m, 6 H) 2.72 (t, *J*=6.30 Hz, 2 H) 2.57 - 2.66 (m, 2 H) 1.96 - 2.29 (m, 4 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 1.68 - 1.81 (m, 4 H).

[1182] **화합물 269:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (53 mg, 378 μmol) 및 DIPEA (299 μL, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 470.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.26 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.59 (t, *J*=5.69 Hz, 1 H) 4.44 - 4.49 (m, 2 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 2.83 - 3.23 (m, 6 H) 2.72 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 1.98 - 2.31 (m, 4 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 1.65 - 1.82 (m, 4 H).

[1183] **화합물 270:** ***(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 259 μmol)의 용액에 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (53 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.30 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 499.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.27 (s, 1 H) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 7.24 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.44 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.78 (br s, 1 H) 4.41 - 4.62 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.39 (br s, 2 H) 2.84 - 3.29 (m, 6 H) 2.58 - 2.78 (m, 4 H) 2.26 - 2.44 (m, 1 H) 1.95 - 2.22 (m, 3 H) 1.65 - 1.93 (m, 6 H).

[1184] **화합물 271:** ***4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.***

[1185] **반응식 29, 화합물 272:**

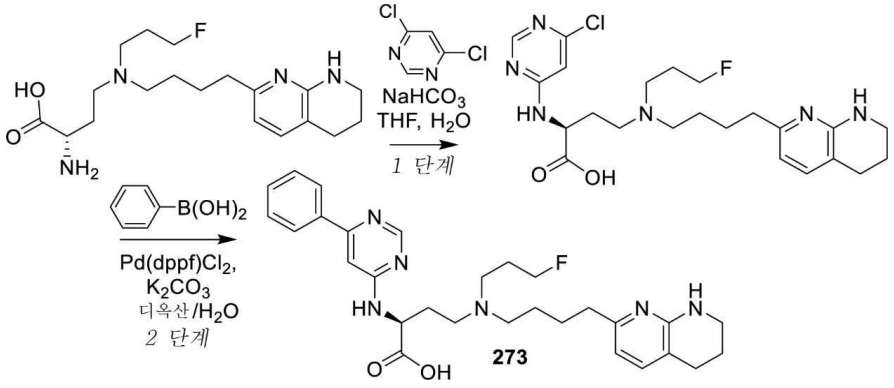


[1186]

[1187] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (73 mg, 378 μmol) 및 $NaHCO_3$ (144 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 17시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 523.2$(M+H)^+$.

[1188] 2 단계: ***(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (170 mg, 325 μmol)의 혼합물에 페닐보론산 (59 mg, 487 μmol), K_2CO_3 (90 mg, 650 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 32 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 521.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 3 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 6.42 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.56 (t, *J*=5.62 Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 2 H) 3.37 (dd, *J*=4.83, 6.42 Hz, 2 H) 2.84 - 3.25 (m, 6 H) 2.70 (t, *J*=6.24 Hz, 2 H) 2.57 (br t, *J*=6.72 Hz, 2 H) 2.19 (q, *J*=5.75 Hz, 2 H) 1.83 - 2.09 (m, 4 H) 1.58 - 1.77 (m, 4 H).

[1189] **반응식 30, 화합물 273:**



[1190]

[1191] ***(S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 용액에 4,6-디클로로피리미딘 (56 mg, 378 μmol) 및 $NaHCO_3$ (144 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 17시간 동안 교반한 다

음 실온으로 냉각시킨 후 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 479.3 $(M+H)^+$.

[1192] ***(S)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (164 mg, 342 μmol)의 혼합물에 페닐보론산 (63 mg, 514 μmol), K_2CO_3 (95 mg, 685 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 34 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 539.9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.32 - 7.57 (m, 6 H) 6.48 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.79 - 6.12 (m, 1 H) 4.61 (t, *J*=5.26 Hz, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 2.53 - 2.98 (m, 10 H) 1.85 - 2.25 (m, 6 H) 1.45 - 1.71 (m, 4 H).

[1193] **화합물 274:** ***4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1194] **화합물 275:** ***2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1195] **화합물 276:** ***4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1196] **화합물 277:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산.***

[1197] **화합물 278:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (200 mg, 462 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (116 mg, 1.39 mmol) 및 이어서 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (79 mg, 508 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 515.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.93 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 5.15 - 5.33 (m, 2 H) 3.72 (d, *J*=3.53 Hz, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 2 H) 3.55 - 3.63 (m, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 3 H) 3.40 (s, 5 H) 2.77 - 2.84 (m, 4 H) 2.49 - 2.69 (m, 2 H) 1.79 - 1.98 (m, 6 H).

[1198] **화합물 279:** ***2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1199] **화합물 280:** ***2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1200] **화합물 281:** ***4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1201] **화합물 282:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 252 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (106 mg, 1.26 mmol) 및 이어서 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (38 mg, 277 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 515.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.03 (s, 2 H) 7.35 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.48 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.75 - 4.81 (m, 1 H) 4.35 (t, *J*=5.95 Hz, 1

H) 3.57 (d, *J*=4.19 Hz, 1 H) 3.49 - 3.53 (m, 1 H) 3.37 (dt, *J*=8.65, 5.82 Hz, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 2.81 - 2.95 (m, 4 H) 2.76 - 2.80 (m, 1 H) 2.72 (br t, *J*=6.28 Hz, 3 H) 2.66 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 2.02 - 2.20 (m, 2 H) 1.80 - 1.91 (m, 3 H) 1.69 - 1.79 (m, 2 H) 1.57 - 1.68 (m, 2 H) 0.91 (br dd, *J*=8.38, 1.54 Hz, 2 H) 0.55 - 0.62 (m, 2 H).

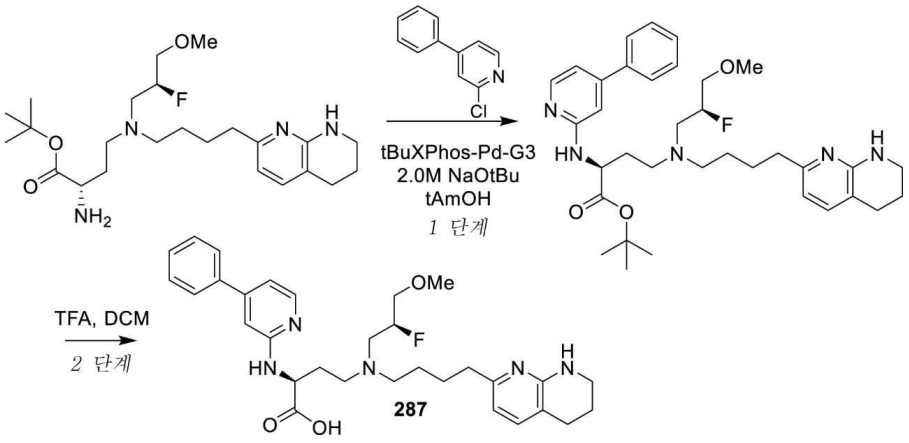
[1202] **화합물 283:** ***4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.***

[1203] **화합물 284:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (200 mg, 462 μmol)의 혼합물에 DIPEA (402 μL, 2.31 mmol) 및 이어서 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (71 mg, 508 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =500.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.30 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 5.09 - 5.28 (m, 1 H) 4.81 (dd, *J*=8.82, 5.29 Hz, 1 H) 3.62 - 3.73 (m, 3 H) 3.54 - 3.62 (m, 1 H) 3.42 - 3.54 (m, 4 H) 3.40 (s, 3 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 2.76 - 2.85 (m, 4 H) 2.49 - 2.60 (m, 1 H) 2.33 - 2.45 (m, 1 H) 1.96 (dt, *J*=11.74, 5.93 Hz, 2 H) 1.74 - 1.92 (m, 4 H).

[1204] **화합물 285:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((3-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산.***

[1205] **화합물 286:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1206] **반응식 31, 화합물 287:**

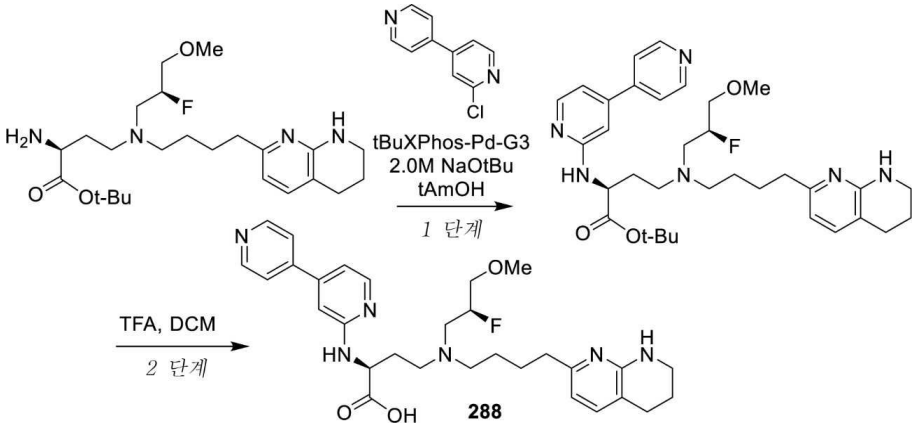
[1207] 

[1208] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 2-클로로-4-페닐피리딘 (52 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 *t*-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 606.3 $(M+H)^+$. 참고: t-부틸 에스테르는 화합물 213과 유사한 방식으로 제조되었다.

[1209] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부타노에이트 (167 mg, 276 μmol)를 3:1 DCM/TFA (4 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =550.3

(M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (br d, *J*=6.48 Hz, 1 H) 7.82 (br d, *J*=3.55 Hz, 2 H) 7.54 - 7.62 (m, 4 H) 7.45 (br s, 1 H) 7.29 (br d, *J*=6.36 Hz, 1 H) 6.62 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.17 - 5.40 (m, 1 H) 4.81 (br s, 1 H) 3.32 - 3.55 (m, 8 H) 3.30 (s, 3 H) 3.23 (br s, 2 H) 2.70 (br d, *J*=6.24 Hz, 4 H) 2.44 (br s, 1 H) 2.27 (br d, *J*=8.93 Hz, 1 H) 1.59 - 1.85 (m, 6 H).

[1210] **반응식 32, 화합물 288:**

[1211] 

[1212] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 2-클로로-6-페닐피라진 (53 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 607.2 (M+H)$^+$.

[1213] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 330 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 3 H) 7.37 - 7.46 (m, 3 H) 6.99 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 6.18 (dd, J=7.28, 2.43 Hz, 1 H) 4.55 - 4.80 (m, 1 H) 4.43 (br d, J=5.73 Hz, 1 H) 3.36 - 3.50 (m, 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 5 H) 2.52 - 2.77 (m, 7 H) 2.29 - 2.47 (m, 3 H) 2.00 (br dd, J=13.34, 6.50 Hz, 1 H) 1.77 - 1.88 (m, 1 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 1.45 - 1.56 (m, 2 H) 1.31 - 1.41 (m, 2 H).

[1214] **화합물 289:** ***4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.***

[1215] **화합물 290:** ***4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1216] **화합물 291:** ***4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1217] **화합물 292:** ***2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1218] **화합물 293:** ***2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1219] **화합물 294:** ***4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오***

로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1220] 화합물 295: *2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1221] 화합물 296: *2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1222] 화합물 297: *2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1223] 화합물 298: *4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1224] 화합물 299: *2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1225] 화합물 300: *(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*

[1226] 화합물 301: *4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1227] 화합물 302: *(S)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:* 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 324 μmol)에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (69 mg, 356 μmol) 및 $NaHCO_3$ (136, 1.62 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 중간체를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부탄산 중간체 중에, 189 mg, 324 μmol을 3:1 디옥산/H_2O (3 mL) 중의 페닐보론산 (43 mg, 356 μmol)과 혼합하고, 여기에 K_2CO_3 (90 mg, 649 μmol) 및 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 32 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 581.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.42 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.38 - 7.45 (m, 3 H) 7.20 - 7.30 (m, 3 H) 6.83 - 7.00 (m, 3 H) 6.42 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 4.52 (dd, J=6.79, 4.22 Hz, 1 H) 4.19 (t, J=5.14 Hz, 2 H) 3.33 - 3.41 (m, 3 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 2.88 - 3.11 (m, 3 H) 2.70 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 2.57 (br t, J=6.97 Hz, 2 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.12 - 2.20 (m, 1 H) 1.86 (q, J=5.90 Hz, 2 H) 1.55 - 1.72 (m, 4 H).

[1228] 화합물 303: *4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*

[1229] 화합물 304: *4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1230] 화합물 305: *2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1231] 화합물 306: *4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1232] 화합물 307: *2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1233] 화합물 308: *2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1234] 화합물 309: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테*

트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1235] **화합물 310:** ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (120 mg, 270 μmol) 및 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (59 mg, 324 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (113 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 591.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.01 (br s, 1 H) 7.32 (br d, J=6.84 Hz, 1 H) 6.91 (br d, J=7.94 Hz, 2 H) 6.81 (br s, 2 H) 6.60 (br s, 1 H) 6.47 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 4.61 (br s, 1 H) 4.10 (br d, J=3.97 Hz, 2 H) 3.38 (br s, 2 H) 3.25 (br s, 2 H) 3.11 (br s, 1 H) 3.00 (br d, J=5.95 Hz, 2 H) 2.88 (br s, 1 H) 2.59 - 2.80 (m, 4 H) 2.28 (br s, 1 H) 2.06 (br s, 2 H) 1.67 - 1.90 (m, 5 H).

[1236] **화합물 311:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 337 μmol)의 혼합물에 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (51 mg, 371 μmol) 및 $NaHCO_3$ (85 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 563.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.29 (s, 2 H) 7.58 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 6.94 - 7.09 (m, 4 H) 6.64 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 4.76 (dd, J=8.38, 5.20 Hz, 1 H) 4.35 (br t, J=4.52 Hz, 2 H) 3.33 - 3.78 (m, 8 H) 2.73 - 2.86 (m, 4 H) 2.52 - 2.65 (m, 1 H) 2.30 - 2.43 (m, 1 H) 1.70 - 2.01 (m, 7 H) 0.93 - 1.11 (m, 2 H) 0.61 - 0.76 (m, 2 H).

[1237] **화합물 312:** ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (120 mg, 270 μmol) 및 4-클로로-6-페닐-피리미딘 (62 mg, 324 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (113 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 599.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.29 - 8.45 (m, 1 H) 7.70 (br s, 1 H) 7.60 - 7.80 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.19 - 7.29 (m, 1 H) 6.78 - 6.85 (m, 4 H) 6.69 (s, 1 H) 6.47 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.10 - 4.17 (m, 2 H) 3.34 - 3.48 (m, 2 H) 3.13 (br s, 2 H) 3.08 (br s, 1 H) 3.00 (br s, 1 H) 2.93 - 2.94 (m, 1 H) 2.80 - 2.93 (m, 1 H) 2.50 - 2.75 (m, 4 H) 2.27 (br s, 1 H) 2.14 (br d, J=5.29 Hz, 1 H) 1.86 (br dd, J=13.89, 6.84 Hz, 2 H) 1.93 (br s, 1 H) 1.78 (br s, 3 H).

[1238] **화합물 313:** ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 3:1 디옥산/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (202 mg, 336 μmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (93 mg, 672 μmol), 페닐보론산 (102 mg, 840 μmol), 및 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 34 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 599.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.43 (br s, 1 H) 7.95 (br s, 1 H) 7.38 - 7.55 (m, 5 H) 7.26 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 2 H) 6.83 - 6.93 (m, 2 H) 6.42 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.49 - 4.58 (m, 1 H) 4.16 (t, J=5.18 Hz, 2 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 3.16 - 3.30 (m, 3 H) 2.84 - 3.11 (m, 3 H) 2.71 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 2.49 - 2.61 (m, 2 H) 2.10 - 2.34 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 2 H) 1.49 - 1.75 (m, 4 H).

[1239] **화합물 314:** ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 312 μmol)의 혼합물에

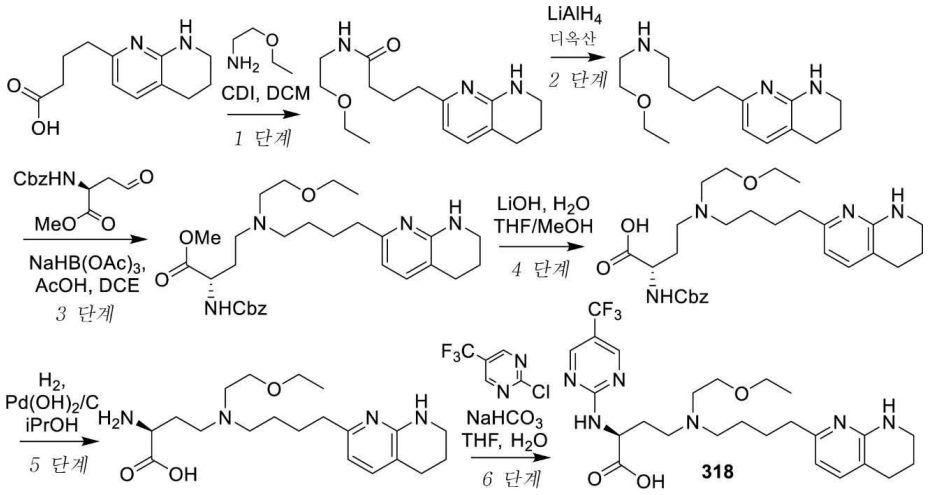
DIPEA (272 μL, 1.56 mmol) 및 이어서 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (83 mg, 343 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 650.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.51 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 8.77 (dt, J=8.01, 1.86 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=4.89, 1.59 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 7.46 (dd, J=7.95, 4.89 Hz, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.20 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 6.70 - 6.78 (m, 2 H) 6.62 - 6.70 (m, 2 H) 6.37 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 4.04 - 4.18 (m, 2 H) 3.12 - 3.29 (m, 4 H) 3.09 - 3.11 (m, 1 H) 2.93 - 3.09 (m, 3 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.57 - 2.68 (m, 4 H) 2.46 (ddt, J=14.72, 9.77, 5.00, 5.00 Hz, 1 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 1.65 - 1.86 (m, 6 H).

[1240] **화합물 315:** ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 337 μmol)의 혼합물에 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (63 mg, 371 μmol) 및 $NaHCO_3$ (85 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 577.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.46 (d, J=19.81 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 6.93 - 7.03 (m, 4 H) 6.65 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.11 (dd, J=8.62, 5.07 Hz, 1 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 3.48 - 3.77 (m, 5 H) 3.42 (br t, J=7.95 Hz, 2 H) 2.66 - 2.86 (m, 5 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H) 1.77 - 2.01 (m, 1 H) 1.68 - 2.03 (m, 6 H).

[1241] **화합물 316:** ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 396 μmol) 및 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (73 mg, 436 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (166 mg, 1.98 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 511.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.18 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 4.77 (br s, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.69 (br s, 2 H) 3.48 (q, J=6.72 Hz, 2 H) 3.35 (br d, J=5.26 Hz, 3 H) 3.25 (br d, J=14.47 Hz, 1 H) 2.92 - 3.18 (m, 4 H) 2.68 (t, J=6.14 Hz, 2 H) 2.57 (br t, J=7.02 Hz, 2 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 2.13 (br dd, J=14.69, 5.48 Hz, 1 H) 1.85 (q, J=5.92 Hz, 2 H) 1.72 (br s, 4 H) 1.13 (t, J=7.02 Hz, 3 H).

[1242] **화합물 317:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (55 mg, 398 μmol) 및 $NaHCO_3$ (91 mg, 1.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 482.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.48 - 8.63 (m, 2 H) 7.19 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 4.42 (t, *J*=5.92 Hz, 1 H) 3.66 (t, *J*=5.26 Hz, 2 H) 3.49 (q, *J*=7.02 Hz, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 2.87 - 3.26 (m, 6 H) 2.70 (t, *J*=6.14 Hz, 2 H) 2.52 - 2.62 (m, 2 H) 2.23 (dq, *J*=14.03, 7.02 Hz, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 1.70 (br s, 4 H) 1.11 - 1.20 (m, 1 H) 1.16 (t, *J*=7.02 Hz, 2 H).

[1243] **반응식 33, 화합물 318:**



[1244]

[1245] 1 단계: ***N-(2-에톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드:*** 0℃에서 DCM (150 mL) 중의 4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄산 (15 g, 47.67 mmol)의 용액에 CDI (8.50 g, 52.44 mmol) 및 이어서 2-에톡시에탄아민 (4.67 g, 52.44 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성층들을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 MTBE로 분쇄한 다음 고형분을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 291.7 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (br s, 1 H) 7.07 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 5.14 (br s, 1 H) 3.52 - 3.60 (m, 4 H) 3.46 - 3.52 (m, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 2.70 (t, J=6.36 Hz, 2 H) 2.60 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 1.86 - 2.04 (m, 4 H) 1.17 - 1.27 (m, 3 H).

[1246] 2 단계: ***N-(2-에톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민:*** 10℃에서 디옥산 (120 mL) 중의 $LiAlH_4$ (2.15 g, 56.63 mmol)의 용액에 N-(2-에톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄아미드 (7.5 g, 25.74 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 가열하여 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 이어서, H_2O (2.6 mL), 1 M 수성 NaOH (2.6 mL) 및 이어서 H_2O (2.6 mL)를 다시 첨가하여 혼합물을 조심스럽게 중화시킨 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 277.9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.78 (br s, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 3.45 - 3.56 (m, 4 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 2.77 (t, J=5.18 Hz, 2 H) 2.61 - 2.71 (m, 4 H) 2.55 (t, J=7.72 Hz, 2 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 1.69 (q, J=7.61 Hz, 2 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H) 1.15 - 1.23 (m, 3 H).

[1247] 3 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** 0℃에서 DCE (170 mL) 중의 N-(2-에톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (11 g, 39.65 mmol) 및 메틸 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (11.57 g, 43.62 mmol)의 용액에 AcOH (3.40 mL, 59.48 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (12.61 g, 59.48 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 중에 용해시키고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.24 - 7.39 (m, 5 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 6.36 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 4.99 - 5.13 (m, 2 H) 4.29 (dd, J=8.16, 4.41 Hz, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 3.68 - 3.73 (m, 1 H) 3.39 - 3.52 (m, 4 H) 3.35 (dd, J=6.17, 5.07 Hz, 2 H) 2.39 - 2.75 (m, 10 H) 2.02 - 2.09 (m, 1 H) 1.96 - 2.00 (m, 1 H) 1.80 - 1.88 (m, 2 H) 1.78 (br d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 1.48 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 1.12

(t, J=7.06 Hz, 3 H).

[1248] 4 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 1:1 THF/MeOH (50 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (7 g, 13.29 mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$ (1.12 g, 26.58 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl을 첨가하여 반응 혼합물을 pH = 6으로 조정한 다음, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.58 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.24 - 7.41 (m, 5 H) 6.60 - 6.68 (m, 1 H) 5.05 - 5.17 (m, 1 H) 5.05 - 5.17 (m, 1 H) 4.22 - 4.36 (m, 1 H) 3.75 (br s, 2 H) 3.48 - 3.59 (m, 4 H) 3.33 - 3.45 (m, 3 H) 3.27 (br d, J=7.28 Hz, 2 H) 2.68 - 2.89 (m, 4 H) 2.26 - 2.45 (m, 1 H) 2.05 - 2.23 (m, 1 H) 1.89 - 2.03 (m, 3 H) 1.79 (br s, 4 H) 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

[1249] 5 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (40 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (4 g, 7.80 mmol)의 용액에 10 중량% $Pd(OH)_2/C$ (2 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 379.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.52 - 7.64 (m, 1 H) 6.64 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.05 (br d, J=7.28 Hz, 1 H) 3.80 (br s, 2 H) 3.63 (br s, 1 H) 3.41 - 3.60 (m, 8 H) 2.69 - 2.86 (m, 4 H) 2.38 - 2.58 (m, 1 H) 2.18 - 2.35 (m, 1 H) 1.86 - 2.02 (m, 5 H) 1.74 - 1.86 (m, 2 H) 1.12 - 1.21 (m, 3 H).

[1250] 6 단계: ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 396 μmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (80 mg, 436 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (166 mg, 1.98 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 525.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.53 (br s, 2 H) 7.20 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.42 (dd, J=6.84, 4.85 Hz, 1 H) 3.69 (t, J=5.18 Hz, 2 H) 3.50 (q, J=6.76 Hz, 2 H) 3.37 (td, J=5.46, 2.32 Hz, 2 H) 2.96 - 3.28 (m, 6 H) 2.66 - 2.76 (m, 1 H) 2.70 (t, J=6.28 Hz, 1 H) 2.55 - 2.64 (m, 2 H) 2.26 (dq, J=14.19, 7.18 Hz, 1 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 1.86 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.16 (t, J=7.06 Hz, 3 H).

[1251] **화합물 319:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 396 μmol) 및 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (67 mg, 436 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (166 mg, 1.98 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 497.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.24 (s, 1 H) 8.13 - 8.17 (m, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 1 H) 6.39 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 4.75 (br s, 1 H) 3.62 - 3.77 (m, 1 H) 3.69 (br s, 1 H) 3.48 (q, J=6.84 Hz, 2 H) 3.35 (br d, J=5.51 Hz, 3 H) 3.24 (br s, 1 H) 3.13 (br s, 3 H) 3.01 (br s, 1 H) 2.68 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 2.53 - 2.62 (m, 2 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 2.14 (br dd, J=14.66, 5.40 Hz, 1 H) 1.85 (q, J=5.84 Hz, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.12 (t, J=7.06 Hz, 3 H).

[1252] **화합물 320:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 396 μmol) 및 5-브로모-2-클로로피

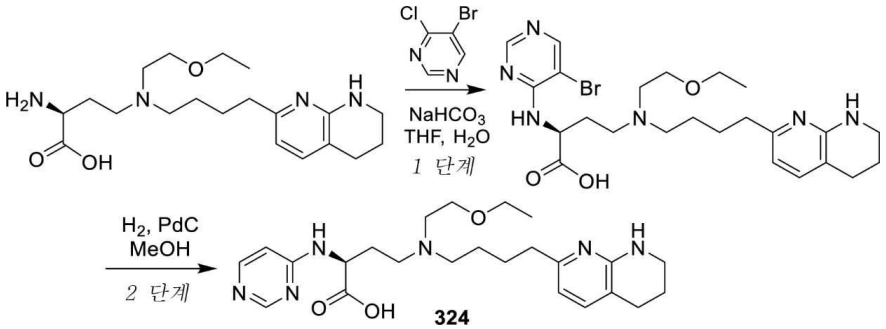
리미딘 (84 mg, 436 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (166 mg, 1.98 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 535.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.31 (s, 2 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 6.40 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.28 (t, J=5.84 Hz, 1 H) 3.67 (t, J=5.18 Hz, 2 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 2.92 - 3.29 (m, 6 H) 2.70 (t, J=6.28 Hz, 2 H) 2.50 - 2.63 (m, 2 H) 2.15 - 2.27 (m, 1 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 1.62 - 1.80 (m, 4 H) 1.16 (t, J=7.06 Hz, 3 H).

[1253] **화합물 321:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 DIPEA (315 μL, 1.81 mmol) 및 이어서 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (72 mg, 398 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 523.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.51 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.75 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 6.99 (br s, 1 H) 6.52 (dd, J=2.63, 1.75 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 4.51 (br s, 1 H) 3.69 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 3.51 (q, J=6.72 Hz, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 2.92 - 3.30 (m, 6 H) 2.54 - 2.77 (m, 4 H) 2.22 - 2.34 (m, 1 H) 1.99 - 2.16 (m, 1 H) 1.67 - 1.90 (m, 6 H) 1.15 (t, J=7.02 Hz, 3 H).

[1254] **화합물 322:** ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (73 mg, 398 μmol) 및 $NaHCO_3$ (91 mg, 1.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. LCMS (ESI+): m/z = 525.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.12 (br s, 1 H) 7.21 (br d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 6.74 (br s, 1 H) 6.42 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 4.54 (br s, 1 H) 3.68 (br s, 2 H) 3.44 - 3.54 (m, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 3 H) 2.90 - 3.28 (m, 5 H) 2.70 (t, *J*=6.36 Hz, 2 H) 2.60 (br t, *J*=7.24 Hz, 2 H) 2.24 (br s, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.15 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H).

[1255] **화합물 323:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (55 mg, 398 μmol) 및 $NaHCO_3$ (91 mg, 1.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 497.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.32 - 8.44 (m, 2 H) 7.60 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 4.78 (dd, *J*=8.11, 5.04 Hz, 1 H) 3.78 (t, *J*=4.60 Hz, 2 H) 3.37 - 3.64 (m, 8 H) 3.30 (br s, 1 H) 3.28 (br s, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 4 H) 2.47 - 2.60 (m, 1 H) 2.28 - 2.41 (m, 1 H) 1.71 - 2.01 (m, 6 H) 1.19 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.00 - 1.08 (m, 2 H) 0.70 - 0.78 (m, 2 H).

[1256] **반응식 34, 화합물 324:**



[1257]

[1258] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (77 mg, 398 μmol) 및 $NaHCO_3$ (152 mg, 1.81 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 535.0 $(M+H)^+$.

[1259] 2 단계: ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (20 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (387 mg, 723 μmol)의 혼합물에 20 중량% Pd/C (200 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 3시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 457.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 8.20 (d, J=6.17 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.01 (br s, 1 H) 3.78 (br d, J=4.19 Hz, 2 H) 3.32 - 3.63 (m, 10 H) 2.75 - 2.87 (m, 4 H) 2.47 - 2.61 (m, 1 H) 2.37 (br s, 1 H) 1.74 - 2.00 (m, 6 H) 1.17 (t, J=7.06 Hz, 3 H).

[1260] **화합물 325:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (55 mg, 398 μmol) 및 DIPEA (315 μL, 1.81 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 482.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=2.19 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 4.45 (dd, *J*=7.02, 4.38 Hz, 1 H) 3.71 (t, *J*=5.26 Hz, 2 H) 3.51 (q, *J*=7.02 Hz, 2 H) 3.33 - 3.40 (m, 3 H) 2.90 - 3.29 (m, 5 H) 2.71 (t, *J*=6.14 Hz, 2 H) 2.60 (br d, *J*=2.63 Hz, 2 H) 2.22 - 2.36 (m, 1 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.68 - 1.79 (m, 4 H) 1.16 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H).

[1261] **화합물 326:** ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 4-클로로-6-페닐피리미딘 (76 mg, 398 μmol) 및 $NaHCO_3$ (91 mg, 1.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.81 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=7.09 Hz, 2 H) 7.63 - 7.73 (m, 3 H) 7.59 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.04 - 5.12 (m, 1 H) 3.80 (br s, 2 H) 3.44 - 3.62 (m, 8 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 2.77 - 2.86 (m, 4 H) 2.58 (br s, 1 H) 2.42 (br d, *J*=6.24 Hz, 1 H) 1.78 - 1.98 (m, 6 H) 1.21 (t, *J*=6.91 Hz, 3 H).

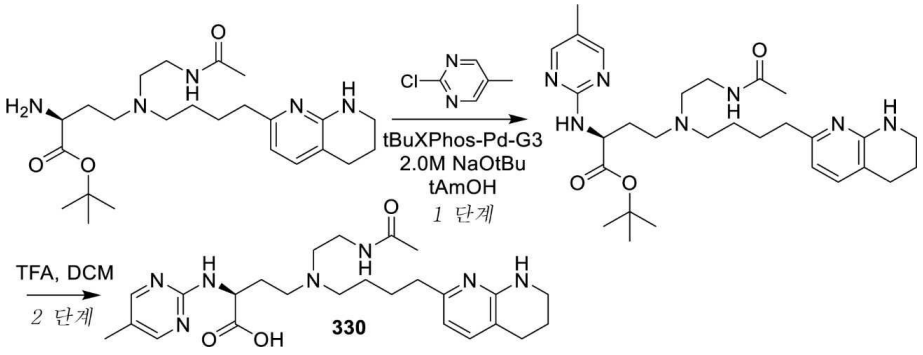
[1262] **화합물 327:** ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-***

2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산: 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (67 mg, 398 μmol) 및 $NaHCO_3$ (91 mg, 1.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 511.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.57 (br s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 5.07 (br s, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.81 (br s, 2 H) 3.44 - 3.67 (m, 8 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 4 H) 2.62 - 2.74 (m, 1 H) 2.52 (br d, *J*=11.00 Hz, 1 H) 1.72 - 2.05 (m, 6 H) 1.19 (t, *J*=6.97 Hz, 3 H).

[1263] **화합물 328:** ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 362 μmol)의 혼합물에 DIPEA (315 μL, 1.81 mmol) 및 이어서 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (96 mg, 398 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 584.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm9.56 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H) 8.83 (dt, *J*=8.11, 1.86 Hz, 1 H) 8.58 - 8.66 (m, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.89 Hz, 1 H) 7.72 - 7.89 (m, 2 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.12 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 6.33 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 4.92 (br s, 1 H) 3.70 (t, *J*=5.04 Hz, 2 H) 3.44 (q, *J*=7.02 Hz, 3 H) 3.09 - 3.29 (m, 5 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 2.61 (t, *J*=6.14 Hz, 2 H) 2.41 - 2.57 (m, 3 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 1.66 - 1.83 (m, 6 H) 1.03 - 1.08 (m, 1 H) 1.06 (t, *J*=7.02 Hz, 2 H) 1.02 - 1.10 (m, 1 H).

[1264] **화합물 329:** ***(S)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 3:1 디옥산/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-에톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (387mg, 723 μmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (300 mg, 2.17 mmol), 페닐보론산 (220 mg, 1.81 mmol) 및 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 72 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.46 (br s, 1 H) 7.98 (br s, 1 H) 7.42 - 7.57 (m, 5 H) 7.10 - 7.20 (m, 1 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 4.41 - 4.48 (m, 1 H) 3.66 (t, J=5.18 Hz, 2 H) 3.47 - 3.52 (m, 3 H) 3.30 (br s, 2 H) 2.88 - 3.29 (m, 5 H) 2.68 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 2 H) 2.08 - 2.29 (m, 2 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) 1.54 - 1.79 (m, 4 H) 1.13 - 1.19 (m, J=7.02 Hz, 3 H).

[1265] **반응식 35, 화합물 330:**

[1266] 

[1267] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 2-클로로-5-메틸-피리미딘 (36 mg, 279 μmol)의 혼합물에 THF (279 μL, 558 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 14시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS

(ESI+): m/z = 540.1 $(M+H)^+$. 참고: t-부틸 에스테르 출발 물질은 실시예 213과 유사한 방식으로 제조되었다.

[1268] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 371 μmol)를 5:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =484.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 2 H) 7.87 (br s, 1 H) 7.14 (br d, *J*=6.62 Hz, 1 H) 7.01 (br d, *J*=6.39 Hz, 1 H) 6.63 (br s, 1 H) 6.34 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.31 (br s, 1 H) 3.33 (br s, 2 H) 3.22 (br s, 2 H) 2.70 (br s, 4 H) 2.60 (br s, 6 H) 2.15 (br s, 3 H) 1.99 (br d, *J*=5.95 Hz, 2 H) 1.79 - 1.91 (m, 5 H) 1.63 (br s, 2 H) 1.48 (br s, 2 H).

[1269] **화합물 331:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산.***

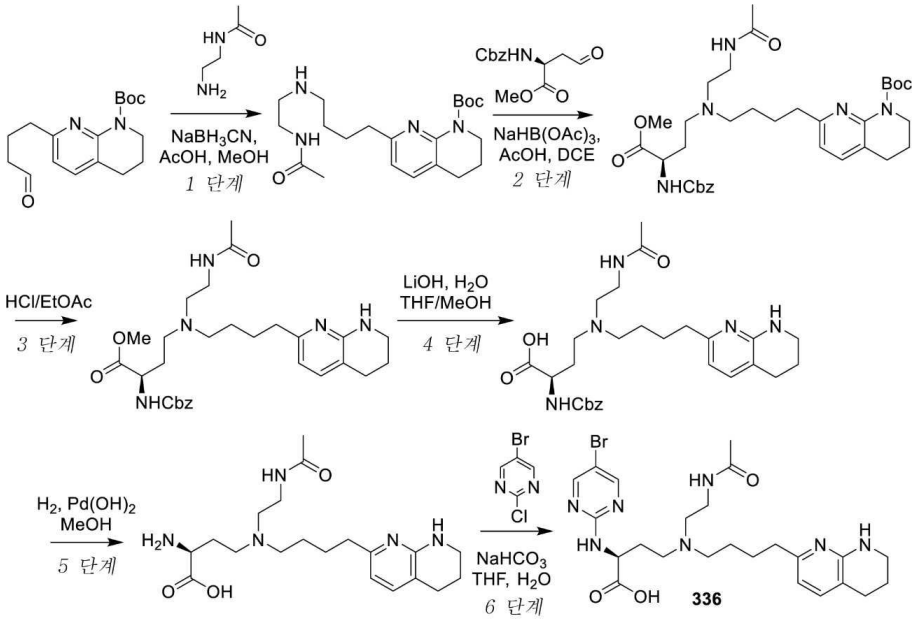
[1270] **화합물 332:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 (150mg, 383 μmol) 및 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (71 mg, 421 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 524.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.24 (br s, 1 H) 7.99 - 8.13 (m, 1 H) 7.27 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.43 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.37 (br d, *J*=6.60 Hz, 4 H) 2.94 - 3.06 (m, 1 H) 2.65 - 2.94 (m, 7 H) 2.61 (br t, *J*=7.52 Hz, 2 H) 2.24 - 2.38 (m, 1 H) 2.07 - 2.22 (m, 1 H) 1.55 - 2.03 (m, 9 H).

[1271] **화합물 333:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1272] **화합물 334:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 (150mg, 383 μmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (77 mg, 421 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.98 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 538.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.52 (br s, 2 H) 7.34 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H) 4.45 (t, *J*=5.48 Hz, 1 H) 3.32 - 3.50 (m, 4 H) 2.87 (t, *J*=5.92 Hz, 2 H) 2.60 - 2.82 (m, 8 H) 2.10 - 2.25 (m, 2 H) 1.93 (s, 3 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 2 H) 1.56 - 1.67 (m, 2 H).

[1273] **화합물 335:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 (150mg, 383 μmol) 및 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (65 mg, 421 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 510.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.06 - 8.29 (m, 2 H) 7.23 - 7.39 (m, 1 H) 6.40 - 6.54 (m, 1 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 4 H) 3.03 (br s, 1 H) 2.78 - 2.97 (m, 4 H) 2.58 - 2.74 (m, 5 H) 2.31 (br d, *J*=5.70 Hz, 1 H) 2.11 - 2.22 (m, 1 H) 1.82 - 1.95 (m, 5 H) 1.76 (br s, 2 H) 1.65 (br d, *J*=4.82 Hz, 2 H).

[1274] **반응식 36, 화합물 336:**



[1275]

[1276] 1 단계: ***tert-부틸 7-(4-((2-아세트아미도에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** 0℃에서 MeOH (300 mL) 중의 N-(2-아미노에틸)아세트아미드 (18.8 mL, 197.12 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (8.26 g, 131.41 mmol)의 혼합물에 AcOH (37.6 mL, 657.07 mmol) 및 이어서 MeOH (100 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (20 g, 65.71 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 부은 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 391.4 $(M+H)^+$.

[1277] 2 단계: ***(S)-tert-부틸 7-(4-((2-아세트아미도에틸) (3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** 0℃에서 DCE (200 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-((2-아세트아미도에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (18 g, 46.09 mmol) 및 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-옥소-부타노에이트 (13.45 g, 50.70 mmol)의 혼합물에 AcOH (4.0 mL, 69.14 mmol) 및 이어서 $NaBH(OAc)_3$ (14.65 g, 69.14 mmol)를 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (200 mL)에 부은 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 640.5 $(M+H)^+$.

[1278] 3 단계: ***(S)-메틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부타노에이트:*** (S)-tert-부틸 7-(4-((2-아세트아미도에틸) (3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (3.47 g, 5.42 mmol)를 EtOAc (30 mL) 중의 4 M HCl에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 540.4 $(M+H)^+$.

[1279] 4 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부탄산:*** 2:2:1 THF/MeOH/H_2O (50 mL) 중의 (S)-메틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부타노에이트 (3.5 g, 6.49 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (1.09 mg, 25.94 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 4로 조정하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 526.4 $(M+H)^+$.

[1280] 5 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부***

탄산: *i*-PrOH (30 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부탄산 (2 g, 3.80 mmol)의 혼합물에 10 중량% $Pd(OH)_2/C$ (2 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 392.2 $(M+H)^+$.

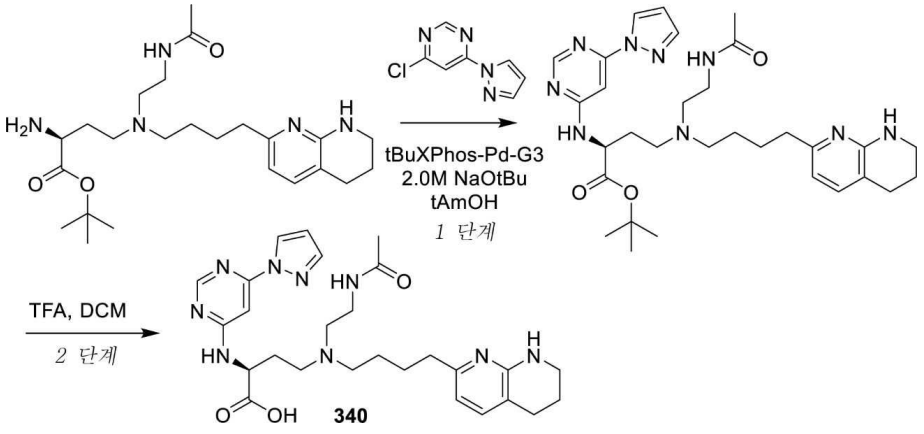
[1281] 6 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (2S)-4-[2-아세트아미도에틸-[4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸] 아미노]-2-아미노-부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 5-브로모-2-클로로-피리미딘 (89 mg, 460 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.28 (s, 2 H) 7.34 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 4.32 (t, *J*=5.73 Hz, 1 H) 3.48 (br s, 1 H) 3.32 - 3.51 (m, 3 H) 2.76 - 2.91 (m, 3 H) 2.73 (br t, *J*=6.17 Hz, 3 H) 2.65 (br t, *J*=7.39 Hz, 2 H) 2.60 - 2.68 (m, 1 H) 2.60 - 2.92 (m, 1 H) 2.15 (br d, *J*=3.09 Hz, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 1.87 (q, *J*=5.79 Hz, 2 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H).

[1282] **화합물 337:** ***(S)-2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1283] **화합물 338:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1284] **화합물 339:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1285] **반응식 37, 화합물 340:**



[1286]

[1287] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (50 mg, 279 μmol)의 혼합물에 *t*-BuONa (279 μL, 558 μmol) 및 이어서 t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 592.5 $(M+H)^+$.

[1288] 2 단계: ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (148 mg, 249 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 536.3

(M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.23 (br s, 1 H) 10.63 (br s, 1 H) 8.55 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 8.41 (d, *J*=0.73 Hz, 1 H) 8.31 (br s, 2 H) 8.07 (br s, 1 H) 7.86 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 6.63 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.57 (dd, *J*=2.57, 1.71 Hz, 1 H) 4.63 (br s, 1 H) 3.43 (br d, *J*=4.77 Hz, 4 H) 3.31 (br s, 1 H) 3.16 (br s, 5 H) 2.63 - 2.78 (m, 4 H) 2.32 (br t, *J*=12.29 Hz, 1 H) 2.18 (br s, 1 H) 1.78 - 1.86 (m, 5 H) 1.66 - 1.76 (m, 4 H).

[1289] **화합물 341:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (100 mg, 223 μmol) 및 6-클로로-N,N-디메틸피리미딘-4-아민 (29 mg, 186 μmol)의 혼합물에 THF (186 μL, 372 μL) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 14시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 569.6 (M+H)$^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 130 mg, 229 μmol을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, TFA (400 μL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 513.3 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (s, 1 H) 7.76 (br s, 1 H) 6.93 - 7.12 (m, 1 H) 6.71 (br s, 1 H) 6.55 (br s, 1 H) 6.25 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 5.55 (br s, 1 H) 4.26 (br s, 1 H) 3.22 (br d, J=5.38 Hz, 2 H) 3.10 - 3.14 (m, 2 H) 2.93 (s, 6 H) 2.54 - 2.68 (m, 5 H) 2.33 - 2.45 (m, 3 H) 1.67 - 1.96 (m, 7 H) 1.48 - 1.60 (m, 2 H) 1.31 - 1.47 (m, 2 H).

[1290] **화합물 342:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 (150mg, 383 μmol) 및 4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (76 mg, 460 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 538.3 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.09 (br s, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 1 H) 6.71 (br s, 1 H) 6.45 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.58 (br s, 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 3 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 2.84 (br s, 1 H) 2.73 (br d, *J*=5.51 Hz, 6 H) 2.47 - 2.66 (m, 1 H) 2.62 (br t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 2.19 (br s, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 1.81 - 1.94 (m, 5 H) 1.71 (br s, 2 H) 1.52 - 1.65 (m, 2 H).

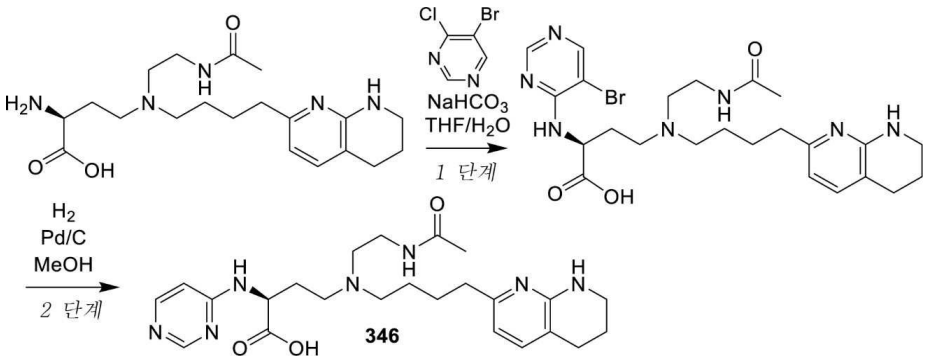
[1291] **화합물 343:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (64 mg, 460 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 510.3 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.06 (s, 2 H) 7.27 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.44 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.32 (t, *J*=5.73 Hz, 1 H) 3.34 - 3.44 (m, 3 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 2.78 - 2.86 (m, 1 H) 2.78 - 2.89 (m, 1 H) 2.66 - 2.77 (m, 5 H) 2.56 - 2.65 (m, 3 H) 2.05 - 2.25 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 1.66 - 1.79 (m, 3 H) 1.52 - 1.64 (m, 2 H) 0.85 - 0.97 (m, 2 H) 0.53 - 0.64 (m, 2 H).

[1292] **화합물 344:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (100 mg, 223 μmol) 및 4-(tert-부틸)-6-클로로피리미딘 (32 mg, 186 μmol)의 혼합물에 THF (186 μL, 372 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 14시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-

1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 582.5 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 130 mg, 223 μmol을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, TFA (400 μL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 526.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.35 (s, 1 H) 7.72 (br t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.36 (br s, 1 H) 7.04 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.57 (br d, J=11.69 Hz, 2 H) 6.24 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.38 (br s, 1 H) 3.23 (br d, J=5.07 Hz, 3 H) 3.05 - 3.18 (m, 2 H) 2.52 - 2.72 (m, 6 H) 2.32 - 2.49 (m, 4 H) 1.67 - 1.99 (m, 7 H) 1.49 - 1.64 (m, 2 H) 1.39 (dt, J=13.89, 6.73 Hz, 2 H) 1.20 (s, 9 H).

[1293] **화합물 345:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (100 mg, 223 μmol) 및 4-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (31 mg, 186 μmol)의 혼합물에 THF (186 μL, 372 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 14시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 579.5 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 130 mg, 225 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (500 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 523.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 13.95 - 14.35 (m, 1 H) 10.36 - 10.81 (m, 1 H) 8.22 - 8.45 (m, 2 H) 8.04 (br s, 1 H) 7.60 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.40 (br s, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 6.63 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.94 (br s, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.40 - 3.47 (m, 6 H) 3.10 - 3.27 (m, 4 H) 2.64 - 2.81 (m,4 H) 2.27 - 2.46 (m, 2 H) 1.63 - 1.88 (m, 9 H).

[1294] **반응식 38, 화합물 346:**



[1295]

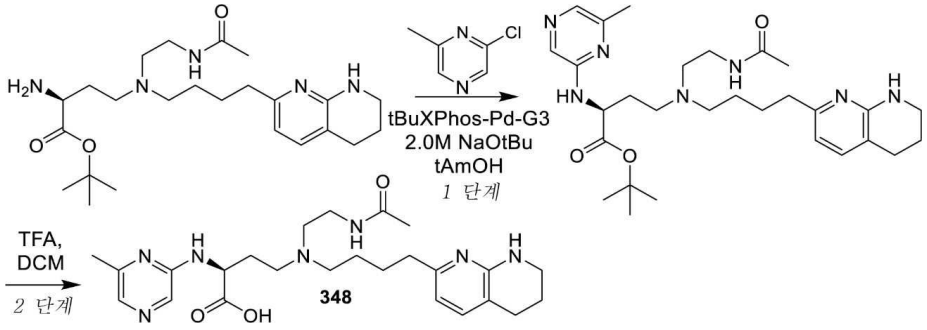
[1296] 1 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 (200 mg, 511 μmol) 및 5-브로모-4-클로로피리미딘 (109 mg, 562 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (215 mg, 2.55 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.3 $(M+H)^+$.

[1297] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (20 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)부탄산 (200 mg, 364.65 μmol, 1 당량)의 혼합물에 20 중량% Pd/C (200 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 3시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 470.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.37 (br s, 1 H) 8.04 (br s, 1 H) 7.34 (d, *J*=7.34 Hz,

1 H) 6.59 (br s, 1 H) 6.48 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.49 (br s, 1 H) 3.34 - 3.48 (m, 4 H) 2.59 - 3.06 (m, 10 H) 2.06 - 2.26 (m, 2 H) 1.83 - 1.98 (m, 5 H) 1.59 - 1.81 (m, 4 H).

[1298] **화합물 347:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 염산염 (150 mg, 350 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (54 mg, 386 μmol) 및 DIPEA (305 μL, 1.75 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 495.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.49 (t, *J*=5.07 Hz, 1 H) 3.33 - 3.49 (m, 4 H) 2.64 - 2.88 (m, 10 H) 2.25 (q, *J*=5.44 Hz, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 5 H) 1.50 - 1.81 (m, 4 H).

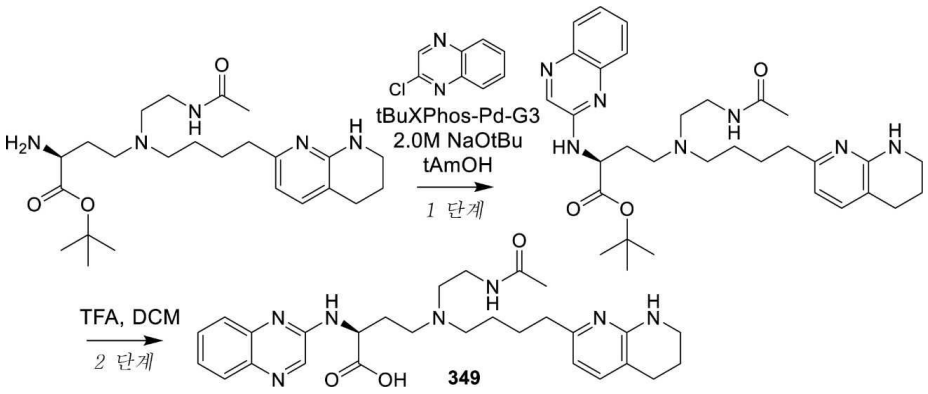
[1299] **반응식 39, 화합물 348:**

[1300] 

[1301] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (2 mL) 중의 ((S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 2-클로로-6-메틸-피리미딘 (36 mg, 279 μmol)의 혼합물에 THF (279 μL, 558 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 540.1 $(M+H)^+$.

[1302] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 371 μmol)를 3:1 DCM/TFA = 3: 1 (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 484.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (s, 1 H) 7.74 (br t, *J*=5.38 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 2 H) 6.51 (br s, 1 H) 6.24 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.27 (q, *J*=6.11 Hz, 1 H) 3.22 - 3.25 (m, 2 H) 3.09 - 3.16 (m, 2 H) 2.51 - 2.84 (m, 7 H) 2.44 - 2.49 (m, 1 H) 2.36 - 2.43 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.92 (dt, *J*=13.33, 6.79 Hz, 1 H) 1.79 - 1.85 (m, 1 H) 1.71 - 1.79 (m, 5 H) 1.53 (q, *J*=7.27 Hz, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H).

[1303] **반응식 40, 화합물 349:**

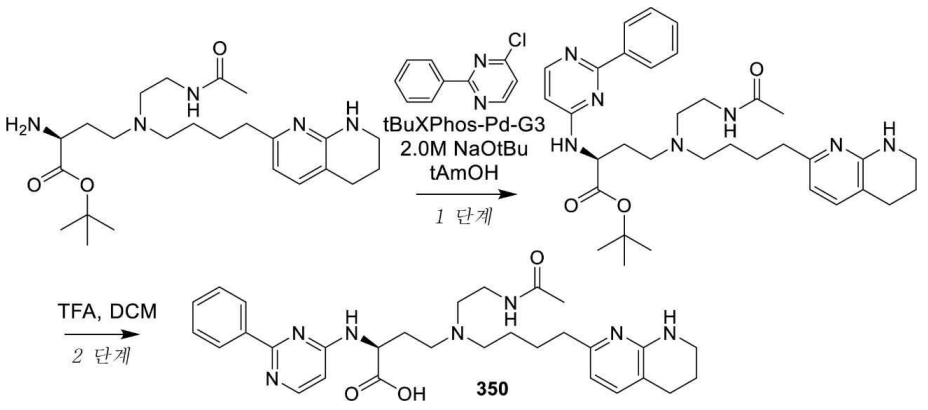


[1304]

[1305] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (2 mL) 중의 ((S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 2-클로로퀴녹살린 (46 mg, 279 μmol)의 혼합물에 2.0 M *t*-BuONa (279 μL, 558 μmol) 및 이어서 *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 576.1 $(M+H)^+$.

[1306] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산:*** ((S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부타노에이트 (200 mg, 347 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =520.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (s, 1 H) 7.86 (br s, 1 H) 7.74 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.66 (br d, *J*=7.06 Hz, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H) 7.30 (ddd, *J*=8.16, 5.62, 2.54 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.48 (br s, 1 H) 6.19 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 3.22 (br d, *J*=5.07 Hz, 2 H) 3.10 - 3.15 (m, 2 H) 2.52 - 2.71 (m, 7 H) 2.33 - 2.48 (m, 3 H) 1.86 - 2.05 (m, 2 H) 1.71 - 1.77 (m, 5 H) 1.48 - 1.59 (m, 2 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H).

[1307] **반응식 41, 화합물 350:**



[1308]

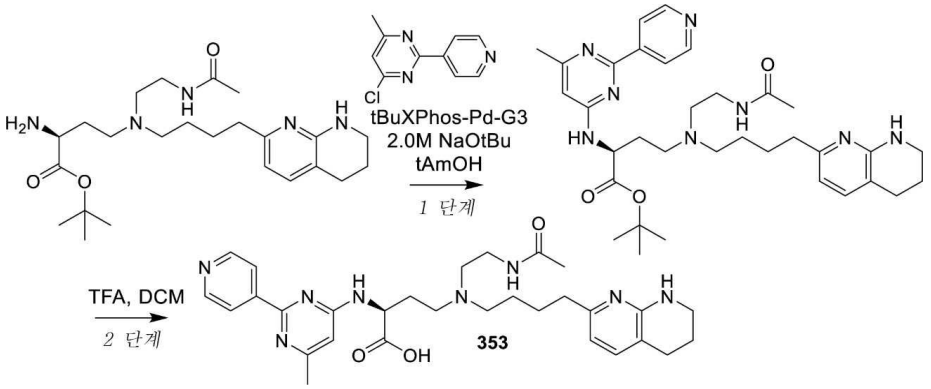
[1309] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 4-클로로-2-페닐피리미딘 (53 mg, 279 μmol)의 혼합물에 THF (279 μL, 558 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXphos Pd (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 602.5 $(M+H)^+$.

[1310] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 (150 mg, 249 μmol)를 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 546.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 - 8.35 (m, 2 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 7.73 (br s, 1 H) 7.62 (br s, 1 H) 7.44 (br d, *J*=3.55 Hz, 3 H) 6.99 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.39 - 6.61 (m, 2 H) 6.21 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.50 (br s, 1 H) 3.01 - 3.25 (m, 4 H) 2.66 (br dd, *J*=13.39, 6.66 Hz, 2 H) 2.58 (br t, *J*=5.75 Hz, 4 H) 2.31 - 2.43 (m, 2 H) 1.86 - 2.05 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 5 H) 1.33 - 1.62 (m, 6 H).

[1311] **화합물 351:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1312] **화합물 352:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 3:1 디옥산/H_2O (2 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)부탄산 (100 mg, 171 μmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (71 mg, 513 μmol), 페닐보론산 (31 mg, 256 μmol), 및 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 17 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 546.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm δ ppm 8.85 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.61 (s, 6 H) 6.66 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.14 (br t, *J*=6.24 Hz, 1 H) 3.33 - 3.60 (m, 10 H) 2.73 - 2.88 (m, 4 H) 2.57 (br s, 1 H) 2.39 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 1.94 - 2.10 (m, 5 H) 1.83 (br s, 4 H).

[1313] **반응식 42, 화합물 353:**



[1314]

[1315] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (2 mL) 중의 ((S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 4-클로로-6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (57 mg, 279 μmol)의 혼합물에 THF (279 μL, 558 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 617.2 $(M+H)^+$.

[1316] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 324 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =561.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (d, *J*=5.87 Hz, 2 H) 8.13 - 8.19 (m, 2 H) 7.73 (br s, 1 H) 7.64 (br s, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 6.50 (br s, 2 H) 6.20 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.51 (br s, 1

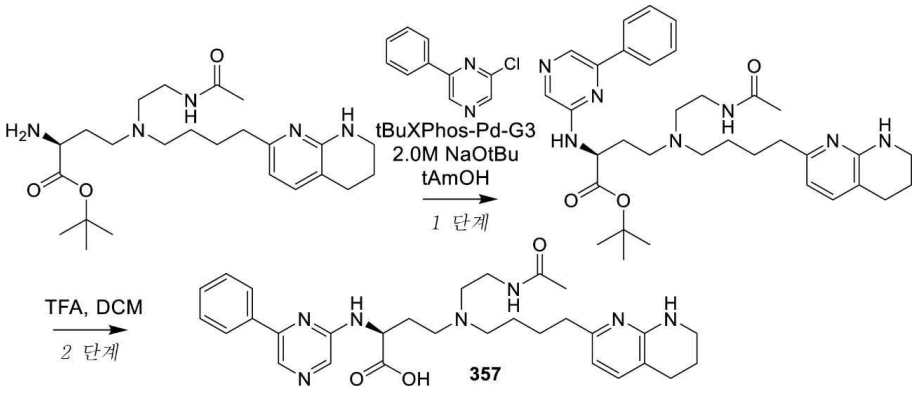
H) 3.20 - 3.24 (m, 2 H) 3.11 - 3.18 (m, 2 H) 2.51 - 2.80 (m, 8 H) 2.39 (br t, *J*=7.34 Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 1.99 (dq, *J*=13.66, 6.73 Hz, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 1.68 - 1.79 (m, 5 H) 1.49 - 1.59 (m, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H).

[1317] **화합물 354:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 (200 mg, 511 μmol) 및 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (95 mg, 562 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (215 mg, 2.55 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 70℃로 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 524.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.62 (br s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.07 (br dd, *J*=8.31, 5.26 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 3.60 (br t, *J*=5.69 Hz, 3 H) 3.45 - 3.55 (m, 3 H) 3.33 - 3.44 (m, 4 H) 2.77 - 2.89 (m, 4 H) 2.61 - 2.74 (m, 1 H) 2.56 (br s, 1 H) 1.75 - 2.10 (m, 9 H).

[1318] **화합물 355:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1319] **화합물 356:** ***(S)-2-([4,4'-비피리딘]-2-일아미노)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1320] **반응식 43, 화합물 357:**

[1321] 

[1322] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 ((S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 2-클로로-6-페닐피라진 (53 mg, 279 μmol)의 혼합물에 2.0 M *t*-BuONa (279 μL, 558 μmol) 및 이어서 *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 602.5 $(M+H)^+$.

[1323] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 371 μmol)를 5:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =546.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 8.02 (br s, 3 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.33 - 7.50 (m, 4 H) 6.99 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.50 (br s, 1 H) 6.20 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 4.38 (br d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 3.21 (br s, 2 H) 3.14 (br s, 2 H) 2.52 - 2.80 (m, 8 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 1.83 - 2.08 (m, 2 H) 1.68 - 1.81 (m, 5 H) 1.53 (br d, *J*=7.09 Hz,4 H).

[1324] **화합물 358:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-***

페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.

[1325] **화합물 359:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.***

[1326] **화합물 360:** ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (2 mL) 중의 (S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부탄산 염산염 (150 mg, 383 μmol)의 혼합물에 DIPEA (334uL, 1.92 mmol) 및 이어서 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (102 mg, 421 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 597.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.79 (s, 1 H) 9.38 (br d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 9.07 (d, *J*=5.70 Hz, 1 H) 8.64 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) 8.21 (dd, *J*=8.11, 5.48 Hz, 1 H) 8.06 - 8.15 (m, 2 H) 7.87 (t, *J*=6.80 Hz, 1 H) 7.58 (br s, 1 H) 6.64 (t, *J*=7.45 Hz, 1 H) 5.44 (br d, *J*=7.89 Hz, 1 H) 3.47 - 3.62 (m, 6 H) 3.33 - 3.40 (m, 4 H) 2.54 - 2.85 (m, 6 H) 1.92 - 1.99 (m, 5 H) 1.74 - 1.90 (m, 4 H).

[1327] **화합물 361:** ***4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1328] **화합물 362:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (59 mg, 421 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 495.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.33 - 8.76 (m, 2 H) 7.34 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 3.69 (br d, J=9.65 Hz, 2 H) 3.37 - 3.46 (m, 2 H) 2.85 - 3.05 (m, 10 H) 2.72 - 2.77 (m, 2 H) 2.60 - 2.67 (m, 2 H) 2.04 - 2.28 (m, 2 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.60 - 1.80 (m, 4 H).

[1329] **화합물 363:** ***4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1330] **화합물 364:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (40 μL, 421 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 510.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 에탄올-d_4) δ ppm 8.35 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.28 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 4.91 - 4.94 (m, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.81 (br d, J=13.59 Hz, 1 H) 2.75 (br t, J=6.14 Hz, 2 H) 2.56 - 2.71 (m, 4 H) 2.24 (br d, J=4.82 Hz, 2 H) 1.87 - 2.01 (m, 1 H) 1.64 - 1.87 (m, 4 H) 1.50 - 1.62 (m, 1 H).

[1331] **화합물 365:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 5-브로모-2-클로로-피리미딘 (89 mg, 460 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 에탄올-d_4) δ ppm 8.28 (s, 2 H) 7.30 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.36 (t, J=6.06 Hz, 1 H)

3.66 - 3.79 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 2.98 (br dd, J=13.78, 7.17 Hz, 2 H) 2.85 - 2.92 (m, 5 H) 2.73 (t, J=5.95 Hz, 2 H) 2.62 (br t, J=7.39 Hz, 2 H) 2.14 - 2.27 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 1.88 (q, J=5.90 Hz, 2 H) 1.70 - 1.80 (m, 2 H) 1.59 - 1.69 (m, 2 H).

[1332] **화합물 366:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

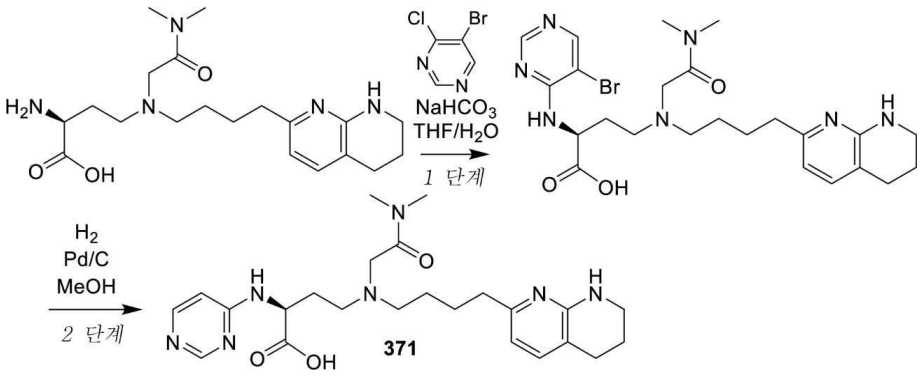
[1333] **화합물 367:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1334] **화합물 368:** ***4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1335] **화합물 369:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (64 mg, 460 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 510.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 에탄올-d_4) δ ppm 8.07 (s, 2 H) 7.20 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.33 (t, J=5.73 Hz, 1 H) 3.55 - 3.72 (m, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 2.92 - 3.00 (m, 1 H) 2.82 - 2.92 (m, 4 H) 2.78 (br t, J=7.17 Hz, 2 H) 2.71 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 2.55 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 2.15 - 2.27 (m, 1 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 1.87 (q, J=5.79 Hz, 2 H) 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 1.62 - 1.71 (m, 2 H) 1.52 - 1.62 (m, 2 H) 0.84 - 0.97 (m, 2 H) 0.51 - 0.67 (m, 2 H).

[1336] **화합물 370:** ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산.***

[1337] **반응식 44, 화합물 371:**

[1338] 

[1339] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 5-브로모-4-클로로-피리미딘 (89 mg, 460 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (161 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.4 $(M+H)^+$.

[1340] 2 단계: ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (4 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (210 mg, 383 μmol)의 혼

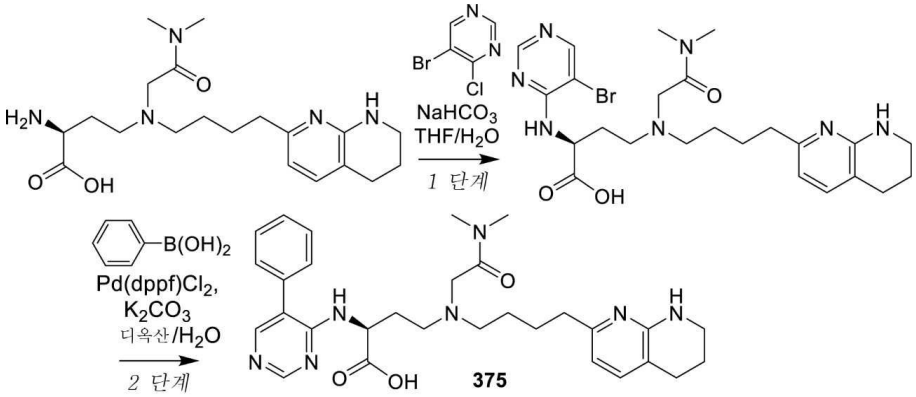
합물에 10 중량% Pd/C (50 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 470.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 에탄올-d_4) δ ppm 8.34 (s, 1 H) 7.91 (br s, 1 H) 7.26 (br d, J=7.06 Hz, 1 H) 6.58 (br s, 1 H) 6.42 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.54 (br s, 1 H) 3.58 (br d, J=15.66 Hz, 1 H) 3.34 - 3.46 (m, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 2.85 - 2.92 (m, 4 H) 2.51 - 2.79 (m, 7 H) 2.16 (br s, 1 H) 2.05 (br d, J=5.95 Hz, 1 H) 1.87 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 1.65 - 1.82 (m, 2 H) 1.47 - 1.65 (m, 2 H).

[1341] **화합물 372:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 511 μmol) 및 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (86 mg, 613 μmol)의 혼합물에 DIPEA (445 μL, 2.55 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 495.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.57 (s, 1 H) 8.85 (br d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.56 - 8.65 (m, 1 H) 8.29 (d, J=7.94 Hz, 1 H) 7.72 - 7.85 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.18 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.04 (t, J=5.51 Hz, 1 H) 3.68 (br d, J=15.66 Hz, 1 H) 3.50 (br d, J=15.21 Hz, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.05 (br d, J=4.63 Hz, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 2.86 (br dd, J=11.91, 5.73 Hz, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.70 - 2.76 (m, 1 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 2.40 (br d, J=6.39 Hz, 1 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 1.50 - 1.92 (m, 6 H).

[1342] **화합물 373:** ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1343] **화합물 374:** ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.***

[1344] **반응식 45, 화합물 375:**



[1345]

[1346] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.2 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 5-브로모-4-클로로-피리미딘 (89 mg, 460 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (160.93 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.4 $(M+H)^+$.

[1347] 2 단계: ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (210 mg, 383 μmol) 및 페닐보론산 (56 mg, 459 μmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (28 mg, 38 μmol) 및

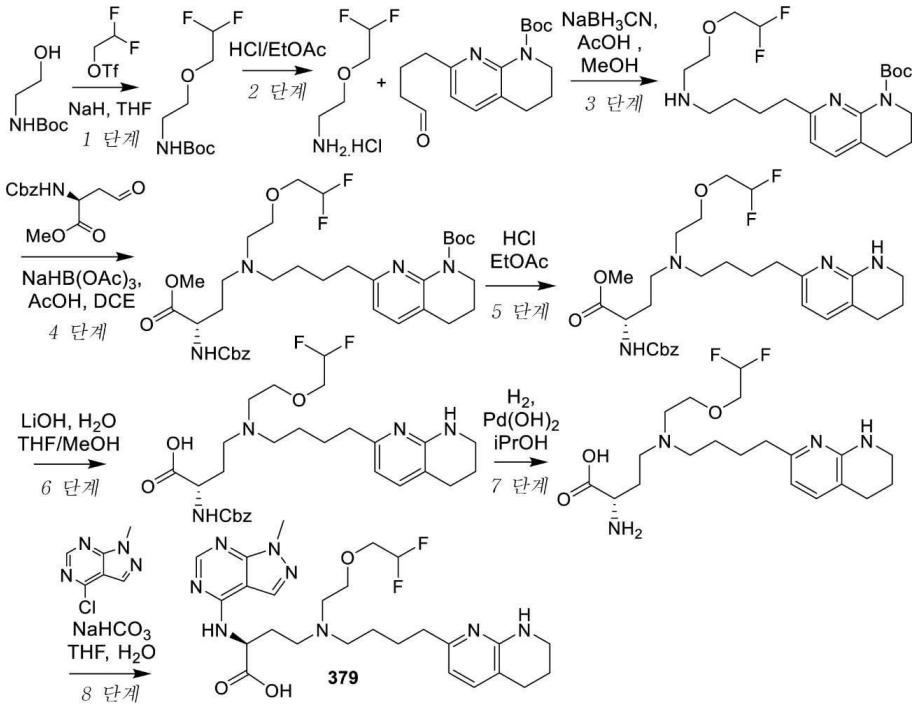
K_2CO_3 (106 mg, 766 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 546.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 3 H) 7.49 (br d, J=7.58 Hz, 3 H) 6.53 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.77 - 4.78 (m, 1 H) 4.13 - 4.28 (m, 2 H) 3.35 - 3.45 (m, 3 H) 3.18 - 3.31 (m, 3 H) 2.84 - 2.99 (m, 6 H) 2.62 - 2.79 (m, 4 H) 2.41 (br s, 1 H) 2.19 (br s, 1 H) 1.85 (q, J=5.81 Hz, 2 H) 1.70 (br s, 4 H).

[1348] **화합물 376:**
(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1349] **화합물 377:**
(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산: DMA (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 383 μmol) 및 4-클로로-2-(3-피리딜)퀴나졸린 (102 mg, 421 μmol)의 혼합물에 DIPEA (334 μL, 1.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 597.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 에탄올-d_4) δ ppm 9.57 (s, 1 H) 8.85 (br d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.56 - 8.65 (m, 1 H) 8.29 (d, J=7.94 Hz, 1 H) 7.72 - 7.85 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.18 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.04 (t, J=5.51 Hz, 1 H) 3.68 (br d, J=15.66 Hz, 1 H) 3.50 (br d, J=15.21 Hz, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.05 (br d, J=4.63 Hz, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 2.86 (br dd, J=11.91, 5.73 Hz, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.70 - 2.76 (m, 1 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 2.40 (br d, J=6.39 Hz, 1 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 1.50 - 1.92 (m, 6 H).

[1350] **화합물 378:**
(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.

[1351] **반응식 46, 화합물 379:**



[1352]

[1353] 1 단계: ***tert-부틸 (2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)카바메이트:*** THF (100 mL) 중의 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카바메이트 (15 g, 93.05 mmol)의 용액에 -10℃에서 광유 (8.19 g, 204.72 mmol) 중의 60 중량% NaH 분산액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였으며, 이때 THF (10 mL) 중의 2,2-디플루오로

에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (19.92 g, 93.05 mmol)의 용액을 -10℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음 물로 희석하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1354] 2 단계: ***2-(2,2-디플루오로에톡시)에탄아민 염산염:*** tert-부틸 (2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)카바메이트 (20 g, 88.80 mmol)를 EtOAc (111 mL) 중의 4 M HCl에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[1355] 3 단계: ***tert-부틸 7-(4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** MeOH (100 mL) 중의 2-(2,2-디플루오로에톡시)에탄아민 염산염 (11.94 g, 73.92 mmol)의 용액에 0℃에서 HOAc (5.64 mL, 98.56 mmol), $NaBH_3CN$ (6.19 g, 98.56 mmol), 및 이어서 MeOH (50 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-옥소부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (15 g, 49.28 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시킨 다음 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 414.4 $(M+H)^+$.

[1356] 4 단계: ***(S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트:*** DCE (200 mL) 중의 tert-부틸 7-(4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (19 g, 32.16 mmol) 및 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (8.53 g, 32.16 mmol)의 혼합물에 0℃에서 AcOH (2.76 mL, 48.25 mmol)를 첨가하고, $NaBH(OAc)_3$ (10.23 g, 48.25 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 및 포화 수성 $NaHCO_3$의 혼합물 중에 용해시키고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 미정제 잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS (ESI+): m/z = 663.5 $(M+H)^+$.

[1357] 5 단계: ***(S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** (S)-tert-부틸 7-(4-((3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부틸)(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)아미노)부틸)-3,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (3.5 g, 5.28 mmol)를 EtOAc (13.20 mL) 중의 4 M HCl에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음 물에 붓고, 1 M NaOH를 첨가하여 pH = 8로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 563.4 $(M+H)^+$.

[1358] 6 단계: ***(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (10 mL) 및 H_2O (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (2.8 g, 4.98 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (418 mg, 9.95 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정한 다음 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 549.4 $(M+H)^+$.

[1359] 7 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (30 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (3 g, 5.13 mmol)의 용액에 20 중량% $Pd(OH)_2/C$ (720 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 3시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 415.4 $(M+H)^+$.

[1360] 8 단계: ***(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (1.6 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 333 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (140 mg, 1.66 mmol) 및 이어서 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (62 mg, 366 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 547.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 5.85 - 6.16 (m, 1 H) 5.07 (br dd, *J*=8.01, 5.32 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.94 - 4.03 (m, 2 H) 3.78 (td, *J*=14.73, 3.67 Hz, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 5 H) 3.32 - 3.40 (m, 3 H) 2.74 - 2.88 (m, 4 H) 2.46 - 2.73 (m, 2 H) 1.75 - 1.99 (m, 6 H).

[1361] **화합물 380:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.***

[1362] **화합물 381:** ***(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 333 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (56 mg, 665 μmol) 및 이어서 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (91 mg, 499 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 561.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.62 (s, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 5.84 - 6.17 (m, 1 H) 4.77 (dd, *J*=8.50, 5.07 Hz, 1 H) 3.96 (br d, *J*=4.40 Hz, 2 H) 3.78 (br t, *J*=14.37 Hz, 2 H) 3.44 - 3.55 (m, 5 H) 3.32 - 3.44 (m, 3 H) 2.72 - 2.88 (m, 4 H) 2.44 - 2.56 (m, 1 H) 2.24 - 2.38 (m, 1 H) 1.73 - 2.00 (m, 6 H).

[1363] **화합물 382:** ***(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.6 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 333 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (140 mg, 1.66 mmol) 및 이어서 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (57 mg, 366 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.87 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.84 - 6.15 (m, 1 H) 5.26 (dd, *J*=8.68, 5.26 Hz, 1 H) 3.97 (br s, 2 H) 3.77 (td, *J*=14.79, 3.55 Hz, 2 H) 3.47 - 3.54 (m, 5 H) 3.33 - 3.39 (m, 3 H) 2.76 - 2.85 (m, 4 H) 2.43 - 2.69 (m, 2 H) 1.77 - 1.99 (m, 6 H).

[1364] **화합물 383:** ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1.6 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 333 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (140 mg, 1.66 mmol) 및 이어서 5-브로모-2-플루오로피리미딘 (65 mg, 366 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 571.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 (s, 2 H) 7.60 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 5.80 - 6.22 (m, 1 H) 4.64 (dd, *J*=8.62, 5.07 Hz, 1 H) 3.95 (br t, *J*=4.65 Hz, 2 H) 3.78 (td, *J*=14.67, 1.83 Hz, 2 H) 3.47 - 3.55 (m, 4 H) 3.32 - 3.46 (m, 3 H) 3.25 - 3.30 (m, 1 H) 2.75 - 2.86 (m, 4 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.21 - 2.34 (m, 1 H) 1.96 (dt, *J*=11.77, 6.04 Hz, 2 H) 1.80 (br d, *J*=2.81 Hz, 4 H).

[1365] **화합물 384:** ***(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미***

노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산: THF (1.6 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 332 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (140 mg, 1.66 mmol) 및 이어서 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (67 mg, 366 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 561.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 (br d, *J*=6.11 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=6.11 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.82 - 6.17 (m, 1 H) 4.83 (br s, 1 H) 3.95 (br s, 2 H) 3.77 (td, *J*=14.70, 3.61 Hz, 2 H) 3.45 - 3.57 (m, 5 H) 3.32 - 3.45 (m, 3 H) 2.72 - 2.90 (m, 4 H) 2.43 - 2.56 (m, 1 H) 2.25 - 2.40 (m, 1 H) 1.70 - 2.03 (m, 6 H).

[1366] 화합물 385: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1367] 화합물 386: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산.*

[1368] 화합물 387: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1369] 화합물 388: *(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1370] 화합물 389: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1371] 화합물 390: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산.*

[1372] 화합물 391: *(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1373] 화합물 392: *(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1374] 화합물 393: *(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1375] 화합물 394: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1376] 화합물 395: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1377] 화합물 396: *2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1378] 화합물 397: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*

[1379] 화합물 398: *(S)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1380] 화합물 399: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1381] 화합물 400: *(S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1382] 화합물 401: *(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-*

1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1383] 화합물 402: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1384] 화합물 403: *(S)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1385] 화합물 404: *2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1386] 화합물 405: *4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.*

[1387] 화합물 406: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1388] 화합물 407: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1389] 화합물 408: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1390] 화합물 409: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1391] 화합물 410: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1392] 화합물 411: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*

[1393] 화합물 412: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1394] 화합물 413: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1395] 화합물 414: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1396] 화합물 415: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)부탄산.*

[1397] 화합물 416: *(S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1398] 화합물 417: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄산.*

[1399] 화합물 418: *(S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1400] 화합물 419: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산.*

[1401] 화합물 420: *(S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1402] 화합물 421: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1403] 화합물 422: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피*

리딘-2-일)아미노)부탄산.

[1404] 화합물 423: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산.*

[1405] 화합물 424: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)부탄산.*

[1406] 화합물 425: *(R)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.*

[1407] 화합물 426: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1408] 화합물 427: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퍼리딘-3-일아미노)부탄산.*

[1409] 화합물 428: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1410] 화합물 429: *(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1411] 화합물 430: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1412] 화합물 431: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퍼리딘-2-일아미노)부탄산.*

[1413] 화합물 432: *(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1414] 화합물 433: *(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1415] 화합물 434: *(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1416] 화합물 435: *(S)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1417] 화합물 436: *(S)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1418] 화합물 437: *(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1419] 화합물 438: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퍼리미딘-4-일아미노)부탄산.*

[1420] 화합물 439: *(S)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1421] 화합물 440: *(S)-2-((7-메틸-7H-퍼롤로[2,3-d]퍼리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1422] 화합물 441: *(S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1423] 화합물 442: *(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1424] 화합물 443: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)*

아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1425] 화합물 444: *(S)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1426] 화합물 445: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1427] 화합물 446: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.*

[1428] 화합물 447: *(S)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1429] 화합물 448: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1430] 화합물 449: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1431] 화합물 450: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1432] 화합물 451: *(S)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1433] 화합물 452: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*

[1434] 화합물 453: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1435] 화합물 454: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1436] 화합물 455: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1437] 화합물 456: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1438] 화합물 457: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1439] 화합물 458: *(S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1440] 화합물 459: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1441] 화합물 460: *(S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1442] 화합물 461: *(S)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1443] 화합물 462: *(S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1444] 화합물 463: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1445] 화합물 464: *(S)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트*

라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1446] 화합물 465: (S)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1447] 화합물 466: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1448] 화합물 467: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산.

[1449] 화합물 468: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1450] 화합물 469: (S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1451] 화합물 470: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1452] 화합물 471: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산.

[1453] 화합물 472: (S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1454] 화합물 473: (S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1455] 화합물 474: (S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1456] 화합물 475: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1457] 화합물 476: (S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1458] 화합물 477: (S)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1459] 화합물 478: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1460] 화합물 479: (S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1461] 화합물 480: (S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1462] 화합물 481: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-퓨롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1463] 화합물 482: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1464] 화합물 483: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.

[1465] 화합물 484: (S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1466] 화합물 485: (S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부

틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산.

[1467] 화합물 486: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1468] 화합물 487: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1469] 화합물 488: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1470] 화합물 489: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*

[1471] 화합물 490: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1472] 화합물 491: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1473] 화합물 492: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1474] 화합물 493: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1475] 화합물 494: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1476] 화합물 495: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.*

[1477] 화합물 496: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1478] 화합물 497: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1479] 화합물 498: *(S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1480] 화합물 499: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산.*

[1481] 화합물 500: *(S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1482] 화합물 501: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄산.*

[1483] 화합물 502: *(S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1484] 화합물 503: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)부탄산.*

[1485] 화합물 504: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산.*

[1486] 화합물 505: *(S)-4-((2-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)부탄산.*

[1487] 화합물 506: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)*

아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1488] 화합물 507: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산.*

[1489] 화합물 508: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1490] 화합물 509: *(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1491] 화합물 510: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1492] 화합물 511: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산.*

[1493] 화합물 512: *(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1494] 화합물 513: *(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1495] 화합물 514: *(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1496] 화합물 515: *(S)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1497] 화합물 516: *(S)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1498] 화합물 517: *(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1499] 화합물 518: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*

[1500] 화합물 519: *(S)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1501] 화합물 520: *(S)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1502] 화합물 521: *(S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1503] 화합물 522: *(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1504] 화합물 523: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1505] 화합물 524: *(S)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1506] 화합물 525: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1507] 화합물 526: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.*

[1508] 화합물 527: *(S)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라*

히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1509] 화합물 528: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1510] 화합물 529: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1511] 화합물 530: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1512] 화합물 531: *(S)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1513] 화합물 532: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*

[1514] 화합물 533: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1515] 화합물 534: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1516] 화합물 535: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1517] 화합물 536: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1518] 화합물 537: *(S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1519] 화합물 538: *(S)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1520] 화합물 539: *(S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1521] 화합물 540: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1522] 화합물 541: *(S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1523] 화합물 542: *(S)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1524] 화합물 543: *(S)-4-((2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1525] 화합물 544: *(S)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1526] 화합물 545: *(S)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)-4-((2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1527] 화합물 546: *(S)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1528] 화합물 547: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산.*

[1529] 화합물 548: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-*

(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1530] 화합물 549: *(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1531] 화합물 550: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1532] 화합물 551: *(S)-2-(피리딘-2-일아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1533] 화합물 552: *(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1534] 화합물 553: *(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1535] 화합물 554: *(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1536] 화합물 555: *(S)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1537] 화합물 556: *(S)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1538] 화합물 557: *(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1539] 화합물 558: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*

[1540] 화합물 559: *(S)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1541] 화합물 560: *(S)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1542] 화합물 561: *(S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1543] 화합물 562: *(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1544] 화합물 563: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1545] 화합물 564: *(S)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1546] 화합물 565: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1547] 화합물 566: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.*

[1548] 화합물 567: *(S)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1549] 화합물 568: *(S)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1550] 화합물 569: *(S)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-*

1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1551] 화합물 570: *(S)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1552] 화합물 571: *(S)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1553] 화합물 572: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*

[1554] 화합물 573: *(S)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1555] 화합물 574: *(S)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1556] 화합물 575: *(S)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1557] 화합물 576: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1558] 화합물 577: *(S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1559] 화합물 578: *(S)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1560] 화합물 579: *(S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1561] 화합물 580: *(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1562] 화합물 581: *(S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1563] 화합물 582: *(S)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1564] 화합물 583: *(S)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1565] 화합물 584: *(S)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1566] 화합물 585: *(S)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)-4-((2-(피리딘-2-일옥시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1567] 화합물 586: *(S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1568] 화합물 587: *(S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산.*

[1569] 화합물 588: *(S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1570] 화합물 589: *(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1571] 화합물 590: *(S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미*

노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1572] 화합물 591: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산.

[1573] 화합물 592: (S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1574] 화합물 593: (S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1575] 화합물 594: (S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1576] 화합물 595: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1577] 화합물 596: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산.

[1578] 화합물 597: (S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1579] 화합물 598: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.

[1580] 화합물 599: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1581] 화합물 600: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1582] 화합물 601: (S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1583] 화합물 602: (S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1584] 화합물 603: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1585] 화합물 604: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1586] 화합물 605: (S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1587] 화합물 606: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.

[1588] 화합물 607: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)부탄산.

[1589] 화합물 608: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1590] 화합물 609: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1591] 화합물 610: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1592] 화합물 611: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미

노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1593] 화합물 612: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.

[1594] 화합물 613: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.

[1595] 화합물 614: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.

[1596] 화합물 615: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.

[1597] 화합물 616: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)부탄산.

[1598] 화합물 617: (S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1599] 화합물 618: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄산.

[1600] 화합물 619: (S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1601] 화합물 620: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산.

[1602] 화합물 621: (S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1603] 화합물 622: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.

[1604] 화합물 623: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.

[1605] 화합물 624: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산.

[1606] 화합물 625: (S)-4-((2-(3,5-디플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)부탄산.

[1607] 화합물 626: (S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1608] 화합물 627: (S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산.

[1609] 화합물 628: (S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.

[1610] 화합물 629: (S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.

[1611] 화합물 630: (S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산.

[1612] 화합물 631: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산.*

[1613] 화합물 632: *(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1614] 화합물 633: *(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1615] 화합물 634: *(S)-2-((1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1616] 화합물 635: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1617] 화합물 636: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1618] 화합물 637: *(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1619] 화합물 638: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산.*

[1620] 화합물 639: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1621] 화합물 640: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1622] 화합물 641: *(S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1623] 화합물 642: *(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1624] 화합물 643: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1625] 화합물 644: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1626] 화합물 645: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸) (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1627] 화합물 646: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.*

[1628] 화합물 647: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1629] 화합물 648: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1630] 화합물 649: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1631] 화합물 650: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1632] 화합물 651: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*

[1633] 화합물 652: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*

[1634] 화합물 653: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-(피리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1635] 화합물 654: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1636] 화합물 655: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*

[1637] 화합물 656: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)부탄산.*

[1638] 화합물 657: *(S)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1639] 화합물 658: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄산.*

[1640] 화합물 659: *(S)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1641] 화합물 660: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산.*

[1642] 화합물 661: *(S)-2-((9H-퓨린-6-일)아미노)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*

[1643] 화합물 662: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.*

[1644] 화합물 663: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-*

((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산.

[1645] 화합물 664: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산.*

[1646] 화합물 665: *(S)-4-((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인돌-3-일)아미노)부탄산.*

[1647] 화합물 666: *(R)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.* 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 메틸 (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트를 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 493.3. [M+H]+, 실측치 493.3.

[1648] 화합물 667: *(S)-4-((2-메톡시에틸) (5-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.* 2-메톡시에탄-1-아민 및 (S)-4-((2-메톡시에틸) (5-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)펜틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산을 사용한 절차 A, 4-클로로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H, 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 507.3. [M+H]+, 실측치 507.3.

[1649] 화합물 668: *(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산.* 2-메톡시에탄-1-아민을 사용한 절차 A, 2-클로로퀴녹살린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 493.3. [M+H]+, 실측치 493.3.

[1650] 화합물 669: *(2S)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)((테트라히드로푸란-2-일)메틸)아미노)부탄산.*

[1651] 화합물 670: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:* DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 혼합물에 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (68 mg, 378 μmol) 및 DIPEA (299 μL, 1.72 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6으로 조정하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 511.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.53 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 7.78 (d, *J*=1.10 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.00 (br s, 1 H) 6.54 (dd, *J*=1.71, 2.69 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.90 (br s, 1 H) 4.58 (t, *J*=5.07 Hz, 1 H) 4.43 - 4.49 (m, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 2.80 - 3.19 (m, 6 H) 2.59 - 2.72 (m, 4 H) 1.94 - 2.31 (m, 4 H) 1.86 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.63 - 1.79 (m, 4 H).

[1652] 화합물 671: *(S)-4-((3,3-디플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:* DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((3-플루오로프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (140 mg, 344 μmol)의 용액에 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (102 mg, 378 μmol) 및 DIPEA (299 μL, 1.72 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 572.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.57 (dd, *J*=0.73, 2.08 Hz, 1 H) 8.84 (td, *J*=1.86, 8.01 Hz, 1 H) 8.63 (dd, *J*=1.59, 4.89 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.77 - 7.90 (m, 2 H) 7.48 - 7.59 (m, 2 H) 7.16 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.36 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.90 - 4.93 (m, 1 H) 4.39 - 4.60 (m, 2 H) 3.23 - 3.32 (m, 3 H) 2.89 - 3.19 (m, 5 H) 2.55 - 2.66 (m, 4 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.27 - 2.39 (m, 1 H) 1.95 - 2.15 (m, 2 H) 1.71 - 1.85 (m, 6 H).

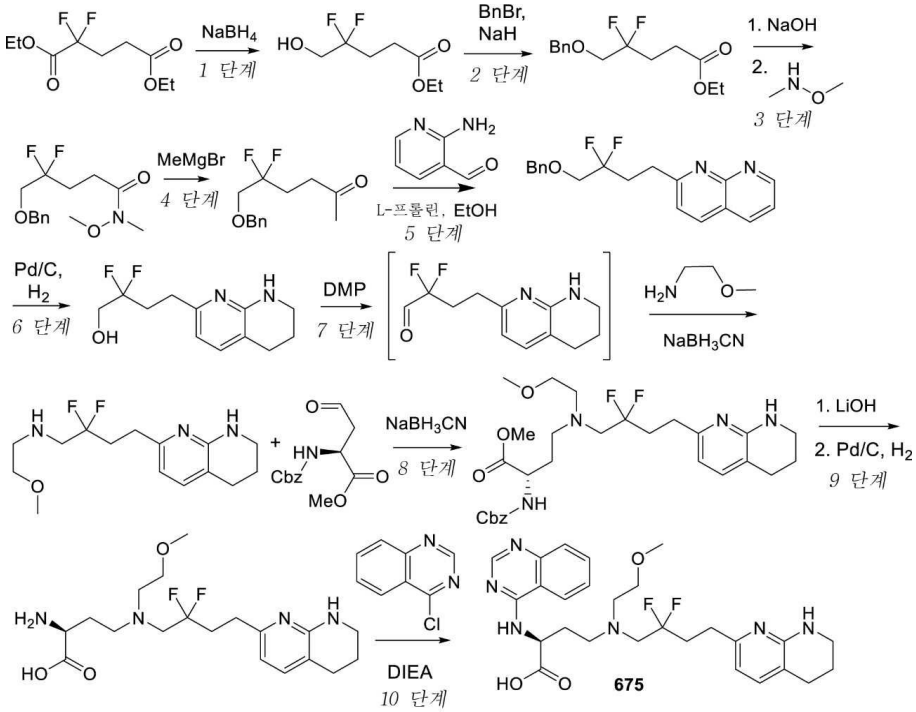
[1653] 화합물 672: *(R)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.* 실시예 213의 키랄 SFC 분리로부터 수득됨. LCMS (ESI+): m/z = 500.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.98 (s, 1 H) 7.19 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 4.22 (br s, 1 H) 3.75 (br d, *J*=6.62 Hz, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H)

3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 3 H) 3.03 (s, 6 H) 2.93 - 3.01 (m, 2 H) 2.70 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 2.22 - 2.34 (m, 1 H) 2.01 (br dd, *J*=14.33, 5.07 Hz, 1 H) 1.87 (q, *J*=5.84 Hz, 2 H) 1.72 (br s, 4 H) 1.19 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1654] **화합물 673:** ***(S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 실시예 210의 키랄 SFC 분리로부터 수득됨. LCMS (ESI+): m/z = 513.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.34 (s, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.41 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.41 (br s, 1 H) 3.75 (br s, 1 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.29 - 3.30 (m, 1 H) 2.90 - 3.19 (m, 5 H) 2.70 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 2.06 (br dd, *J*=14.77, 5.51 Hz, 1 H) 1.87 (q, *J*=5.95 Hz, 2 H) 1.73 (br s, 4 H) 1.27 (s, 9 H) 1.19 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1655] **화합물 674:** ***(R)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** 실시예 209의 키랄 SFC 분리로부터 수득됨. LCMS (ESI+): m/z = 510.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.19 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=7.06 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=3.53 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=3.31 Hz, 1 H) 6.58 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.74 (br d, *J*=6.39 Hz, 1 H) 3.90 (br s, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.54 - 3.67 (m, 1 H) 3.47 (t, *J*=5.51 Hz, 2 H) 3.38 (br s, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.35 (s, 1 H) 3.27 (br d, *J*=10.58 Hz, 1 H) 3.02 - 3.22 (m, 2 H) 2.69 - 2.85 (m, 4 H) 2.54 (br s, 1 H) 2.18 (br d, *J*=18.74 Hz, 1 H) 2.04 (s, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 4 H) 1.78 (br s, 1 H) 1.25 (d, *J*=5.95 Hz, 3 H).

[1656] **반응식 47, 화합물 675:**



[1657]

[1658] 1 단계: ***에틸 4,4-디플루오로-5-히드록시펜타노에이트.*** 0℃에서 THF/메탄올 (6/4 mL) 중의 디에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트 (1 g, 4.46 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (253 mg, 6.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고; 이어서 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고; 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4,4-디플루오로-5-히드록시펜타노에이트 (800 mg)를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 182.08; $[M+H]^+$ 실측치 183.4.

[1659] 2 단계: ***에틸 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로펜타노에이트.*** 0℃에서 에틸 4,4-디플루오로-5-히드록시펜타노에이트

(800 mg, 4.4 mmol)의 THF 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 264 mg, 6.6 mmol)를 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드 (6.6 mmol, 784 μL)를 첨가하고; 천천히 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고; 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로펜타노에이트 (1.17 g, 97% 수율)를 수득하였다.

[1660] 3 단계: ***5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-N-메톡시-N-메틸펜탄아미드.*** 메탄올 중의 에틸 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로펜타노에이트 (1.17 g, 4.3 mmol)의 용액에 NaOH 용액 (2 M, 4.3 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 용액으로 산성화하고 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1661] THF (10 mL) 중의 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로펜탄산 (720 mg, 2.95 mmol)의 혼합물에 HATU (1.35 g, 3.53 mmol), DIEA (1.29 mL, 7.37 mmol), 및 N,O-디메틸히드록실아민 염산염 (346 mg, 3.53 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (10 mL)를 첨가하였고; DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-N-메톡시-N-메틸펜탄아미드 (300 mg)를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 287.13; $[M+H]^+$ 실측치 288.10.

[1662] 4 단계: ***6-(벤질옥시)-5,5-디플루오로헥산-2-온.*** 0℃에서 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-N-메톡시-N-메틸펜탄아미드 (300 mg, 1.0 mmol)의 THF 용액에 THF 중의 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (3 M, 0.7 mL, 2 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반하였다. NH_4Cl 용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고; 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(벤질옥시)-5,5-디플루오로헥산-2-온 (200 mg)을 수득하였다.

[1663] 5 단계: ***2-(4-(벤질옥시)-3,3-디플루오로부틸)-1,8-나프티리딘.*** EtOH (10 mL) 중의 6-(벤질옥시)-5,5-디플루오로헥산-2-온 (200 mg, 0.82 mmol) 및 2-아미노피리딘-3-카르브알데히드 (131 mg, 1.07 mmol)의 혼합물에 L-프롤린 (48 mg, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 환류시켰다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1 내지 1:3)로 정제하여 2-(4-(벤질옥시)-3,3-디플루오로부틸)-1,8-나프티리딘 (160 mg, 59% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 328.14; $[M+H]^+$ 실측치 329.18.

[1664] 6 단계: ***2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-올.*** 2-(4-(벤질옥시)-3,3-디플루오로부틸)-1,8-나프티리딘 (160 mg, 0.49 mmol)을 함유하는 플라스크에 $Pd(OH)_2$ (탄소 상 20 중량%, 15 mg)를 채운 다음 MeOH (3 mL)로 희석하였다. 플라스크를 진공화시키고 H_2로 3주기 동안 재충전한 다음 H_2 분위기하에 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고 진공에서 농축시켜 2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 242.12; $[M+H]^+$ 실측치 243.024.

[1665] 7 단계: ***2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄알.*** 실온에서 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-올 (35 mg, 145 μmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (Dess-Martin periodinane) (64 g, 152 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 이어서 2-메톡시에탄-1-아민 (17 mg, 219 μmol) 및 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (77 mg, 364 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 역상 크로마토그래피로 정제하여 2,2-디플루오로-N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 299.18; $[M+H]^+$ 실측치 300.833.

[1666] 8 단계: ***메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부타노에이트.*** DCM/MeOH (1/0.5 mL) 중의 2,2-디플루오로-N-(2-메톡시에틸)-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부탄-1-아민 (15 mg, 50 μmol), 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)

카르보닐)아미노)-4-옥소부타노에이트 (4 mg, 60 μmol), 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (4 mg, 60 μmol)의 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 역상 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부타노에이트를 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.28; $[M+H]^+$ 실측치 549.337.

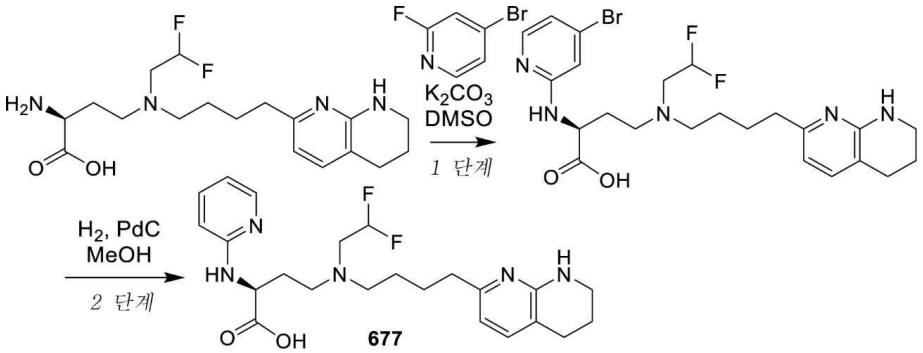
[1667] 9 단계: ***(S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부탄산.*** 4:1:1 THF/MeOH/H_2O (1.0 mL) 중의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부타노에이트 (20 mg, 36 μmol)의 용액에 LiOH (3 mg, 109 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 AcOH로 중화시키고 분취 역상 HPLC로 정제하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부탄산을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 534.27; $[M+H]^+$ 실측치 535.184.

[1668] MeOH (1 mL) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부탄산 (14 mg, 26 μmol)을 함유하는 플라스크에 $Pd(OH)_2$ (탄소 상 20 중량%, 1 mg)를 채웠다. 플라스크를 진공화시키고 H_2로 3주기 동안 재충전한 다음 H_2 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고 진공에서 농축시켜 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부탄산을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 400.23; $[M+H]^+$ 실측치 401.067.

[1669] 10 단계: ***(S)-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** ^{i}PrOH (1 mL) 중의 4-클로로퀴나졸린 (8 mg, 49 μmol), (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)부탄산 (13 mg, 33 μmol) 및 DIEA (17 μL, 97 μmol)의 혼합물을 15시간 동안 85℃로 가열하였다. 이어서 혼합물을 AcOH로 중화시키고 분취 역상 HPLC로 정제하여 (S)-4-((2,2-디플루오로-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-메톡시에틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 528.27; $[M+H]^+$ 실측치 529.415. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.43 (m, 5H), 3.28 – 2.94 (m, 9H), 2.93 – 2.67 (m, 4H), 2.63 – 2.10 (m, 3H), 2.04 – 1.79 (m, 2H).

[1670] **화합물 676:** ***(S)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-페녹시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (100 mg, 234 μmol)의 혼합물에 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (43 mg, 258 μmol) 및 $NaHCO_3$ (59 mg, 703 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 559.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.28 - 8.65 (m, 2 H) 7.57 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.26 (br t, J=7.95 Hz, 2 H) 6.87 - 7.09 (m, 3 H) 6.65 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.11 (br dd, J=8.50, 5.07 Hz, 1 H) 4.41 (br d, J=4.52 Hz, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 3.37 - 3.86 (m, 8 H) 2.48 - 3.00 (m, 6 H) 1.69 - 2.17 (m, 6 H).

[1671] 반응식 48, 화합물 677:



[1672]

[1673] 1 단계: ***(S)-2-((4-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMSO (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 540 μmol) 및 4-브로모-2-플루오로피리딘 (105 mg, 594 μmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (373 mg, 2.70 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 526.2 $(M+H)^+$.

[1674] 2 단계: ***(S)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-2-일아미노)부탄산:*** MeOH (4 mL) 중의 (S)-2-((4-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-((2,2-디플루오로에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (200 mg, 380 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (80 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 12시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 448.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.89 (dd, J=5.14, 1.10 Hz, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.40 (ddd, J=8.62, 6.97, 1.90 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 6.50 - 6.57 (m, 1 H) 6.46 (dd, J=10.51, 7.95 Hz, 2 H) 5.68 - 6.08 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=7.09, 4.89 Hz, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 2.50 - 2.84 (m, 10 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 1.58 - 1.59 (m, 1 H) 1.48 - 1.59 (m, 1 H).

[1675] 화합물 678: ***(S)-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산.*** THF (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (103 mg, 264 umol) 및 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (49 mg, 291 umol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (111 mg, 1.32 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 524.3

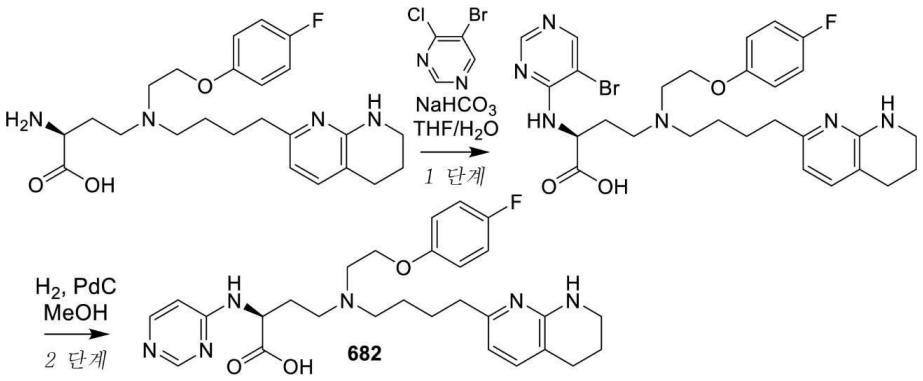
[1676] 화합물 679: ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (100 mg, 231 μmol) 및 7-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (43 mg, 254 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (97 mg, 1.15 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 529.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.63 (br s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.15 - 5.35 (m, 1 H) 5.08 (br dd, *J*=8.38, 5.32 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 3.54 - 3.75 (m, 6 H) 3.49 - 3.53 (m, 2 H) 3.41 (s, 5 H) 2.77 - 2.85 (m, 4 H) 2.53 - 2.74 (m, 2 H) 1.79 - 1.99 (m, 6 H).

[1677] 화합물 680: ***(S)-4-((2-플루오로-3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘***

-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산. 물 (1mL) 중의 (S)-4-(((3-플루오로옥세탄-3-일)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 (5 mg)의 용액에 황산 (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 (*S*)-4-((2-플루오로-3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산을 TFA염으로서 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 541.3; $[M+H]^+$ 실측치 541.24. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.40 – 5.23 (m, 1H), 3.92 – 3.63 (m, 6H), 3.63 – 3.41 (m, 3H), 2.95 – 2.62 (m, 8H), 2.41 (s, 1H), 2.06 – 1.66 (m, 9H).

[1678] **화합물 681:** ***(S)-4-((3-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 3-아미노프로판-1-올을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 493.3. [M+H]+, 실측치 493.2.

[1679] **반응식 49, 화합물 682:**

[1680] 

[1681] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 4:1 THF/H_2O (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 312 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (66 mg, 343 μmol) 및 $NaHCO_3$ (79 mg, 936 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 614.9 $(M+H)^+$.

[1682] 2 단계: ***(S)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (20 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (188 mg, 312 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (200 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC 컬럼으로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 523.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.30 (s, 1 H) 7.90 (br s, 1 H) 7.29 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 2 H) 6.81 - 6.89 (m, 2 H) 6.46 (d, J=7.45 Hz, 2 H) 4.49 (br s, 1 H) 4.15 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 2.82 - 3.30 (m, 6 H) 2.59 - 2.80 (m, 4 H) 2.24 (br d, J=5.26 Hz, 1 H) 2.00 - 2.12 (m, 1 H) 1.66 - 1.96 (m, 6 H).

[1683] **화합물 683:** ***(R)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산.*** 실시예 224의 키랄 SFC 분리로부터 수득됨. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.42 (br s, 1 H) 9.87 - 10.12 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.15 (br s, 1 H) 8.01 - 8.10 (m, 3 H) 7.91 (br s, 1 H) 7.60 (br d, *J*=6.84 Hz, 1 H) 7.40 - 7.53 (m, 3 H) 6.57 - 6.65 (m, 1 H) 4.53 (br s, 1 H) 3.84 (br s, 1 H) 3.42 (br s, 2 H) 3.28 (br s, 2 H) 3.25 (d, *J*=3.09 Hz, 3 H) 3.17 (br s, 4 H) 2.71 (br d, *J*=6.39 Hz, 4 H) 2.15 - 2.41 (m, 2 H) 1.64 - 1.86 (m, 6 H) 1.09 (br dd, *J*=8.27,

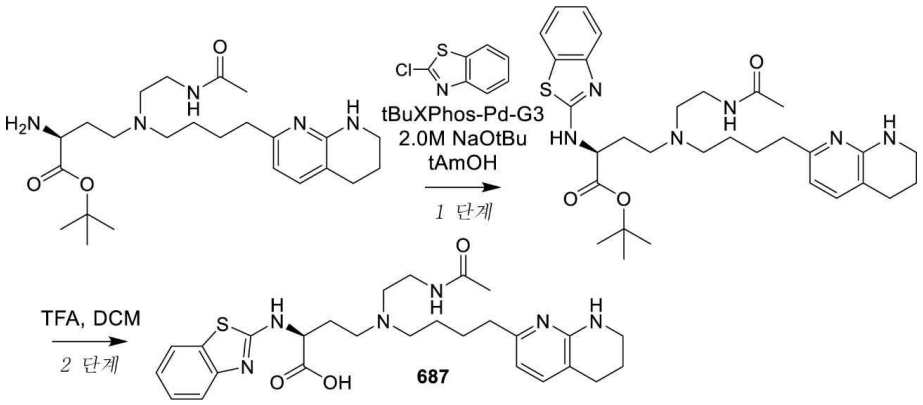
6.28 Hz, 3 H).

[1684] **화합물 684:** ***(S)-4-((2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 1-(2-아미노에틸)피롤리딘-2-온을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 546.3. [M+H]+, 실측치 546.3.

[1685] **화합물 685:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-(시클로프로필(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (2S)-2-아미노-4-[시클로프로필-[4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸] 아미노]부탄산 (150 mg, 433 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (66 mg, 476 μmol) 및 DIPEA (377 μL, 2.16 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 450.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ ppm 8.24 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.48 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.06 Hz, 1 H) 4.50 (t, *J*=5.29 Hz, 1 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 3.00 - 3.17 (m, 1 H) 2.53 - 2.95 (m, 7 H) 2.29 - 2.42 (m, 1 H) 2.15 (dq, *J*=14.72, 5.02 Hz, 1 H) 1.58 - 2.00 (m, 7 H) 0.54 - 0.79 (m, 4 H).

[1686] **화합물 686:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(4-플루오로페녹시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 337 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (52 mg, 371 μmol) 및 DIPEA (294 μL, 1.69 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 548.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.18 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.78 - 7.01 (m, 4 H) 6.46 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.52 (t, *J*=5.51 Hz, 1 H) 4.09 - 4.32 (m, 2 H) 3.33 - 3.44 (m, 2 H) 2.76 - 3.29 (m, 6 H) 2.52 - 2.74 (m, 4 H) 2.23 - 2.42 (m, 1 H) 2.15 (dq, *J*=14.75, 4.86 Hz, 1 H) 1.67 - 1.91 (m, 6 H).

[1687] **반응식 50, 화합물 687:**



[1688]

[1689] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (150 mg, 335 μmol) 및 2-클로로벤조[d]티아졸 (47 mg, 279 μmol)의 혼합물에 THF (279 μL, 558 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 이어서 *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 581.4 $(M+H)^+$.

[1690] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부타노에이트 (200 mg, 332 μmol)를 5:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역

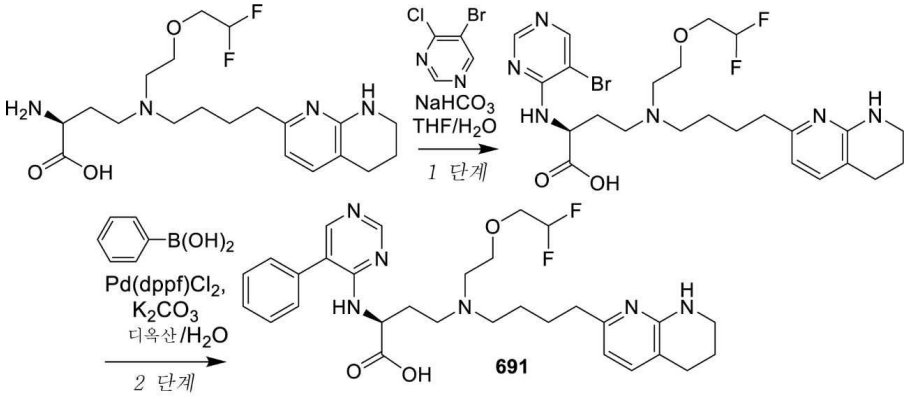
상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =525.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (br d, *J*=5.62 Hz, 1 H) 7.75 (br t, *J*=5.14 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=7.95 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.96 - 7.08 (m, 2 H) 6.72 (br s, 1 H) 6.24 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.38 (br d, *J*=5.14 Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 2.51 - 2.78 (m, 8 H) 2.41 (br t, *J*=7.34 Hz, 2 H) 1.86 - 2.07 (m, 2 H) 1.68 - 1.83 (m, 5 H) 1.49 - 1.61 (m, 2 H) 1.35 - 1.47 (m, 2 H).

[1691] **화합물 688:** ***(S)-2-((1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (44 mg, 259 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 565.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 6.99 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.41 (br s, 1 H) 6.17 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.73 (br d, *J*=5.26 Hz, 1 H) 3.98 (qd, *J*=9.41, 1.71 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.63 (br t, *J*=5.81 Hz, 2 H) 3.22 (br t, *J*=5.20 Hz, 2 H) 2.55 - 2.75 (m, 7 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.34 (br t, *J*=7.46 Hz, 2 H) 1.97 - 2.10 (m, 1 H) 1.87 (br d, *J*=5.87 Hz, 1 H) 1.73 (q, *J*=5.69 Hz, 2 H) 1.46 - 1.56 (m, 2 H) 1.37 (br d, *J*=7.09 Hz, 2 H).

[1692] **화합물 689:** ***(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 362 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (91 mg, 1.09 mmol) 및 이어서 5-시클로프로필-2-플루오로피리미딘 (100 mg, 724 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 533.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.54 (br s, 2 H) 7.60 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 5.85 - 6.20 (m, 1 H) 4.82 - 4.87 (m, 1 H) 3.93 - 4.01 (m, 2 H) 3.79 (td, *J*=14.77, 3.53 Hz, 2 H) 3.40 - 3.57 (m, 6 H) 3.32 - 3.40 (m, 2 H) 2.76 - 2.85 (m, 4 H) 2.32 - 2.65 (m, 2 H) 1.74 - 2.03 (m, 7 H) 1.04 - 1.12 (m, 2 H) 0.78 - 0.85 (m, 2 H).

[1693] **화합물 690:** ***(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 362 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (91 mg, 1.09 mmol) 및 이어서 4-클로로-6-페닐피리미딘 (138 mg, 724 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 569.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.81 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=7.50 Hz, 2 H) 7.54 - 7.77 (m, 4 H) 7.29 (s, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H) 5.86 - 6.19 (m, 1 H) 5.09 (br s, 1 H) 3.98 (br s, 2 H) 3.79 (td, *J*=14.72, 3.42 Hz, 2 H) 3.41 - 3.62 (m, 6 H) 3.34 (br d, *J*=7.94 Hz, 2 H) 2.75 - 2.86 (m, 4 H) 2.35 - 2.66 (m, 2 H) 1.74 - 2.00 (m, 6 H).

[1694] **반응식 51, 화합물 691:**



[1695]

[1696] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) H_2O (0.5 mL) 중의 5-브로모-4-클로로-피리미딘 (77 mg, 398 μmol) 및 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 362 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (152 mg, 1.81 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 571.3 $(M+H)^+$.

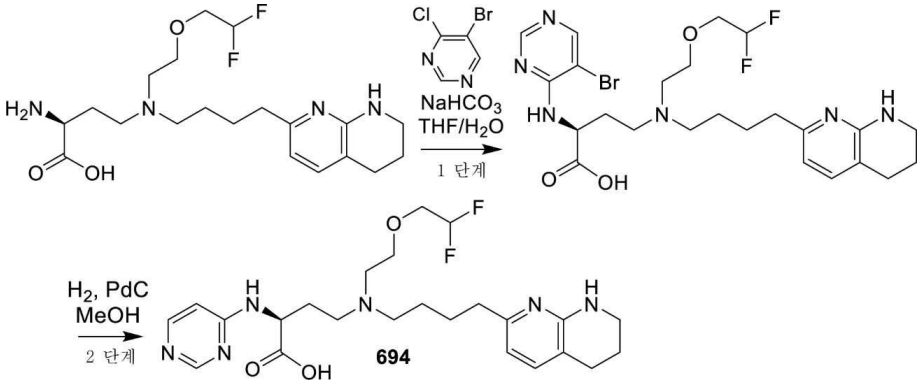
[1697] 2 단계: **(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산.** 디옥산 (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 페닐보론산 (38 mg, 315 μmol) 및 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 262 μmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 26 μmol) 및 K_2CO_3 (73 mg, 525 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 569.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.40 - 7.57 (m, 5 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 6.47 (br s, 1 H) 5.90 - 6.31 (m, 2 H) 4.34 (br d, J=4.89 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=15.22, 3.79 Hz, 2 H) 3.55 (br t, J=5.38 Hz, 2 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 2.53 - 2.93 (m, 8 H) 2.40 (t, J=7.46 Hz, 2 H) 1.89 - 2.02 (m, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.22 - 1.58 (m, 4 H).

[1698] **화합물 692: *(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산:*** DMA (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 362 μmol) 및 4-클로로-2-(3-피리딜)퀴나졸린 (96 mg, 398 μmol)의 혼합물에 DIPEA (315 μL, 1.81 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 12시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 620.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*) δ ppm 9.56 (d, J=1.54 Hz, 1 H) 8.84 (dt, J=8.10, 1.79 Hz, 1 H) 8.62 (dd, J=4.96, 1.65 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 7.46 - 7.58 (m, 2 H) 7.15 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.29 - 6.38 (m, 1 H) 5.68 - 6.03 (m, 1 H) 4.91 - 4.93 (m, 1 H) 3.83 (t, J=5.07 Hz, 2 H) 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 3.63 (td, J=14.55, 3.75 Hz, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 1 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 3.07 (br s, 1 H) 3.01 - 3.28 (m, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 2.51 - 2.64 (m, 4 H) 2.37 - 2.50 (m, 1 H) 2.25 - 2.37 (m, 1 H) 1.61 - 1.86 (m, 6 H).

[1699] **화합물 693: *(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMA (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 333 μmol) 및 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (66 mg, 366 μmol)의 혼합물에 DIPEA (290 μL, 1.66 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 12시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 559.3

$(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.50 (d, J=2.43 Hz, 1 H) 8.31 (br s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.13 - 7.24 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.51 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.77 - 6.13 (m, 1 H) 4.50 (br s, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 2 H) 3.63 - 3.75 (m, 2 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.15 (br d, J=9.48 Hz, 2 H) 2.83 - 3.07 (m, 4 H) 2.56 - 2.73 (m, 4 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 2.03 - 2.16 (m, 1 H) 1.64 - 1.91 (m, 6 H).

[1700] **반응식 52, 화합물 694:**

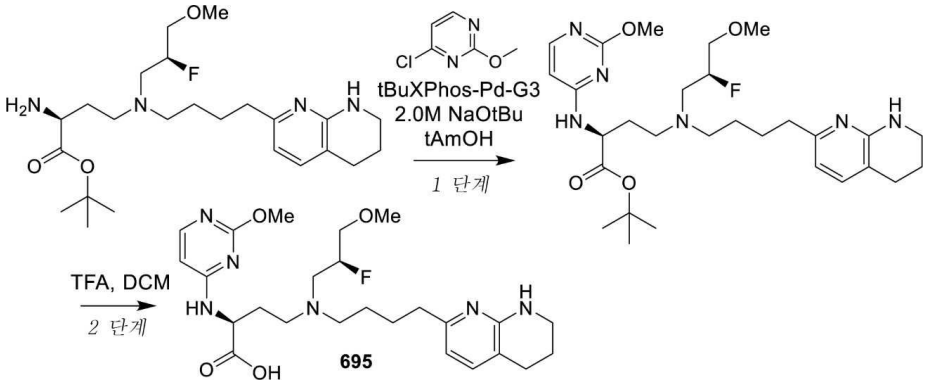


[1701]

[1702] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) H_2O (0.5 mL) 중의 5-브로모-4-클로로-피리미딘 (77.00 mg, 398.08 μmol, 1.1 당량) 및 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 362 μmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (152 mg, 1.81 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 571.3 $(M+H)^+$.

[1703] 2 단계: ***(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리미딘-4-일아미노)부탄산:*** MeOH (3 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (150 mg, 262 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (50 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 5시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 493.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.02 (br d, J=5.62 Hz, 1 H) 7.51 (br s, 1 H) 7.02 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 6.57 (br s, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 5.91 - 6.29 (m, 2 H) 4.38 (br s, 1 H) 3.62 - 3.69 (m, 2 H) 3.56 - 3.60 (m, 2 H) 3.23 (br t, J=5.38 Hz, 2 H) 2.52 - 2.78 (m, 8 H) 2.39 (t, J=7.46 Hz, 2 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 3 H) 1.47 - 1.61 (m, 2 H) 1.33 - 1.46 (m, 1 H) 1.33 - 1.46 (m, 1 H).

[1704] **반응식 53, 화합물 695:**



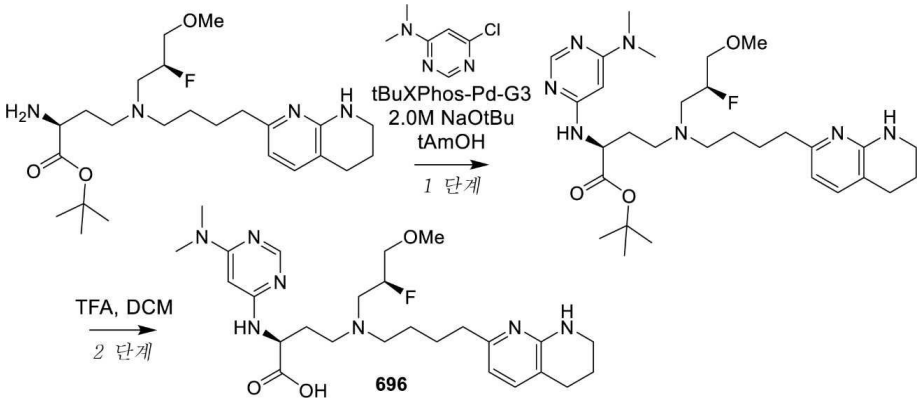
[1705]

[1706] 1 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오

로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 4-클로로-2-메톡시-피리미딘 (40 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 561.5 $(M+H)^+$.

[1707] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 357 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 505.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.33 (br s, 1 H) 11.23 (br s, 1 H) 10.10 (br d, *J*=18.58 Hz, 1 H) 8.12 (br s, 1 H) 8.02 (d, *J*=6.85 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.56 - 6.79 (m, 2 H) 5.20 - 5.51 (m, 1 H) 4.58 - 4.82 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 3.34 - 3.65 (m, 8 H) 3.31 (s, 3 H) 3.21 (br s, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 4 H) 2.41 (br d, *J*=12.10 Hz, 1 H) 2.20 - 2.34 (m, 1 H) 1.63 - 1.85 (m, 6 H).

[1708] **반응식 54, 화합물 696:**

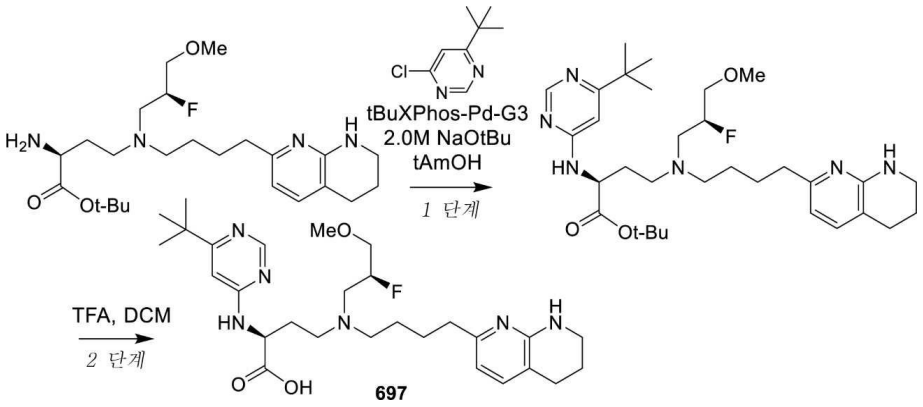


[1709]

[1710] 1 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 6-클로로-N,N-디메틸피리미딘-4-아민 (44 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 *t*-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 574.5 $(M+H)^+$.

[1711] 2 단계: ***(S)-2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 2-((6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (200 mg, 349 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 518.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.07 - 14.49 (m, 1 H) 12.99 - 13.76 (m, 1 H) 11.24 (br s, 1 H) 8.44 - 8.99 (m, 1 H) 8.48 (br d, *J*=18.46 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.10 (br s, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.87 (br s, 1 H) 5.25 - 5.49 (m, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 3.34 - 3.64 (m, 7 H) 3.31 (s, 3 H) 3.19 (br d, *J*=3.55 Hz, 3 H) 3.12 (br s, 6 H) 2.64 - 2.79 (m, 4 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 2.21 (br s, 1 H) 1.64 - 1.87 (m, 6 H).

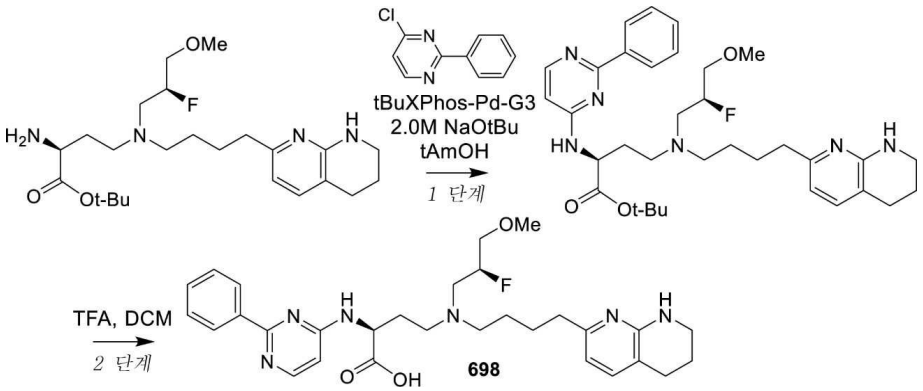
[1712] **반응식 55, 화합물 697:**

[1713] 

[1714] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 4-(tert-부틸)-6-클로로피리미딘 (47 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 587.3 $(M+H)^+$.

[1715] 2 단계: ***(S)-2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 2-((6-(tert-부틸)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (200 mg, 341 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 531.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.07 - 14.49 (m, 1 H) 12.99 - 13.76 (m, 1 H) 11.24 (br s, 1 H) 8.44 - 8.99 (m, 1 H) 8.48 (br d, *J*=18.46 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.10 (br s, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.87 (br s, 1 H) 5.25 - 5.49 (m, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 3.34 - 3.64 (m, 7 H) 3.31 (s, 3 H) 3.19 (br d, *J*=3.55 Hz, 3 H) 3.12 (br s, 6 H) 2.64 - 2.79 (m, 4 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 2.21 (br s, 1 H) 1.64 - 1.87 (m, 6 H).

[1716] **반응식 56, 화합물 698:**

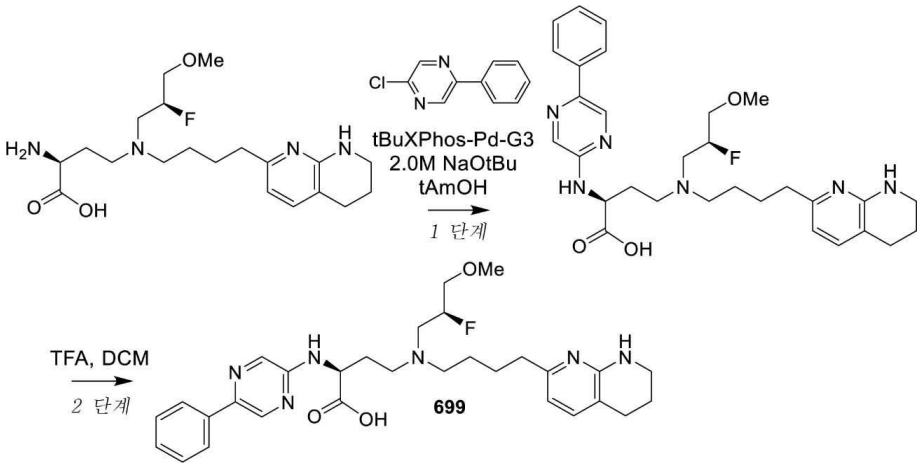
[1717] 

[1718] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 4-클로로-2-페닐피리미딘 (53 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이

사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 607.2 $(M+H)^+$.

[1719] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-페닐피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 330 μmol)를 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (br d, J=7.72 Hz, 2 H) 8.15 (br d, J=6.39 Hz, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 3 H) 6.95 (br d, J=7.06 Hz, 1 H) 6.48 (br s, 1 H) 6.15 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.50 - 4.76 (m, 2 H) 3.35 - 3.47 (m, 2 H) 3.12 - 3.21 (m,5 H) 2.51 - 2.70 (m, 6 H) 2.28 - 2.46 (m, 4 H) 1.97 (br d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.80 (br s, 1 H) 1.65 - 1.74 (m, 2 H) 1.49 (br s, 2 H) 1.28 - 1.40 (m, 2 H).

[1720] **반응식 57, 화합물 699:**

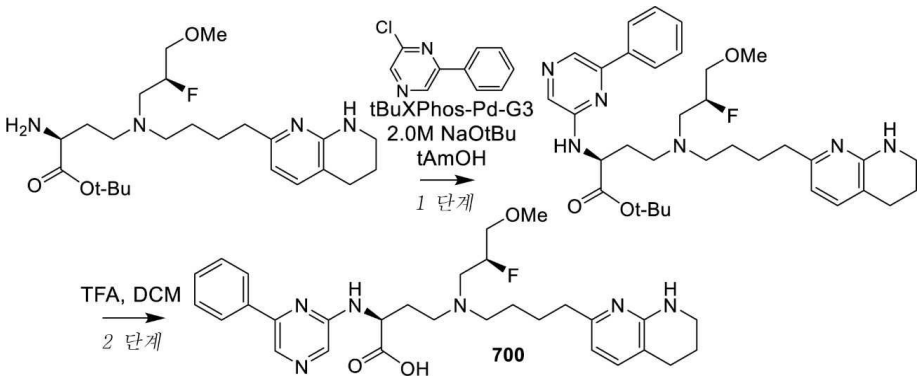


[1721]

[1722] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 4-클로로-2-페닐피리미딘 (53 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 *t*-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 607.2 $(M+H)^+$.

[1723] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 330 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.30 (br s, 1 H) 10.95 (br s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.10 (br s, 1 H) 7.92 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 7.78 (br s, 1 H) 7.58 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.38 - 7.49 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 6.62 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 5.22 - 5.48 (m, 1 H) 4.50 (br s, 1 H) 3.34 - 3.65 (m, 8 H) 3.31 (s, 3 H) 3.13 (s, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 4 H) 2.34 (br s, 1 H) 2.22 (br s, 1 H) 1.63 - 1.86 (m, 6 H).

[1724] **반응식 58, 화합물 700:**

[1725] 

[1726] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol) 및 2-클로로-6-페닐피라진 (53 mg, 276 μmol)의 혼합물에 THF (276 μL, 552 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 *t*-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 607.2 $(M+H)^+$.

[1727] 2 단계: ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-페닐피라진-2-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 330 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 3 H) 7.37 - 7.46 (m, 3 H) 6.99 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 6.18 (dd, J=7.28, 2.43 Hz, 1 H) 4.55 - 4.80 (m, 1 H) 4.43 (br d, J=5.73 Hz, 1 H) 3.36 - 3.50 (m, 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 5 H) 2.52 - 2.77 (m, 7 H) 2.29 - 2.47 (m, 3 H) 2.00 (br dd, J=13.34, 6.50 Hz, 1 H) 1.77 - 1.88 (m, 1 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 1.45 - 1.56 (m, 2 H) 1.31 - 1.41 (m, 2 H).

[1728] **화합물 701:** ***(S)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (52 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 579.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 2 H) 8.18 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.44 (br s, 1 H) 6.19 - 6.27 (m, 1 H) 6.19 - 6.27 (m, 1 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 3.94 - 4.06 (m, 2 H) 3.65 (br s, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 2.54 - 2.78 (m, 7 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.37 (t, *J*=7.52 Hz, 2 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 1.70 - 1.79 (m, 2 H) 1.53 (tq, *J*=13.50, 6.61 Hz, 2 H) 1.32 - 1.43 (m, 2 H).

[1729] **화합물 702:** ***(S)-2-((5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (40 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 536.2 $(M+H)^+$. ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.66 - 8.73 (m, 2 H) 8.42 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 7.03 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.44 (br s, 1 H) 6.22 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 3.96 - 4.07 (m, 2 H) 3.64 (t, *J*=5.93 Hz, 2 H) 3.24 (br t, *J*=5.20 Hz, 2 H) 2.54 - 2.79 (m, 8 H) 2.37 (t, *J*=7.52 Hz, 2 H) 1.81 - 2.06 (m, 2 H) 1.75 (q, *J*=5.90 Hz, 2 H) 1.46 - 1.59 (m, 2 H) 1.33 - 1.44 (m, 2 H).

[1730] **화합물 703: *(S)-2-((1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 용액에 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (44 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 9시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.42 (br s, 1 H) 8.31 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 8.20 (d, *J*=4.16 Hz, 2 H) 7.00 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.46 (br s, 1 H) 6.18 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.68 - 4.78 (m, 1 H) 3.92 - 4.07 (m, 2 H) 3.64 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.23 (br t, *J*=5.38 Hz, 2 H) 2.52 - 2.78 (m, 7 H) 2.41 - 2.49 (m, 1 H) 2.34 (t, *J*=7.46 Hz, 2 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 1.88 (br d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.46 - 1.58 (m, 2 H) 1.31 - 1.43 (m, 2 H).

[1731] **화합물 704: *(S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 5-브로모-2-클로로-피리미딘 (55 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 589.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (br s, 2 H) 7.59 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.40 (br s, 1 H) 6.22 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.22 - 4.33 (m, 1 H) 4.01 (q, *J*=9.41 Hz, 2 H) 3.64 (br t, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.24 (br t, *J*=5.07 Hz, 2 H) 2.53 - 2.79 (m, 7 H) 2.42 - 2.49 (m, 1 H) 2.38 (br t, *J*=7.52 Hz, 2 H) 1.79 - 2.00 (m, 2 H) 1.69 - 1.78 (m, 2 H) 1.47 - 1.59 (m, 2 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H).

[1732] **화합물 705: *(S)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)-2-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 용액에 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (52 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 9시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 579.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (br d, *J*=5.75 Hz, 2 H) 7.03 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.82 (d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 6.55 (br s, 1 H) 6.23 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.43 (br d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 3.97 - 4.08 (m, 2 H) 3.66 (t, *J*=5.69 Hz, 2 H) 3.24 (br t, *J*=5.32 Hz, 2 H) 2.54 - 2.85 (m, 8 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 1.69 - 2.02 (m, 4 H) 1.49 - 1.58 (m, 2 H) 1.35 - 1.48 (m, 2 H).

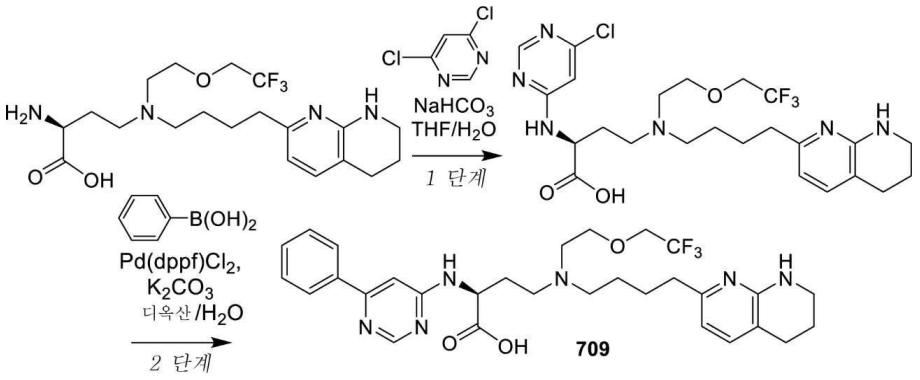
[1733] **화합물 706: *(S)-2-((5-시클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 1-시클로프로필-4-플루오로벤젠 (39 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 551.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 6.96 - 7.10 (m, 2 H) 6.37 (br s, 1 H) 6.22 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.21 - 4.32 (m, 1 H) 3.95 - 4.07 (m, 2 H) 3.64 (t, *J*=5.93 Hz, 2 H) 3.23 (br t, *J*=5.20 Hz, 2 H) 2.52 - 2.79

(m, 7 H) 2.42 - 2.49 (m, 1 H) 2.38 (t, *J*=7.46 Hz, 2 H) 1.78 - 1.99 (m, 2 H) 1.67 - 1.78 (m, 3 H) 1.48 - 1.60 (m, 2 H) 1.34 - 1.43 (m, 2 H) 0.81 - 0.90 (m, 2 H) 0.55 - 0.65 (m, 2 H).

[1734] **화합물 707:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (40 mg, 285 μmol) 및 DIPEA (226 μL, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 536.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.25 (d, *J*=2.08 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=2.08 Hz, 1 H) 7.33 (br d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.48 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 3.90 - 4.02 (m, 4 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 2.98 - 3.11 (m, 3 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 2.74 (br t, *J*=5.99 Hz, 2 H) 2.60 - 2.69 (m, 2 H) 2.12 - 2.34 (m, 2 H) 1.71 - 1.92 (m, 6 H).

[1735] **화합물 708:** ***(S)-2-((2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 4-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린 (77 mg, 285 μmol) 및 DIPEA (226 μL, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 638.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.59 (d, *J*=1.47 Hz, 1 H) 8.55 - 8.76 (m, 3 H) 8.33 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H) 7.75 - 7.93 (m, 2 H) 7.46 - 7.62 (m, 2 H) 6.91 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.24 - 6.37 (m, 1 H) 6.09 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.73 - 4.82 (m, 1 H) 3.96 (q, *J*=9.50 Hz, 2 H) 3.66 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.20 (br t, *J*=4.95 Hz, 2 H) 2.53 - 2.85 (m, 8 H) 2.29 (t, *J*=7.46 Hz, 2 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 1.71 (q, *J*=5.84 Hz, 2 H) 1.46 - 1.55 (m, 2 H) 1.40 (br d, *J*=6.60 Hz, 2 H).

[1736] **반응식 59, 화합물 709:**



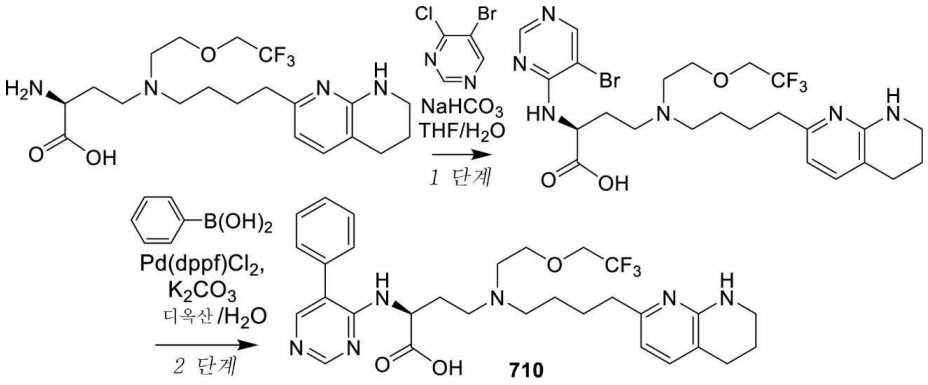
[1737]

[1738] 1 단계: ***(S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 4,6-디클로로피리미딘 (42 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 545.3 $(M+H)^+$.

[1739] 2 단계: ***(S)-2-((6-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (141 mg, 259 μmol)의 혼합물에 페닐보론산 (47 mg, 388 μmol), K_2CO_3 (72 mg, 517 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 26 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨

다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 587.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1 H) 7.99 (br d, *J*=5.38 Hz, 2 H) 7.60 (br s, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 3 H) 7.10 (br s, 1 H) 6.99 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.43 (br s, 1 H) 6.21 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.47 (br s, 1 H) 4.02 (q, *J*=9.25 Hz, 2 H) 3.67 (br t, *J*=5.75 Hz, 2 H) 3.22 (br t, *J*=5.20 Hz, 2 H) 2.53 - 2.83 (m, 7 H) 2.44 - 2.48 (m, 1 H) 2.39 (br t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 1.94 - 2.03 (m, 1 H) 1.84 (br dd, *J*=13.02, 6.79 Hz, 1 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.54 (br d, *J*=4.77 Hz, 2 H) 1.38 - 1.47 (m, 2 H).

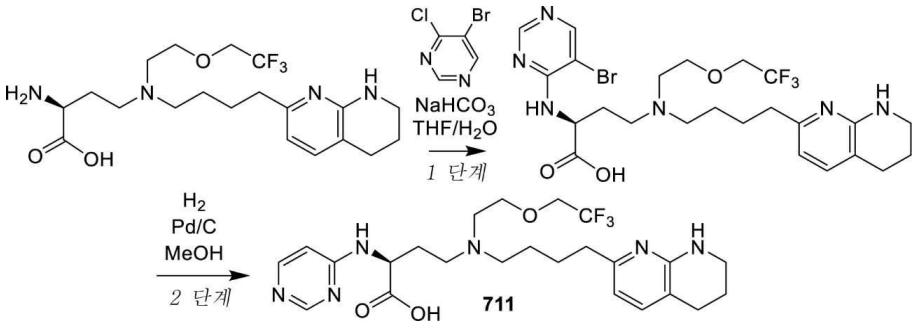
[1740] **반응식 60, 화합물 710:**

[1741] 

[1742] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (55 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 589.1 $(M+H)^+$.

[1743] 2 단계: ***(S)-2-((5-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (152 mg, 258 μmol)의 혼합물에 페닐보론산 (47 mg, 387 μmol), K_2CO_3 (72 mg, 516 μmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (19 mg, 26 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 587.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.40 - 7.58 (m, 5 H) 7.06 (br dd, *J*=13.27, 6.54 Hz, 2 H) 6.57 (br s, 1 H) 6.25 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.41 (br d, *J*=5.62 Hz, 1 H) 4.00 (q, *J*=9.41 Hz, 2 H) 3.60 (br t, *J*=5.50 Hz, 2 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 2.54 - 2.85 (m, 8 H) 2.40 (br t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 1.97 (br d, *J*=5.38 Hz, 2 H) 1.69 - 1.80 (m, 2 H) 1.41 - 1.58 (m, 2 H) 1.22 - 1.40 (m, 2 H).

[1744] **반응식 61, 화합물 711:**

[1745] 

[1746] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** THF (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 5-브로모-4-클로로피리미딘 (55 mg, 285 μmol) 및 $NaHCO_3$ (109 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 589.1 $(M+H)^+$.

[1747] 2 단계: ***(S)-2-(피리미딘-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** MeOH (10 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (152 mg, 258 μmol)의 혼합물에 10 중량% Pd/C (200 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 511.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 8.03 (br d, *J*=5.50 Hz, 1 H) 7.55 (br s, 1 H) 7.04 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.55 (br d, *J*=19.56 Hz, 2 H) 6.23 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.01 (q, *J*=9.46 Hz, 2 H) 3.65 (br t, *J*=5.75 Hz, 2 H) 3.24 (br t, *J*=5.38 Hz, 2 H) 2.55 - 2.76 (m, 8 H) 2.40 (br t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 1.95 (br dd, *J*=13.39, 6.54 Hz, 1 H) 1.71 - 1.84 (m, 3 H) 1.49 - 1.58 (m, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H).

[1748] **화합물 712:** ***(S)-2-((6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산:*** DMA (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)부탄산 (140 mg, 259 μmol)의 혼합물에 4-클로로-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘 (51 mg, 285 μmol) 및 DIPEA (226 μL, 1.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 577.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.92 (br d, *J*=5.75 Hz, 1 H) 7.84 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 7.07 (br s, 1 H) 6.99 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.54 - 6.58 (m, 1 H) 6.43 (br s, 1 H) 6.20 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.51 (br s, 1 H) 3.98 - 4.05 (m, 2 H) 3.65 (br t, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.20 - 3.25 (m, 2 H) 2.55 - 2.78 (m, 8 H) 2.38 (br t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 1.94 - 2.03 (m, 1 H) 1.80 (br s, 1 H) 1.71 - 1.76 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 2 H) 1.36 - 1.44 (m, 2 H).

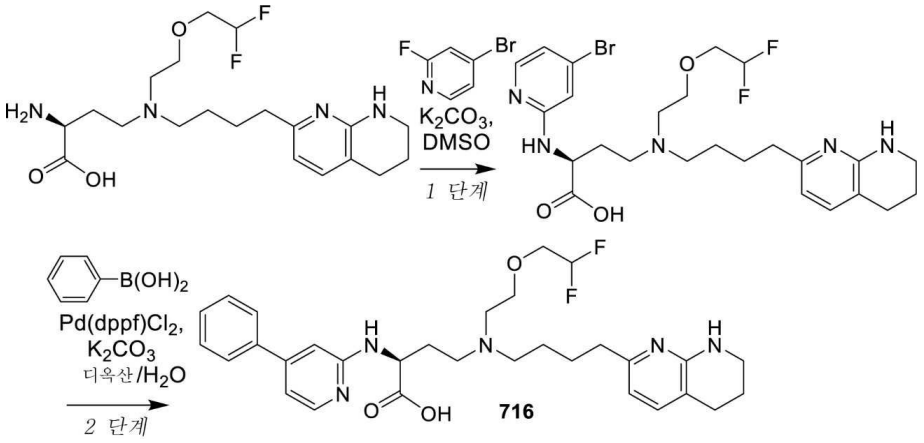
[1749] **화합물 713:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (152 mg, 336 μmol) 및 2-클로로-5-메틸-피리미딘 (36 mg, 280 μmol)의 혼합물에 THF (280 μL, 560 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 이어서 t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸피리미딘-2-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 545.3 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 180 mg, 330 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (600 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 489.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.34 (br s, 1 H) 10.93 (br s, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 8.13 (br s, 1 H) 7.82 (br s, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.24 - 5.44 (m, 1 H) 4.46 (br s, 1 H) 3.63 (br s, 1 H) 3.49 - 3.59 (m, 2 H) 3.33 - 3.48 (m, 4 H) 3.31 (d, *J*=0.98 Hz, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 3 H) 2.66 - 2.77 (m, 4 H) 2.14 - 2.37 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 1.63 - 1.86 (m, 6 H).

[1750] **화합물 714:** ***(S)-2-((3-시아노피라진-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** *i*-PrOH (2 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (150 mg, 333 μmol)의 혼합물에 DIPEA (290 μL, 1.66 mmol) 및 이어서 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (93 mg, 665 μmol)을 첨가하고,

생성된 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =518.2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.13 (br s, 1 H) 10.22 (br s, 1 H) 8.37 (d, *J*=2.43 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=2.43 Hz, 2 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.61 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.00 - 6.33 (m, 1 H) 4.54 - 4.66 (m, 1 H) 3.90 (br t, *J*=4.74 Hz, 2 H) 3.75 (td, *J*=15.27, 3.42 Hz, 2 H) 3.35 (br s, 4 H) 3.16 (br s, 4 H) 2.67 - 2.76 (m, 4 H) 2.28 - 2.41 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 1.63 - 1.75 (m, 4 H).

[1751] **화합물 715:** ***(S)-2-([4,4'-비피리딘]-2-일아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** 디옥산 (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-((4-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (50 mg, 88 μmol) 및 4-피리딜보론산 (32 mg, 263 μmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (7 mg, 9 μmol) 및 K_2CO_3 (36 mg, 262 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 569.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.07 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H) 8.53 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H) 8.18 (d, *J*=6.60 Hz, 1 H) 7.82 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=6.72, 1.71 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.87 - 6.19 (m, 1 H) 4.92 - 4.96 (m, 1 H) 3.96 - 4.05 (m, 2 H) 3.80 (td, *J*=14.70, 3.61 Hz, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.51 (br dd, *J*=10.94, 5.44 Hz, 5 H) 3.37 (br t, *J*=7.89 Hz, 2 H) 2.78 - 2.85 (m, 4 H) 2.61 - 2.72 (m, 1 H) 2.41 - 2.53 (m, 1 H) 1.78 - 1.99 (m, 6 H).

[1752] **반응식 62, 화합물 716:**



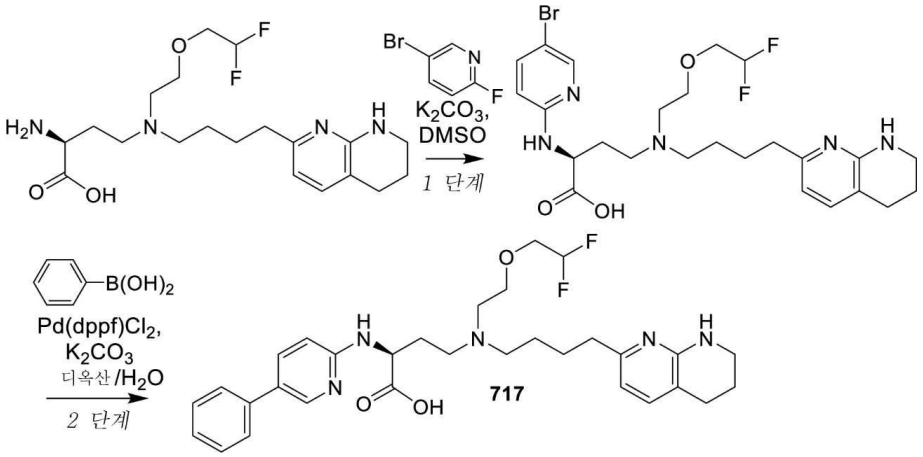
[1753]

[1754] 1 단계: ***(S)-2-((4-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMSO (4 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (500 mg, 1.11 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (766 mg, 5.54 mmol) 및 4-브로모-2-플루오로피리딘 (234 mg, 1.33 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 130℃로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 571.2 $(M+H)^+$.

[1755] 2 단계: ***(S)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-((4-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (50 mg, 88 μmol) 및 페닐보론산 (32 mg, 263 μmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (7 mg, 9 μmol) 및 K_2CO_3 (36 mg, 263 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 568.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.00 (d, *J*=6.60 Hz, 1 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 7.56 - 7.61 (m,

4 H) 7.45 (d, *J*=1.34 Hz, 1 H) 7.35 (dd, *J*=6.79, 1.65 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.86 - 6.17 (m, 1 H) 4.75 - 4.80 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 2 H) 3.80 (td, *J*=14.76, 3.61 Hz, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 3.47 - 3.56 (m, 5 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 2.76 - 2.84 (m, 4 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 2.34 - 2.46 (m, 1 H) 1.75 - 1.98 (m, 6 H).

[1756] **반응식 63, 화합물 717:**



[1757]

[1758] 1 단계: ***(S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산:*** DMSO (3 mL) 중의 (S)-2-아미노-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 염산염 (200 mg, 444 μmol)의 혼합물에 (306 mg, 2.22 mmol) 및 5-브로모-2-플루오로피리딘 (94 mg, 532 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 130℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH = 6로 조정한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 571.2 $(M+H)^+$.

[1759] 2 단계: ***2-((5-페닐피리딘-2-일)아미노)부탄산:*** 디옥산 (2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 (S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산 (20 mg, 35 μmol) 및 페닐보론산 (13 mg, 105 μmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3 mg, 4 μmol) 및 K_2CO_3 (15 mg, 105 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 568.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.36 (dd, *J*=9.35, 2.26 Hz, 1 H) 8.18 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.37 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 5.87 - 6.19 (m, 1 H) 4.79 (dd, *J*=7.89, 5.44 Hz, 1 H) 3.95 - 4.05 (m, 2 H) 3.80 (td, *J*=14.76, 3.61 Hz, 2 H) 3.57 - 3.65 (m, 1 H) 3.46 - 3.56 (m, 5 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 2.76 - 2.85 (m, 4 H) 2.57 - 2.68 (m, 1 H) 2.36 - 2.48 (m, 1 H) 1.77 - 1.99 (m, 6 H).

[1760] **화합물 718:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (150 mg, 331 μmol), 4-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (48 mg, 286)의 혼합물에 THF (286 μL, 572 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 584.4 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 80 mg, 141 μmol을 DCM (1 mL) 및 TFA (400 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 528.3 $(M+H)^+$.

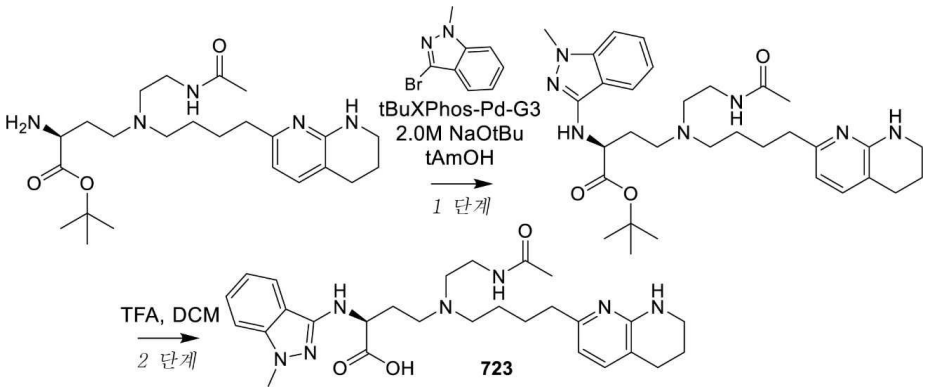
[1761] **화합물 719:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (211 mg, 467 μmol) 및 2-클로로-6-메틸-피라진 (50 mg, 389 μmol)의 혼합물에 THF (389 μL, 778 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 t-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸피라진-2-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 545.4 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 268 mg, 494 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 489.3 $(M+H)^+$.

[1762] **화합물 720:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (211 mg, 467 μmol) 및 2-클로로퀴녹살린 (64 mg, 389 μmol)의 혼합물에 THF (389 μL, 778 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴녹살린-2-일아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 581.4 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 309 mg, 533 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 525.3 $(M+H)^+$.

[1763] **화합물 721:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부탄산:*** t-AmOH (3 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (211 mg, 467 μmol) 및 4-클로로-6-메틸-2-(4-피리딜)피리미딘 (80 mg, 389 μmol)의 혼합물에 THF (389 μL, 778 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 622.4 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 270 mg, 447 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 566.3 $(M+H)^+$.

[1764] **화합물 722:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부탄산:*** THF (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (109 mg, 240 μmol) 및 3-브로모-1-메틸-1H-인다졸 (42 mg, 200 μmol)의 혼합물에 THF (200 μL, 400 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 tert-부틸 (S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 583.4 $(M+H)^+$)를 수득하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 150 mg, 258 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 527.3 $(M+H)^+$.

[1765] **반응식 64, 화합물 723:**

[1766] 

[1767] 1 단계: ***(S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부타노에이트:*** t-AmOH (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-아미노부타노에이트 (130 mg, 290 μmol) 및 3-브로모-1-메틸-1H-인다졸 (61 mg, 290 μmol)의 혼합물에 THF (290 μL, 580 μmol) 중의 2.0 M *t*-BuONa 및 이어서 *t*-Bu Xphos Pd G3 (23 mg, 29 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z = 578.5 $(M+H)^+$.

[1768] 2 단계: ***(S)-4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄산:*** (S)-tert-부틸 4-((2-아세트아미도에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)부타노에이트 (200 mg, 346 μmol)를 3:1 DCM/TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z =522.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (br t, *J*=5.40 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.16 Hz, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H) 7.00 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.91 (t, *J*=6.73 Hz, 1 H) 6.43 (br s, 1 H) 6.22 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.11 (t, *J*=6.06 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.22 (br t, *J*=5.29 Hz, 2 H) 3.12 (dt, *J*=12.68, 6.23 Hz, 2 H) 2.53 - 2.69 (m, 6 H) 2.31 - 2.46 (m, 4 H) 1.86 - 2.01 (m, 2 H) 1.71 - 1.77 (m, 5 H) 1.49 - 1.58 (m, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H).

[1769] **화합물 724:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-아미노-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (151 mg, 334 μmol) 및 3-브로모피리딘 (44 mg, 278 μmol)의 혼합물에 THF (278 μL, 556 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리딘-3-일아미노)부타노에이트 중간체 (LCMS (ESI+): m/z = 530.3 $(M+H)^+$)를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 160 mg, 302 μmol을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, TFA (600 μL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 474.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=4.40 Hz, 1 H) 7.02 - 7.11 (m, 2 H) 6.85 (dd, *J*=8.38, 1.53 Hz, 1 H) 6.25 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 4.55 - 4.82 (m, 1 H) 3.84 - 4.02 (m, 1 H) 3.45 - 3.49 (m, 1 H) 3.39 - 3.43 (m, 1 H) 3.18 - 3.25 (m, 5 H) 2.64 - 2.69 (m, 4 H) 2.59 (br d, *J*=6.72 Hz, 4 H) 2.30 - 2.42 (m, 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 1.67 - 1.82 (m, 3 H) 1.46 - 1.59 (m, 2 H) 1.31 - 1.43 (m, 2 H).

[1770] **화합물 725:** ***(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(나프탈렌-1-일아미노)부탄산:*** t-AmOH (2 mL) 중의 tert-부틸 (S)-2-아미노-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부타노에이트 (151 mg, 334 μmol) 및 1-요오드나프탈렌 (70 mg, 278 μmo

l)의 혼합물에 THF (278 μL, 556 μmol) 중의 2.0 M t-BuONa 및 이어서 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 tert-부틸 4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(나프탈렌-1-일아미노)부타노에이트 중간체를 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 부타노에이트 중간체 중에서, 160 mg, 302 μmol을 DCM (2 mL) 및 TFA (600 μL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC 및 이어서 키랄 SFC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS (ESI+): m/z = 491.3 $(M+H)^+$.

[1771] **화합물 726: *(S)-4-((2-모르폴리노에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-모르폴리노에탄-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 548.3. [M+H]+, 실측치 548.4.

[1772] **화합물 727: *(2S)-4-((2,3-디히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 3-아미노프로판-1,2-디올을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.87 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 1H), 7.97 – 7.79 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 6H), 2.81 (dt, J = 19.3, 6.9 Hz, 6H), 2.51 (m, 1H), 2.02 – 1.67 (m, 8H). LCMS 이론적 m/z = 509.3. [M+H]+, 실측치 509.3

[1773] **화합물 728: *4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(나프탈렌-1-일아미노)부탄산.*** 실시예 329의 키랄 SFC 정제로부터 수득됨. LCMS (ESI+): m/z = 491.3 $(M+H)^+$.

[1774] **화합물 729: *(2S)-4-((3-플루오로-2-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 1-아미노-3-플루오로프로판-2-올을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 511.3. [M+H]+, 실측치 511.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.79 – 3.45 (m, 6H), 2.93 – 2.62 (m, 6H), 2.04 – 1.71 (m, 7H).

[1775] **화합물 730: *(S)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)(티아졸-2-일메틸)아미노)부탄산.*** 티아졸-2-일메탄아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 532.2. [M+H]+, 실측치 532.3.

[1776] **화합물 731: *(S)-4-((2-(3-옥소모르폴리노)에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 4-(2-아미노에틸)모르폴린-3-온을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 562.3. [M+H]+, 실측치 562.3.

[1777] **화합물 732: *(S)-4-(벤질(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 벤질아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.2.

[1778] **화합물 733: *(S)-4-(((R)-2-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (R)-1-아미노프로판-2-올을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 493.3. [M+H]+, 실측치 493.3.

[1779] **화합물 734: *(2S)-4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (1,4-디옥산-2-일)메탄아민을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS [M+H]+ 실측치 535.3. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.88 (s, 1H), 8.56 (dq, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.20 – 8.07 (m, 1H), 7.88 (ddd, J = 7.2, 3.8, 2.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.35 (ddd, J = 8.0, 6.1, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 4H), 3.66 – 3.40 (m, 5H), 3.29 – 3.17 (m, 2H), 2.80 (dt, J = 21.2,

6.8 Hz, 5H), 2.68 (dt, J = 16.3, 6.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.02 — 1.64 (m, 8H).

[1780] **화합물 735:** ***(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 1-아미노-3-플루오로프로판-2-올을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS [M+H]+ 실측치 511.2. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.87 (s, 1H), 8.56 (dt, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (ddq, J = 8.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.94 — 7.80 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J = 18.6, 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.75 — 3.41 (m, 6H), 2.92 — 2.63 (m, 5H), 2.54 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.11 — 1.65 (m, 7H).

[1781] **화합물 736:** ***(S)-4-(((S)-2-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (S)-1-아미노프로판-2-올을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 493.3. [M+H]+, 실측치 493.3.

[1782] **화합물 737:** ***(2S)-4-((모르폴린-3-일메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 모르폴린-3-일메탄아민을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS $[M+H]^+$ 실측치 534.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.85 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.67 — 8.53 (m, 1H), 8.13 (ddt, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (td, *J* = 8.1, 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.36 (ddd, *J* = 10.3, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.83 (dtd, *J* = 16.5, 12.5, 7.2 Hz, 2H), 3.63 — 3.40 (m, 4H), 3.24 — 3.05 (m, 3H), 2.96 (dd, *J* = 21.1, 13.3 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 26.9, 6.4 Hz, 5H), 2.62 — 2.26 (m, 2H), 2.09 — 1.88 (m, 7H), 1.86 — 1.63 (m, 4H).

[1783] **화합물 738:** ***(2S)-4-((3,3-디플루오로-2-히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 3-아미노-1,1-디플루오로프로판-2-올을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 529.3. [M+H]+, 실측치 529.3.

[1784] **화합물 739:** ***(S)-4-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 3-아미노-1,1-디플루오로프로판-2-올을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS $[M+H]^+$ 실측치 509.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.86 (s, 1H), 8.64 — 8.48 (m, 1H), 8.22 — 8.06 (m, 1H), 7.95 — 7.80 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.76 — 3.40 (m, 5H), 2.81 (dt, *J* = 18.5, 6.9 Hz, 6H), 2.49 (brs, 1H), 2.03 — 1.67 (m, 8H).

[1785] **화합물 740:** ***(S)-4-((2-히드록시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용한 절차 A, 4-클로로피리도[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 508.3. [M+H]+, 실측치 508.3.

[1786] **화합물 741:** ***(S)-4-((2-히드록시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용한 절차 A, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 508.3. [M+H]+, 실측치 508.3.

[1787] **화합물 742:** ***(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-히드록시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용한 절차 A, 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 539.3. [M+H]+, 실측치 539.3.

[1788] **화합물 743:** ***(S)-4-((2-히드록시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 507.3. [M+H]+, 실측치 507.3.

[1789] **화합물 744:** ***(S)-4-(((S)-2-플루오로-3-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아***

미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산. (S)-2-플루오로-3-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H, 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 526.3. [M+H]+, 실측치 526.3.

[1790] **화합물 745: *(S)-4-(메톡시 (4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** O-메틸히드록실아민을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS $[M+H]^+$ 실측치 465.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.83 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (ddt, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.1 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 3H), 2.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.50 (ddd, *J* = 14.6, 7.4, 5.1 Hz, 1H), 2.37 – 2.20 (m, 1H), 1.96 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.81 – 1.47 (m, 4H).

[1791] **화합물 746: *(S)-4-((2-메톡시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 2-메톡시-2-메틸프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 521.3. [M+H]+, 실측치 521.3.

[1792] **화합물 747: *(S)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)-4-((2-메톡시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** 2-메톡시-2-메틸프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 553.3. [M+H]+, 실측치 553.3.

[1793] **화합물 748: *(S)-4-(((3-히드록시옥세탄-3-일)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS [M+H]+ 실측치 521.2. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 1H), 7.93 – 7.75 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 3.90 – 3.43 (m, 4H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 3.06 – 2.56 (m, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.16 – 1.69 (m, 6H).

[1794] **화합물 749: *(S)-4-((2-메톡시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-메톡시-2-메틸프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로피리도[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 522.3. [M+H]+, 실측치 522.3.

[1795] **화합물 750: *(S)-4-((2-메톡시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산.*** 2-메톡시-2-메틸프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 522.3. [M+H]+, 실측치 522.3.

[1796] **화합물 751: *(S)-4-((2-메톡시-2-메틸프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** 2-메톡시-2-메틸프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 535.3. [M+H]+, 실측치 535.3.

[1797] **화합물 752: *(S)-4-(((1-시아노시클로프로필)메틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** 1-(아미노메틸)시클로프로판-1-카르보니트릴을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 514.3. [M+H]+, 실측치 514.3.

[1798] **화합물 753: *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[1799] **화합물 754: *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아***

미노)-2-((2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산. (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 539.3. [M+H]+, 실측치 539.3.

[1800] **화합물 755:** ***(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로-2-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 557.3. [M+H]+, 실측치 557.3.

[1801] **화합물 756:** ***(S)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** MeOH (3 mL) 중의 (S)-4-(벤질(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 (87 mg, 0.17 mmol)의 혼합물에 1 M 수성 HCl (340 μL, 0.34 mmol) 및 이어서 20 중량% $Pd(OH)_2/C$ (12 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 6시간 동안 교반한 다음, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 이론적 m/z = 435.2. [M+H]+, 실측치 435.2.

[1802] ***화합물 757: (S)-2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-8-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.2.

[1803] **화합물 758:** ***(S)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[1804] **화합물 759:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-8-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 521.3. [M+H]+, 실측치 521.3.

[1805] **화합물 760:** ***(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-7-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 539.3. [M+H]+, 실측치 539.2.

[1806] **화합물 761:** ***(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-7-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 545.3. [M+H]+, 실측치 545.2.

[1807] **화합물 762:** ***(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-8-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 539.3. [M+H]+, 실측치 539.3.

[1808] **화합물 763:** ***(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-8-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 543.3. [M+H]+, 실측치 543.3.

[1809] **화합물 764:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-메틸퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 521.3. [M+H]+, 실측치 521.3.

[1810] **화합물 765:** ***(S)-2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-***

1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산. (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 525.3. [M+H]+, 실측치 525.3.

[1811] **화합물 766:** *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)부탄산*. (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-6-플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 543.3. [M+H]+, 실측치 545.3.

[1812] **화합물 767:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산*. (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로티에노[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 513.3. [M+H]+, 실측치 513.2.

[1813] **화합물 768:** *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산*. (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로티에노[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 531.3. [M+H]+, 실측치 531.2.

[1814] **화합물 769:** *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산*. (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 545.3. [M+H]+, 실측치 545.3.

[1815] **화합물 770:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산*. (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 527.3. [M+H]+, 실측치 527.3.

[1816] **화합물 771:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산*. (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 513.3. [M+H]+, 실측치 513.2.

[1817] **화합물 772:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산*. (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 527.3. [M+H]+, 실측치 527.3.

[1818] **화합물 773:** *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)부탄산*. (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 531.3. [M+H]+, 실측치 531.2.

[1819] **화합물 774:** *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산*. (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-6-메틸티에노[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 545.3. [M+H]+, 실측치 545.2.

[1820] **화합물 775:** *(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산*. (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 545.3. [M+H]+, 실측치 545.2.

[1821] **화합물 776:** *(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산*. (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z =

527.3. [M+H]+, 실측치 527.2.

[1822] **화합물 777:** ***(S)-2-((7,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-7,8-디플루오로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 561.3. [M+H]+, 실측치 561.3.

[1823] **화합물 778:** ***(S)-2-((7,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4,7-디클로로퀴나졸린을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 543.3. [M+H]+, 실측치 543.3.

[1824] **화합물 779:** ***(S)-4-(((S)-3-플루오로-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** (S)-3-플루오로-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 F, 4-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 B에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 545.3. [M+H]+, 실측치 545.2.

[1825] **화합물 780:** ***(S)-4-(((R)-2-메톡시프로필)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-((7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)부탄산.*** (R)-2-메톡시프로판-1-아민을 사용한 절차 A, 4-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘을 사용한 절차 H 및 절차 P를 사용하여 반응식 A에 따라 제조하였다. LCMS 이론적 m/z = 527.3. [M+H]+, 실측치 527.3.

[1826] **생물학적 실시예**

[1827] **실시예 B1 -** 고체상 인테그린 $\alpha_V\beta_6$ 결합 분석

[1828] PBS 중의 재조합 인간 인테그린 $\alpha_V\beta_6$ (2 μg/mL)로 마이크로플레이트를 코팅하였다 (100 μL/웰 25℃, 밤새). 코팅 용액을 제거하고 세척 완충액 (0.05% 트윈 20; 0.5 mM $MnCl_2$; 1x TBS 중)으로 세척하였다. 37℃에서 2시간 동안 200 μL/웰의 차단 완충액 (Block Buffer) (1% BSA; 5% 수크로스; 0.5 mM $MnCl_2$; 1x TBS 중)으로 플레이트를 차단하였다. 결합 완충액 (0.05% BSA, 2.5% 수크로스, 0.5 mM $MnCl_2$, 1x TBS 중) 중의 재조합 TGFβ_1 LAP (0.67 μg/mL) 및 시험 화합물의 희석액을 첨가하였다. 플레이트를 25℃에서 2시간 동안 배양하고 세척한 다음 비오틴-항-hLAP와 함께 1시간 동안 배양하였다. 과산화 효소-접합된 스트렙타비딘에 의해, 결합된 항체를 검출하였다. 시험 화합물에 대한 IC_{50} 값은 4-매개 변수 로지스틱 회귀로 계산하였다.

[1829] 제1 시리즈의 선택된 예시 화합물에 대한 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 억제에 대해 얻은 IC_{50} 값을 **표 B-1**에 나타냈다. 제2 시리즈의 선택된 예시 화합물에 대한 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 억제에 대해 얻은 IC_{50} 값을 **표 B-2**에 나타냈다. 시험된 화합물은 합성 실시예 섹션에 기술된 절차에 따라 제조된 화합물 샘플이며, 실시예에 표시된 입체 화학적 순도를 갖는다. **표 B-1** 및 **B-2**의 IC_{50} 값은 다음의 4가지 범위로 표시된다: 50 nM 미만; 50 nM 내지 250 nM; 250 nM 초과 내지1000 nM; 1000 nM 초과.

표 B-1

화합물 번호	$\alpha_V\beta_6$ 억제 IC_{50} (nM) - 범위	화합물 번호	$\alpha_V\beta_6$ 억제 IC_{50} (nM) - 범위
1	250-1000	2	250-1000
		4	50-250
5	<50	6	50-250
7	<50	8	50-250
9	>1000	10	<50
11	<50	12	<50
13	50-250	14	<50
15	<50	16	<50
17	<50	18	<50
19	<50	20	<50
21	<50	22	<50
23	<50	24	<50
25	<50	26	<50
27	<50	28	<50
29	<50	30	<50
31	<50	32	<50
33	<50	34	>1000
35	<50	36	>1000
37	50-250	38	<50
39	<50	40	<50
41	<50	42	<50
43	<50	44	<50
45	<50	46	<50
47	<50	48	<50
49	<50	50	<50
51	<50	52	<50
53	<50	54	<50
55	<50	56	<50
57	<50	58	<50
59	<50	60	<50
61	<50	62	<50
63	<50	64	<50
65	<50	66	<50

[1830]

표 B-2

화합물 번호	αvβ6 억제 IC_{50} (nM) - 범위	화합물 번호	$\alpha_V\beta_6$ 억제 IC_{50} (nM) - 범위
67	<50	68	<50
69	<50	70	<50
71	<50	72	<50
73	<50	74	<50
75	<50	76	<50
77	<50	78	<50
79	<50	80	<50
81	<50	82	<50
83	<50	84	250-1000
85	250-1000	86	50-250
87	250-1000	88	>1000
89	<50	90	<50
91	<50	92	<50
93	<50	94	<50
95	>1000	96	>1000
97	>1000	98	>1000
99	250-1000	100	<50
101	50-250	102	>1000
103	>1000	104	>1000
105	<50	106	<50
107	250-1000	108	>1000
109	<50	110	<50
111	<50	112	250-1000
		114	<50
115	50-250	116	50-250
117	<50	118	>1000
119	>1000	120	>1000
121	>1000	122	250-1000
123	<50	124	<50
125	50-250	126	>1000
127	250-1000	128	>1000
129	<50	130	<50
131	50-250	132	50-250
133	50-250	134	50-250
135	50-250	136	<50
137	<50	138	<50
139	<50	140	<50
141	50-250	142	>1000
143	50-250	144	50-250
145	<50	146	>1000
147	50-250		

[1831]

[1832] **실시예 B2 - 개시된 화합물은 고체상 분석에서 $\alpha_V\beta_6$를 강력하게 억제한다**

[1833] 고체상 인테그린 $\alpha_V\beta_6$ 결합 분석에서의 시험을 위해 제3 시리즈의 예시 화합물을 선택하였다. 시험된 화합물은 합성 실시예 섹션에 기술된 절차에 따라 제조된 화합물 샘플이며, 실시예에 표시된 입체 화학적 순도를 갖는다. **실시예 B1**에서와 같이, PBS 중의 재조합 인간 인테그린 $\alpha_V\beta_6$ (2 μg/mL)로 마이크로플레이트를 코팅하였다 (100 μL/웰 25℃, 밤새). 코팅 용액을 제거하고 세척 완충액 (0.05% 트윈 20; 0.5 mM $MnCl_2$; 1x TBS 중)으로 세척하였다. 37℃에서 2시간 동안 200 μL/웰의 차단 완충액 (Block Buffer) (1% BSA; 5% 수크로스; 0.5 mM $MnCl_2$; 1x TBS 중)으로 플레이트를 차단하였다. 결합 완충액 (0.05% BSA, 2.5% 수크로스, 0.5 mM $MnCl_2$, 1x TBS 중) 중의 재조합 TGFβ_1 LAP (0.67 μg/mL) 및 시험 화합물의 희석액을 첨가하였다. 플레이트를 25℃에서 2시간 동안 배양하고 세척한 다음 비오틴-항-hLAP와 함께 1시간 동안 배양하였다. 과산화 효소-접합된 스트렙타비딘에 의해, 결합된 항체를 검출하였다. 시험 화합물에 대한 IC_{50} 값은 4-매개 변수 로지스틱 회귀로 계산하였다.

[1834] **실시예 B3 - 개시된 화합물은 고체상 분석에서 $\alpha_V\beta_1$를 강력하게 억제한다**

[1835] 고체상 인테그린 $\alpha_V\beta_1$ 결합 분석에서의 시험을 위해 제4 시리즈의 예시 화합물을 선택하였다. 시험된 화합물은 합성 실시예 섹션에 기술된 절차에 따라 제조된 화합물 샘플이며, 실시예에 표시된 입체 화학적 순도를 갖는다. **실시예 B1** 및 **실시예 B2**와 유사하게, PBS 중의 재조합 인간 인테그린 $\alpha_V\beta_1$ (2 μg/mL)로 마이크로플레이트를 코팅하였다 (100 μL/웰 25℃, 밤새). 코팅 용액을 제거하고 세척 완충액 (0.05% 트윈 20; 0.5 mM $MnCl_2$; 1x TBS 중)으로 세척하였다. 37℃에서 2시간 동안 200 μL/웰의 차단 완충액 (Block Buffer) (1% BSA; 5% 수크로스; 0.5 mM $MnCl_2$; 1x TBS 중)으로 플레이트를 차단하였다. 결합 완충액 (0.05% BSA, 2.5% 수크로스, 0.5 mM $MnCl_2$, 1x TBS 중) 중의 재조합 TGFβ_1 LAP (0.67 μg/mL) 및 시험 화합물의 희석액을 첨가하였다. 플레이트를 25℃에서 2시간 동안 배양하고 세척한 다음 비오틴-항-hLAP와 함께 1시간 동안 배양하였다. 과산화 효소-접합된 스트렙타비딘에 의해, 결합된 항체를 검출하였다. 시험 화합물에 대한 IC_{50} 값은 4-매개 변수 로지스틱 회귀로 계산하였다.

[1836] **실시예 B4 - 개시된 화합물은 인간 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린을 강력하게 억제한다**

[1837] 앞서 설명한 바와 같이 (문헌 [Ullman EF 등, Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, pp. 5426-5430, June 1994]) ALPHASCREEN® (Perkin Elmer, Waltham, MA) 근접 분석 (proximity-based assay) (비드 기반, 비방사성 증폭 발광 근접 균질 분석 (bead-based, non-radioactive Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay))을 사용하여 생화학적 효능을 측정하기 위해 제5 시리즈의 예시 화합물을 선택하였다. 인간 인테그린 $\alpha_v\beta_6$에 대한 결합의 억제제의 효능을 측정하기 위해, 억제제 화합물과 인테그린을 재조합 TGFβ_1 LAP 및 비오틴화된 항-LAP 항체 및 수용체 및 공여체 비드와 함께, 제조업체의 권장 사항에 따라 배양하였다. 수용체 비드는 스트렙타비딘으로 코팅되었다. 수용체 비드는 인간 인테그린 $\alpha_v\beta_6$ 상의 6xHis-태그와의 결합을 위한 니트릴로트리아세트산 Ni 킬레이트제를 가졌다. 모든 배양은 50 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 1 mM의 각각의 $CaCl_2$ 및 $MgCl_2$로 보충된 0.1% BSA에서 실온에서 수행되었다. 시약 첨가 순서는 하기와 같았다: 1. $\alpha_V\beta_6$ 인테그린, 시험 억제제 화합물, LAP, 비오틴화된 항-LAP 항체 및 수용체 비드를 모두 함께 첨가하였다. 2. 2시간 후, 공여체 비드를 첨가하였다. 30분 추가로 배양한 후 샘플을 판독하였다.

[1838] 680 nm에서 공여체 비드를 여기시키고 Biotek Instruments (Winooski, VT, USA) SynergyNeo2 다중 모드 플레이트 판독기를 사용하여 520-620 nm에서 생성된 형광 신호를 측정함으로써, 인테그린 결합을 평가하였다. 형광 출력을 50% 감소시키는 데 필요한 억제제 농도를 측정함으로써 화합물 효능을 평가하였다. IC_{50} 측정을 위한 데이터 분석은 Dotmatics ELN 소프트웨어 (Core Informatics Inc., Branford, Ct)를 사용하여 비선형 4-매개 변수 로지스틱 회귀 분석에 의해 수행되었다.

[1839] **실시예 B5 - 개시된 화합물은 인간 $\alpha_V\beta_1$ 인테그린을 강력하게 억제한다**

[1840] **실시예 B4**에 기술된 ALPHASCREEN® 근접 분석을 사용하여 생화학적 효능을 측정하기 위해 제6 시리즈의 예시 화합물을 선택하였다. 인간 인테그린 $\alpha_v\beta_1$에 대한 결합의 억제제의 효능을 측정하기 위해, 억제제 화합물과 인테그린을 비오틴화된 정제 인간 피브로넥틴 및 수용체 및 공여체 비드와 함께, 제조업체의 권장 사항에 따라 배양하였다. 수용체 비드는 스트렙타비딘으로 코팅되었다. 수용체 비드는 인간 인테그린 $\alpha_v\beta_1$ 상의 6xHis-태그와의 결합을 위한 니트릴로트리아세트산 Ni 킬레이트제를 가졌다. 모든 배양은 50 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 1 mM의 각각의 $CaCl_2$ 및 $MgCl_2$로 보충된 0.1% BSA에서 실온에서 수행되었다. 시약 첨가 순서는 하기와 같았다: 1. $\alpha_V\beta_1$ 인테그린, 시험 억제제 화합물, 비오틴화된 피브로넥틴 및 수용체 비드를 모두 함께 첨가하였다. 2. 2시간 후, 공여체 비드를 첨가하였다. 30분 추가로 배양한 후 샘플을 판독하였다.

[1841] 680 nm에서 공여체 비드를 여기시키고 Biotek Instruments (Winooski, VT, USA) SynergyNeo2 다중 모드 플레이트 판독기를 사용하여 520-620 nm에서 생성된 형광 신호를 측정함으로써, 인테그린 결합을 평가하였다. 형광 출력을 50% 감소시키는 데 필요한 억제제 농도를 측정함으로써 화합물 효능을 평가하였다. IC_{50} 측정을 위한 데이터 분석은 Dotmatics ELN 소프트웨어 (Core Informatics Inc., Branford, Ct)를 사용하여 비선형 4-매개 변수 로지스틱 회귀 분석에 의해 수행되었다.

[1842] **실시예 B1, B2, B3, B4 및 B5의 조합된 억제 결과**

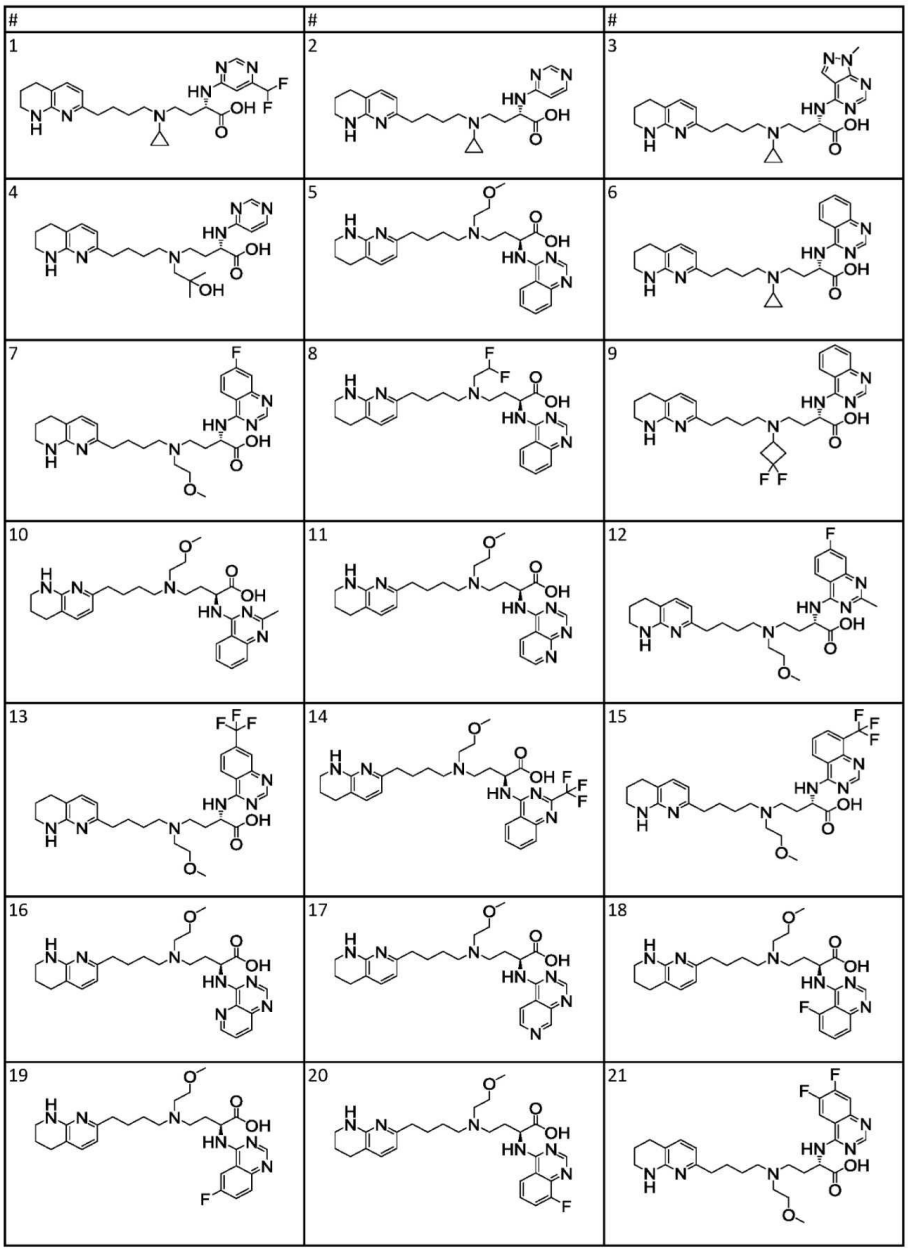
[1843] **표 B-3** (도 2)은, 고체상 분석에서의 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린의 억제 및 ALPHASCREEN® 분석에서의 인간 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린의 억제에 대한 **실시예 B1, B2, B3, B4 및 B5**의 IC_{50} 데이터를 나타낸다. IC_{50} 데이터는 다음의 4가지 범위로 표시된다: 50 nM 미만; 50 nM 내지 250 nM; 250 nM 초과 내지1000 nM; 및 1000 nM 초과.

[1844] 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원과 같은 모든 참고 문헌은 그 전체 내용이 원용에 의해 본원에 포함된다.

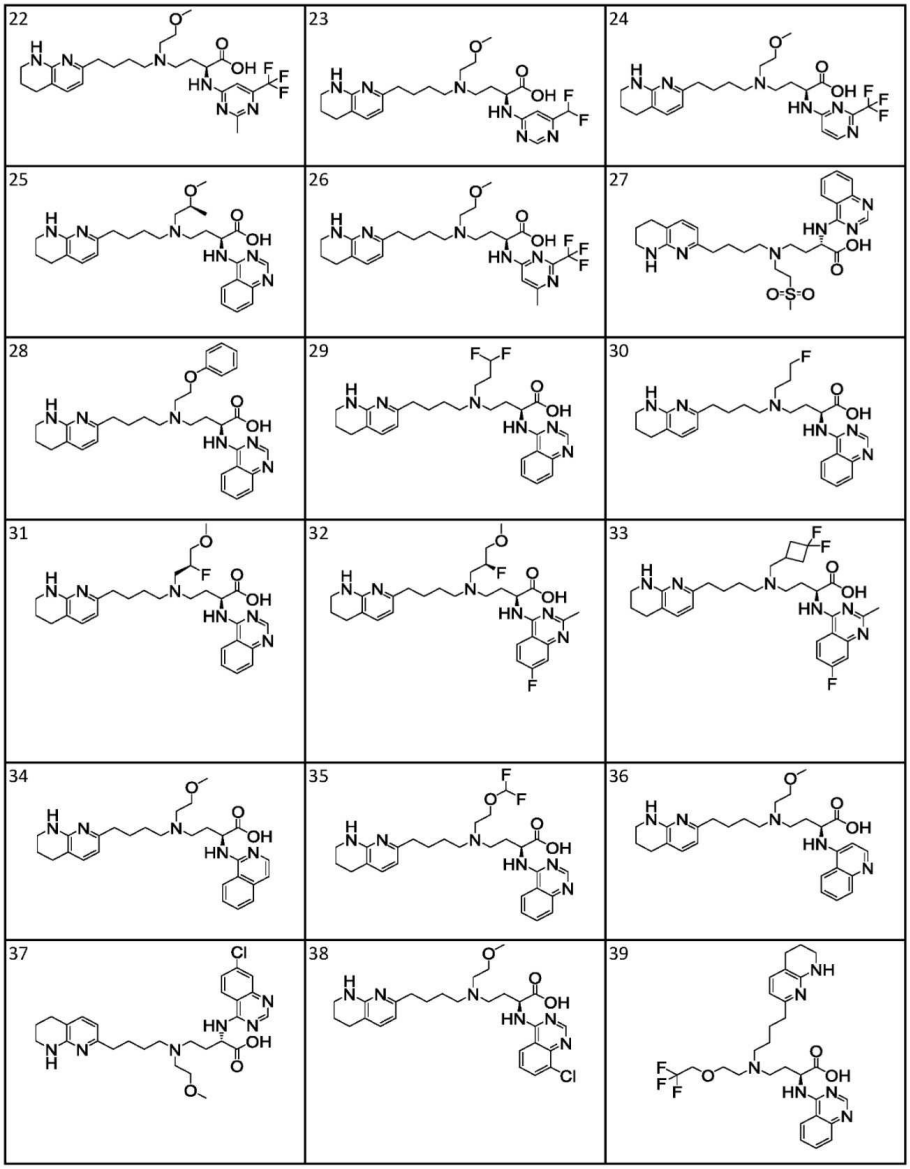
[1845] 이해의 명료함을 위해 예시 및 실시예를 통해 전술한 발명을 어느 정도 상세하게 기술하였지만, 약간의 변경 및 변형이 실시될 것이라는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면

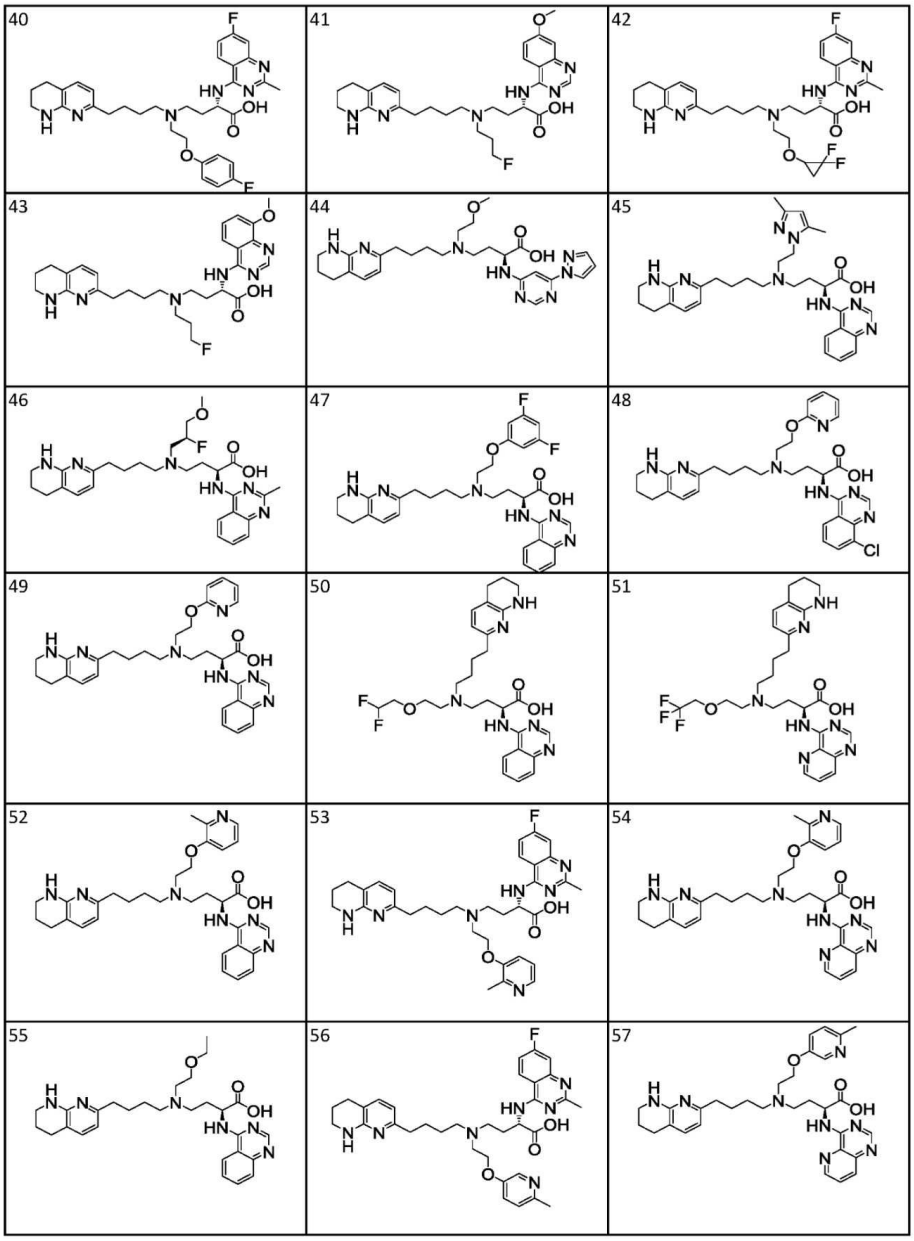
도면1a



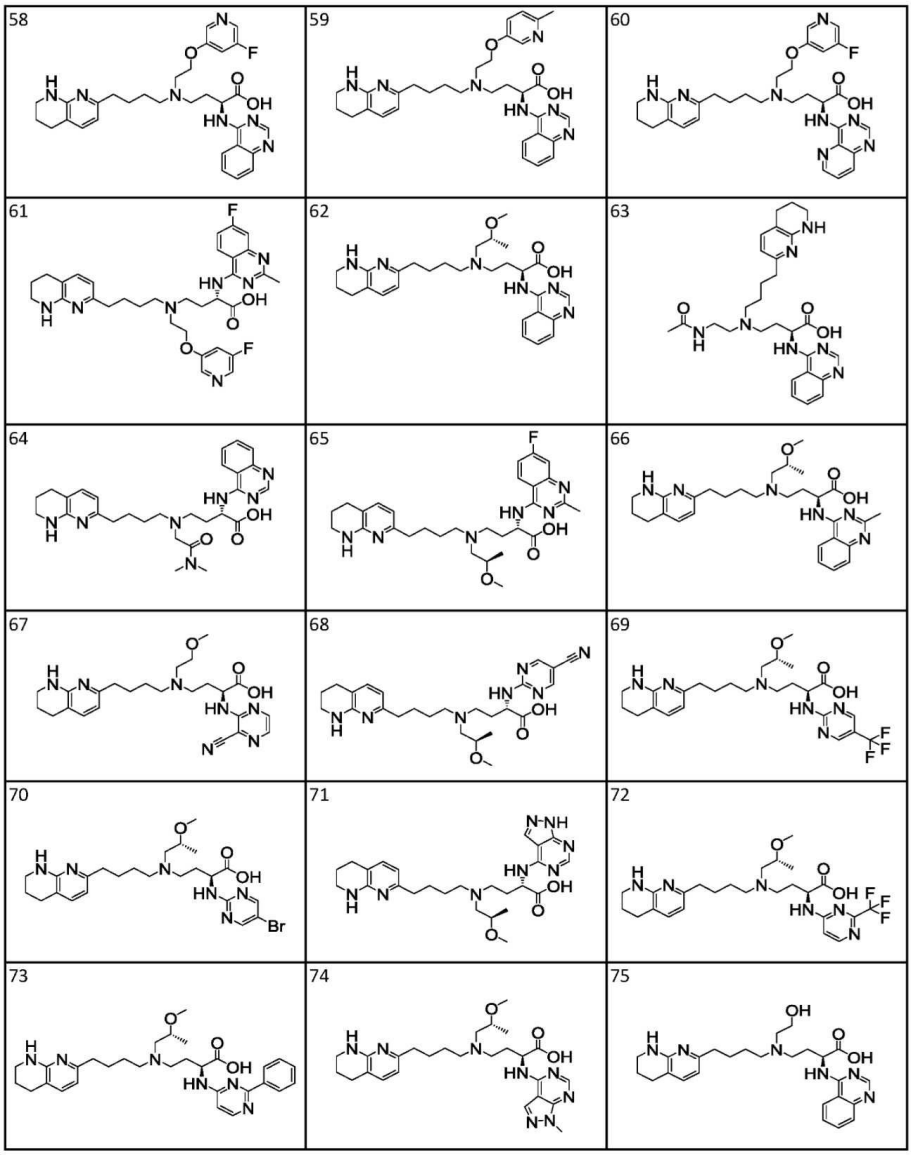
도면1b



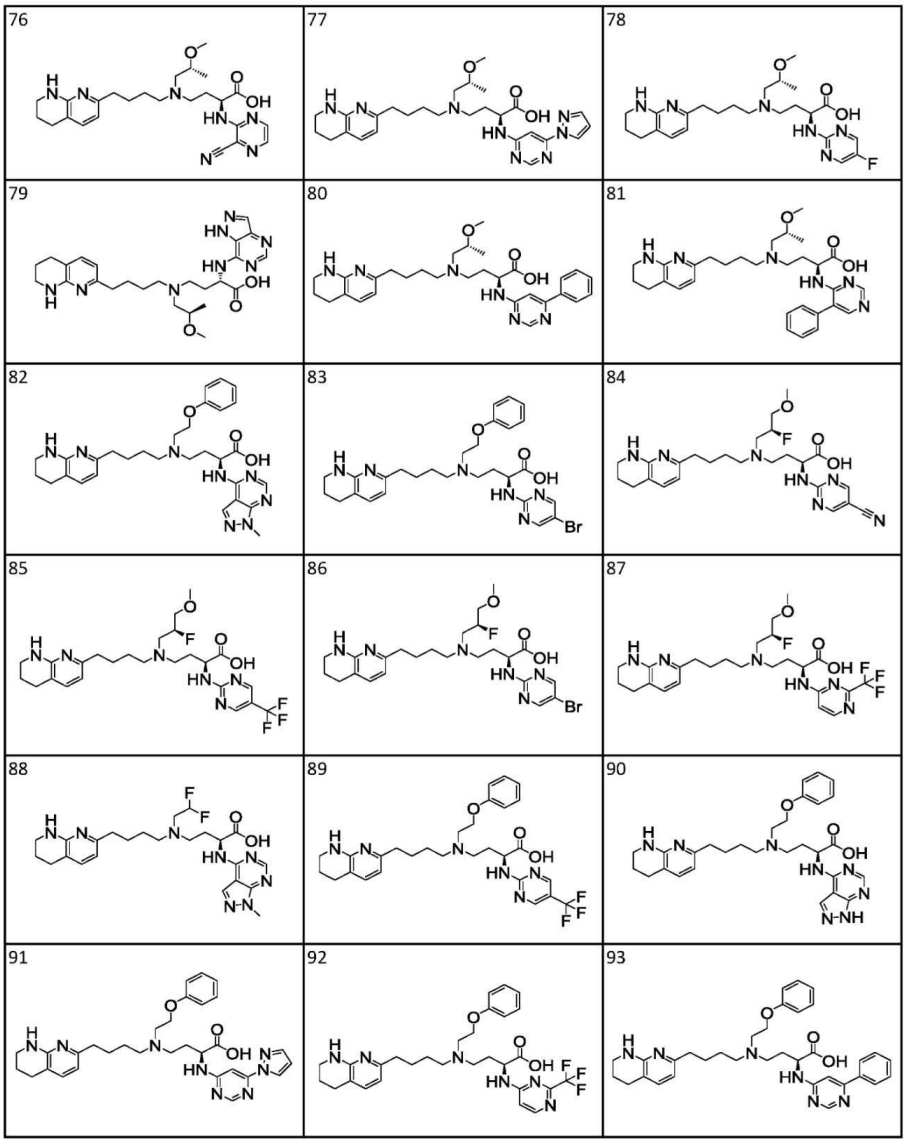
도면1c



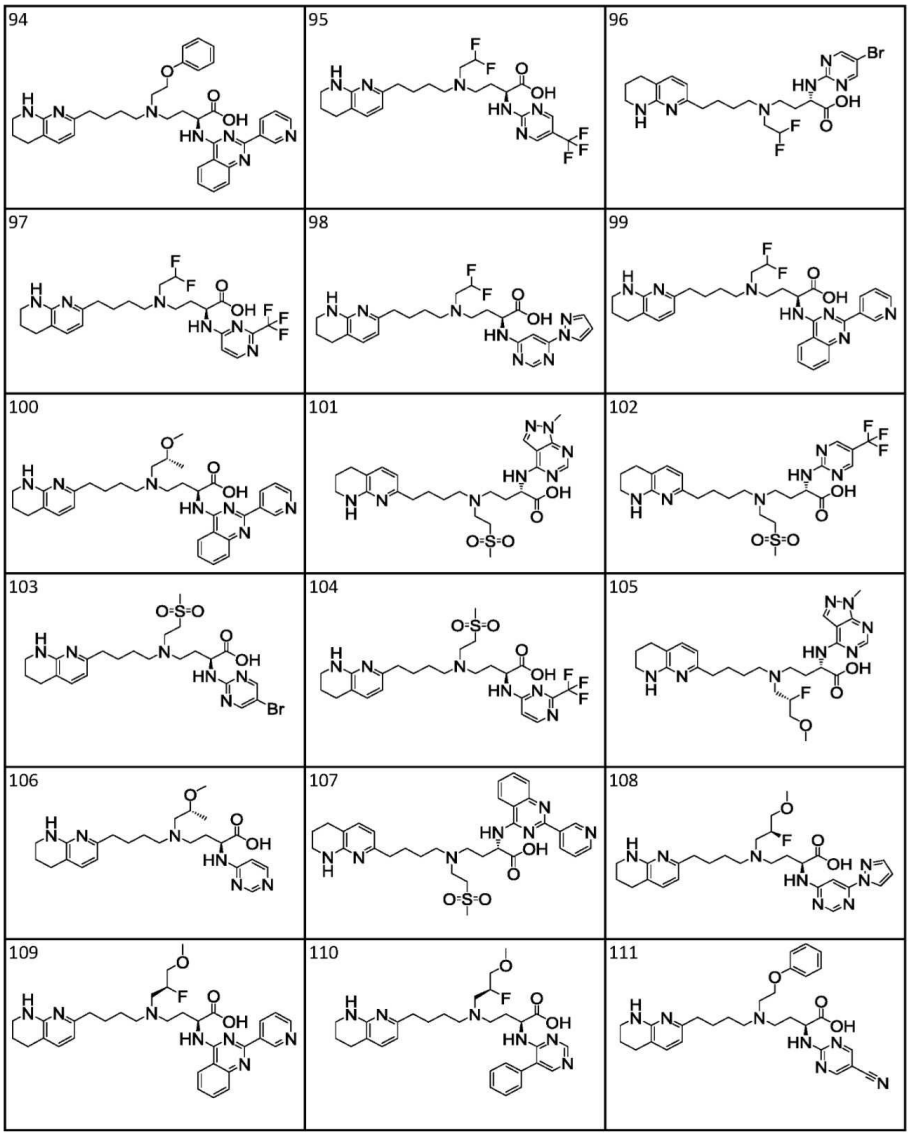
도면1d



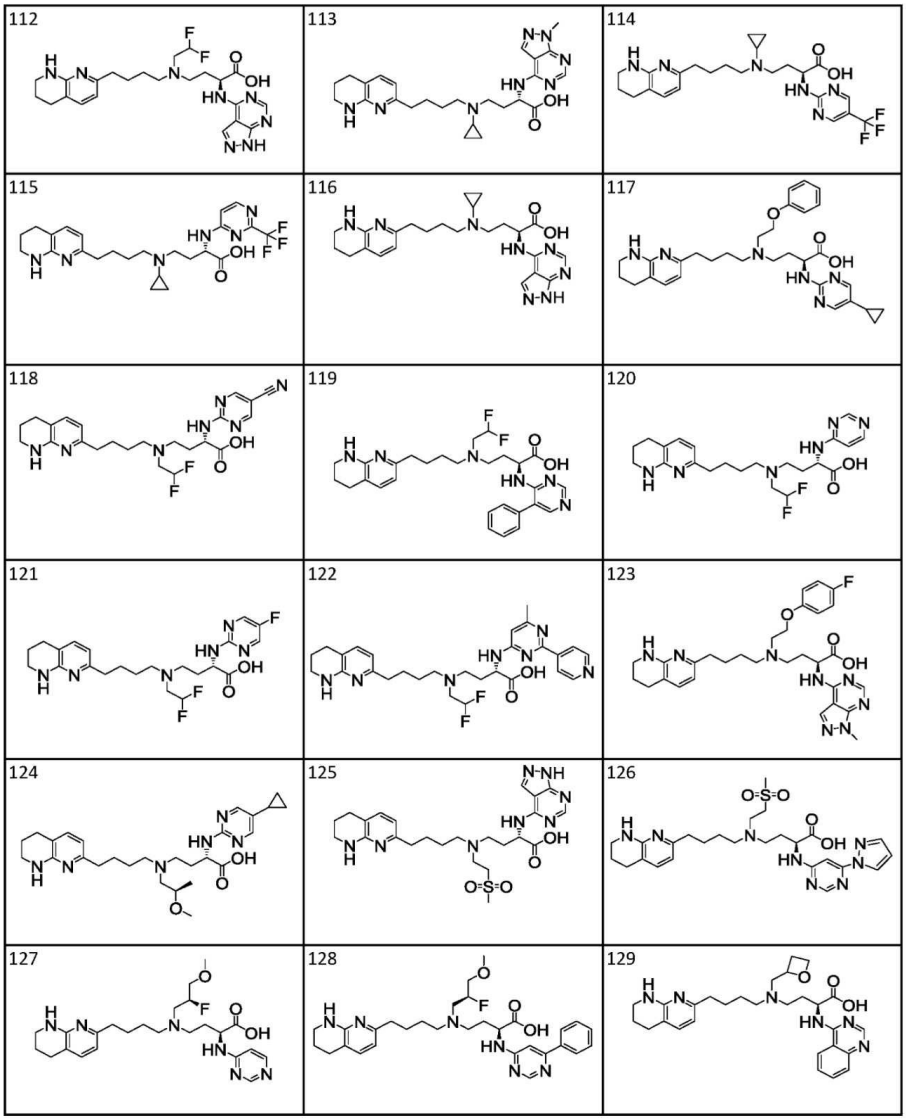
도면1e



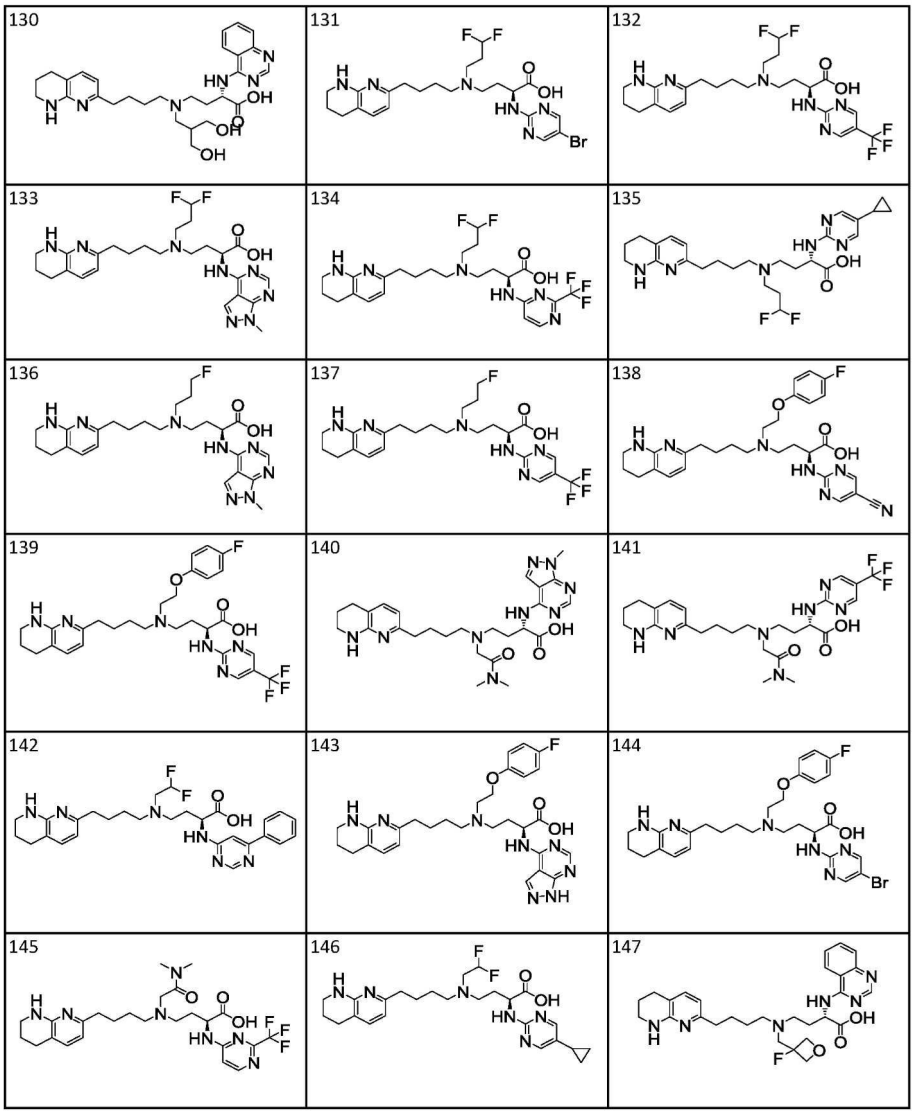
도면1f



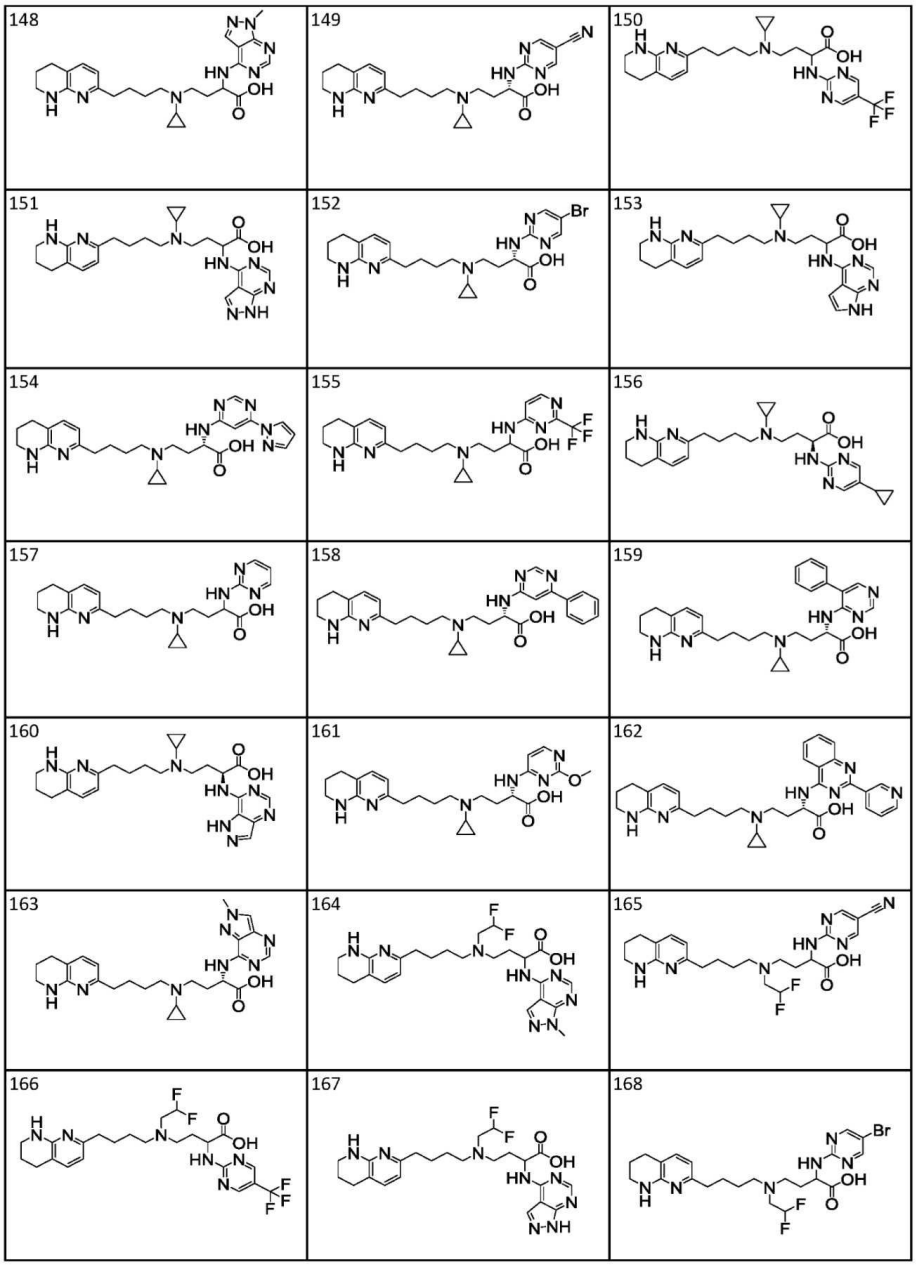
도면1g


112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129

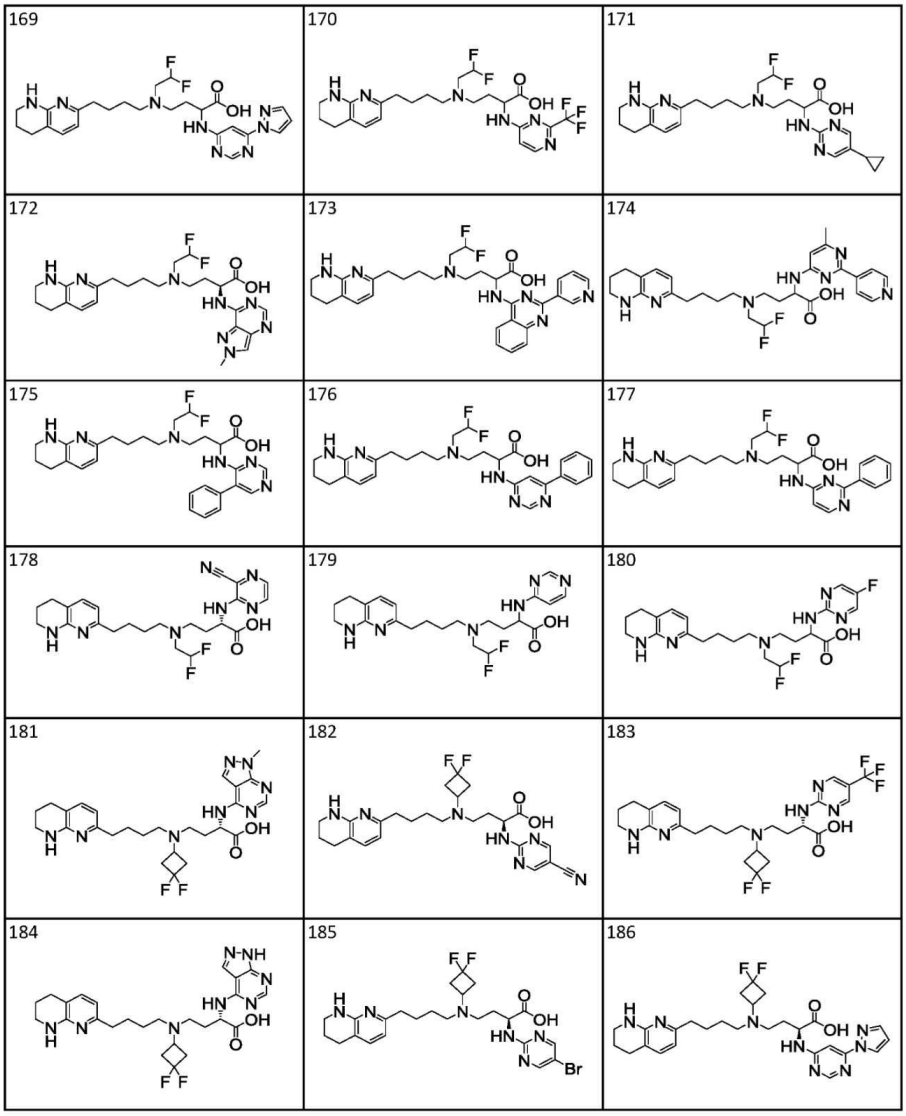
도면1h


130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147

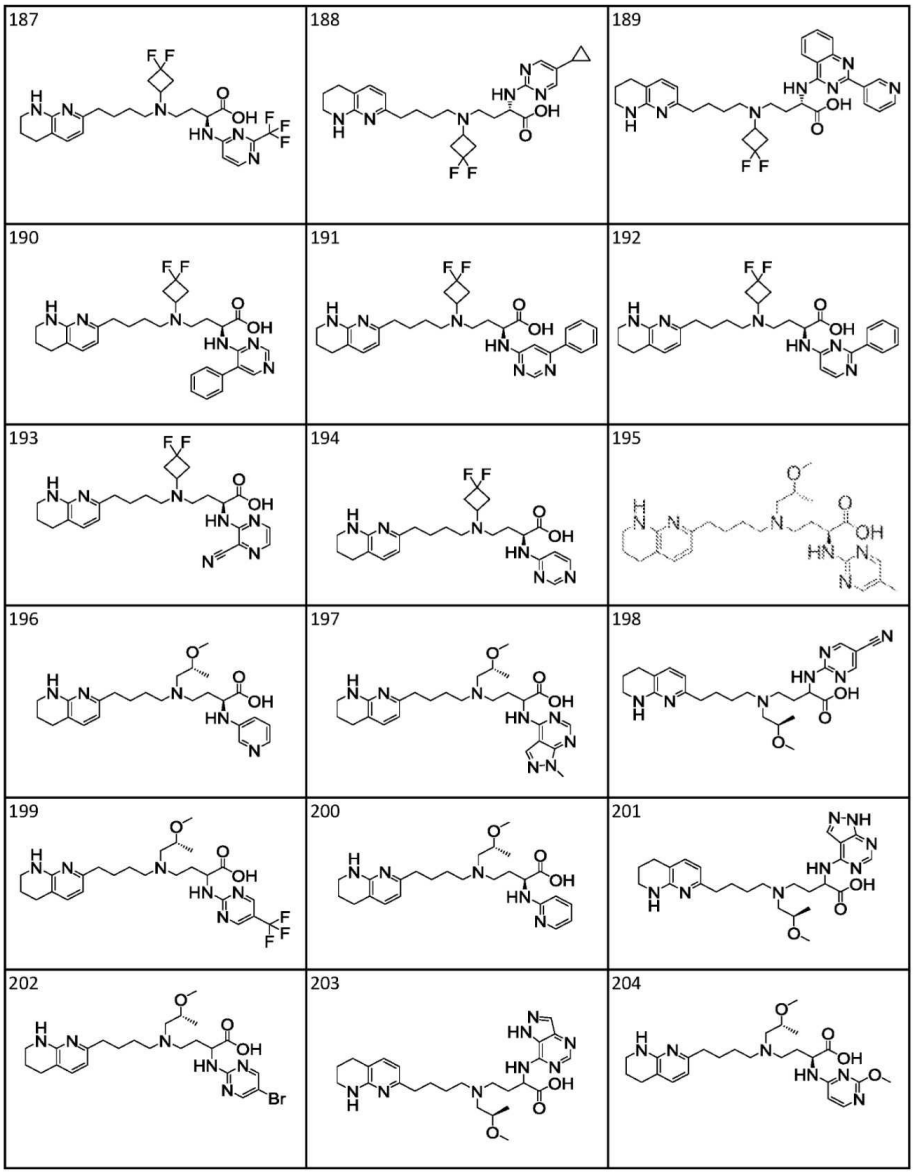
도면1i


148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168

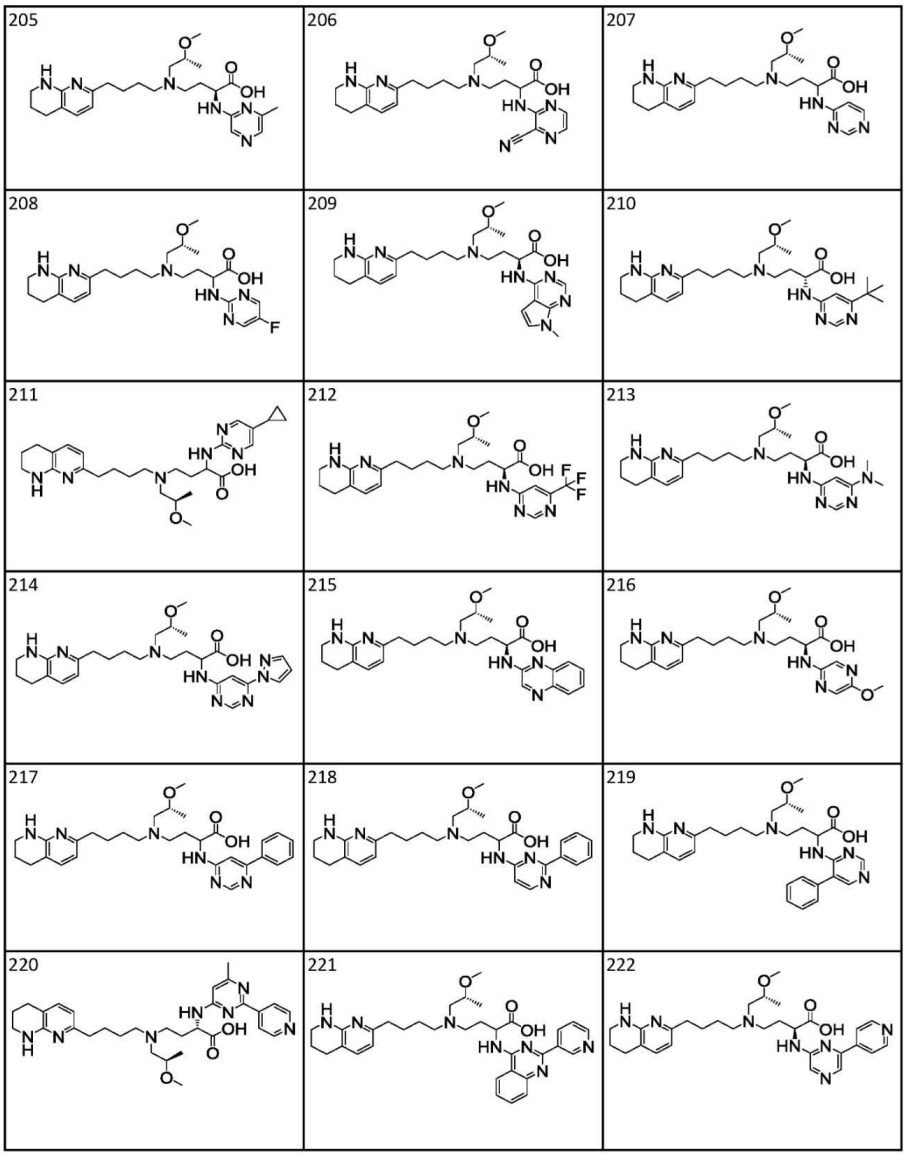
도면1j


169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186

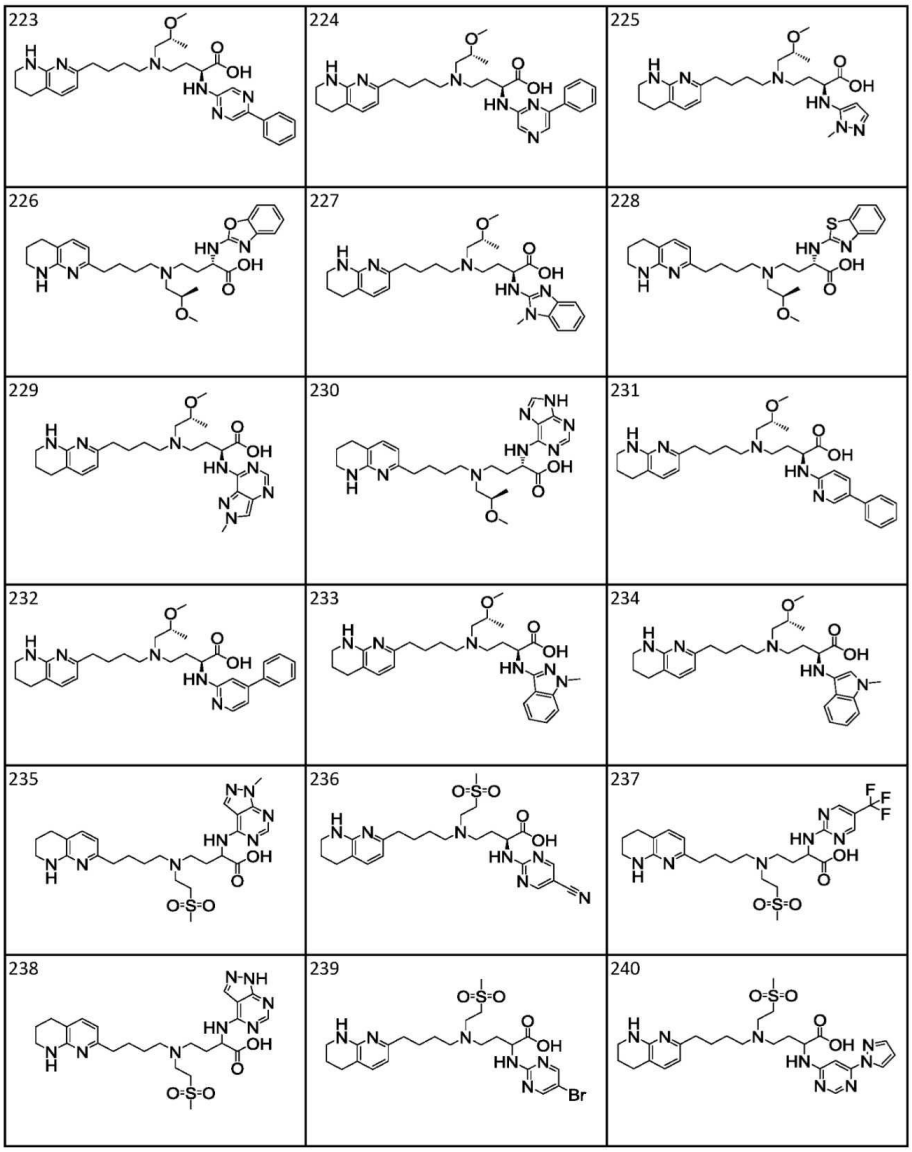
도면1k


187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204

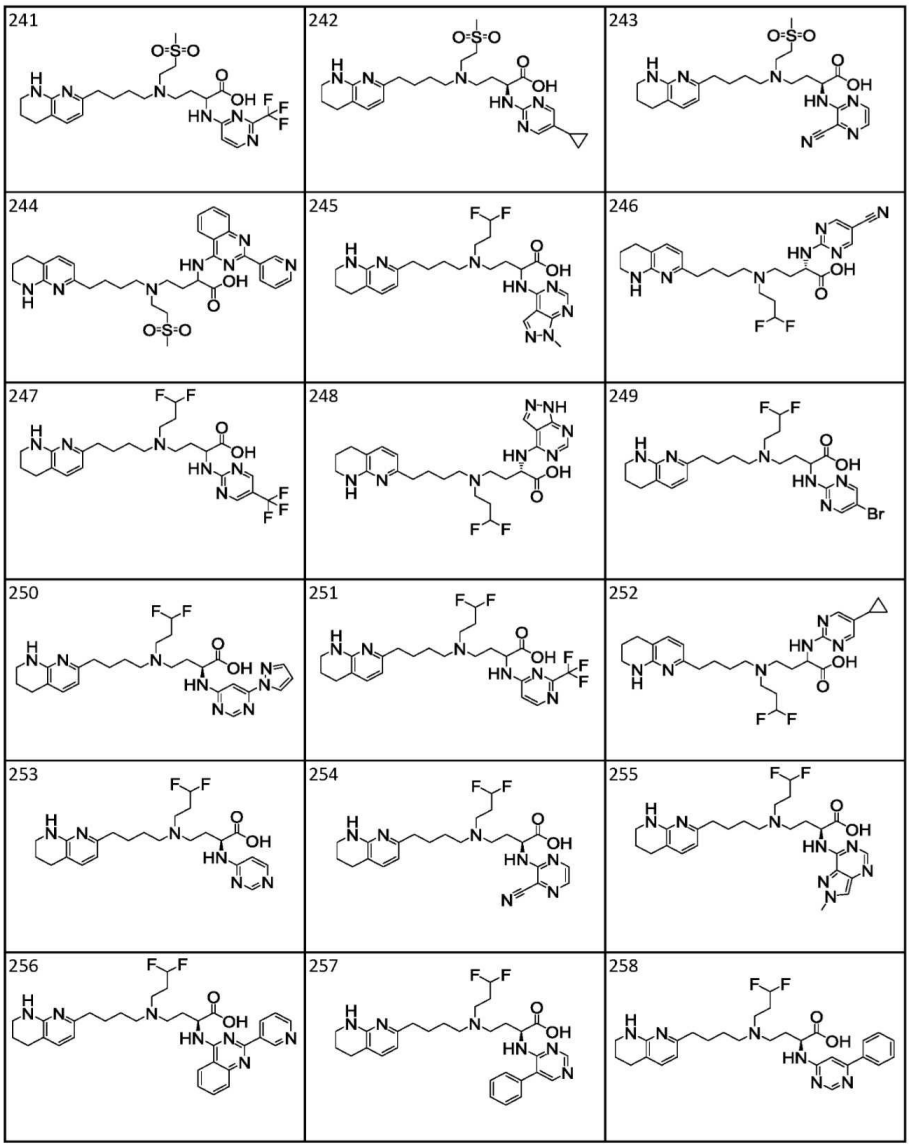
도면11


205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222

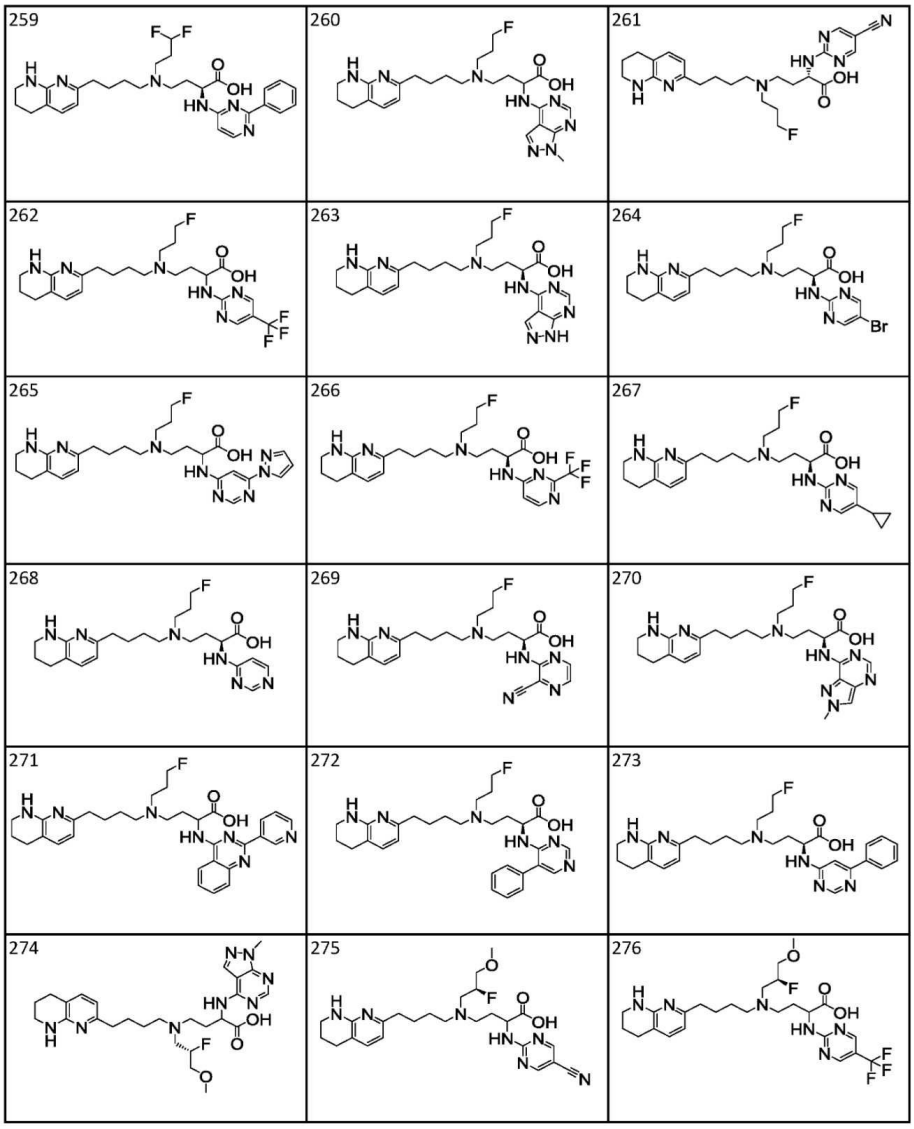
도면1m


223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240

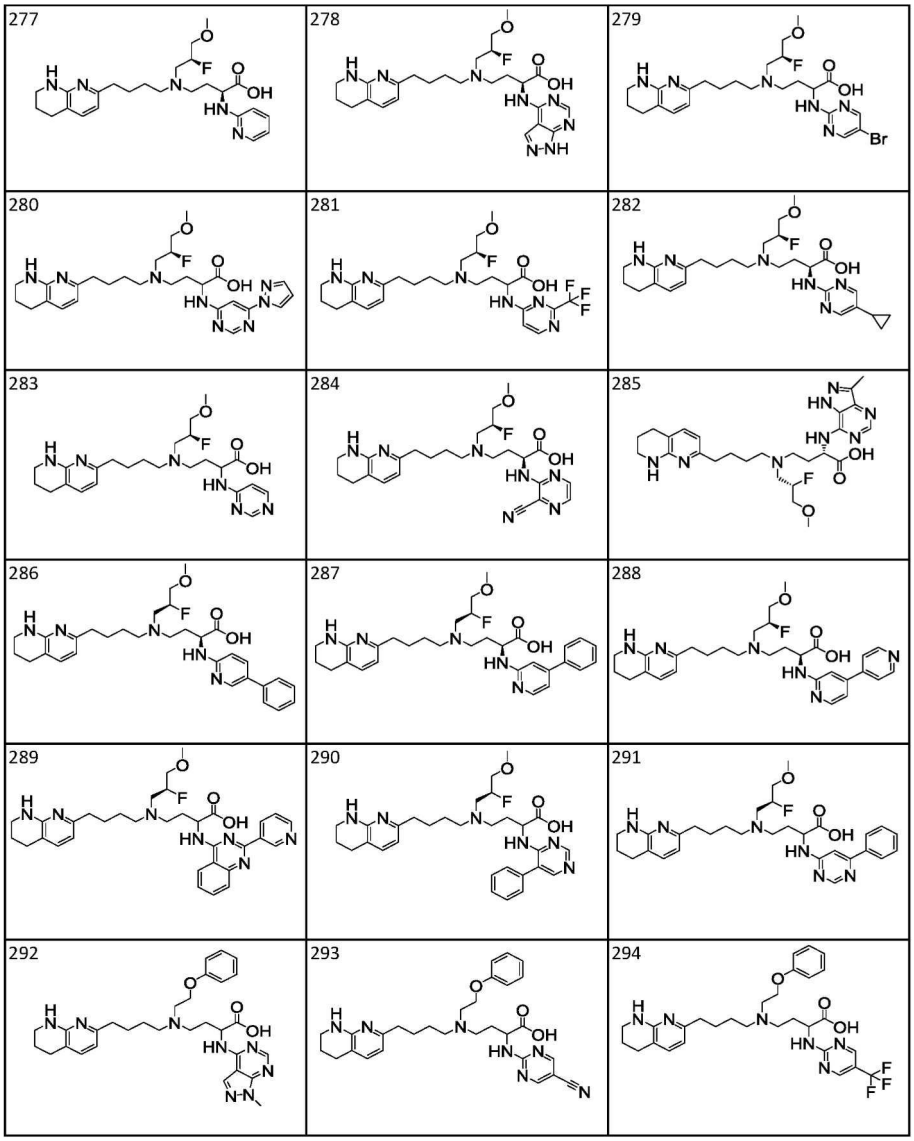
도면1n


241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258

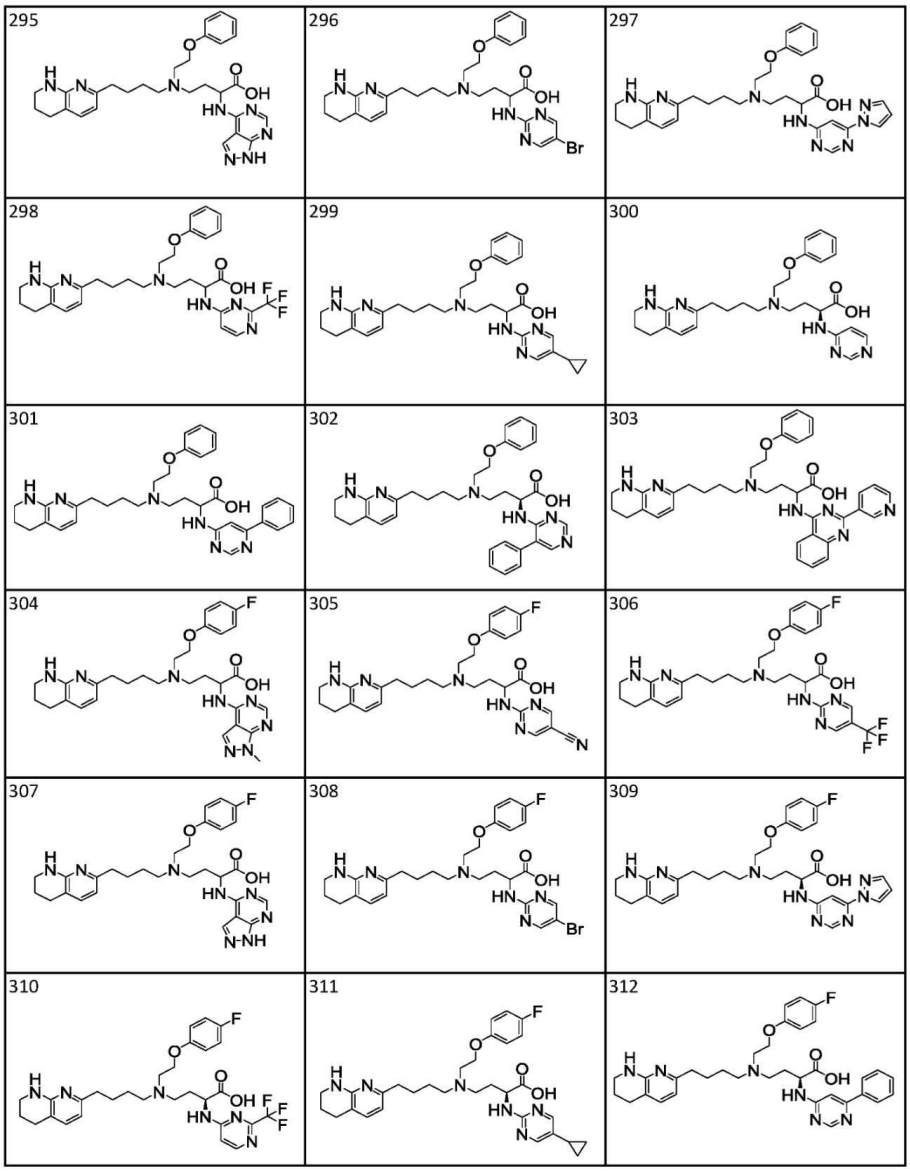
도면10


259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276

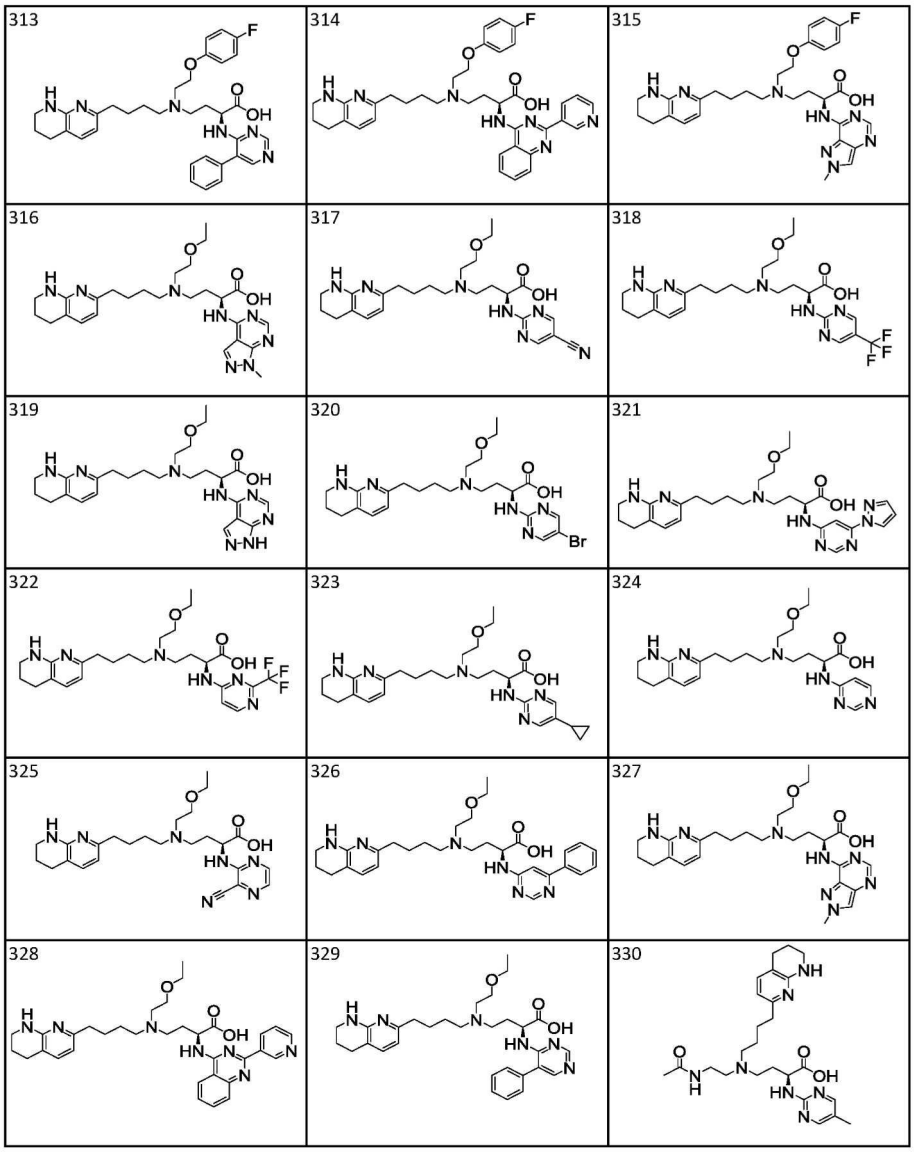
도면1p


277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294

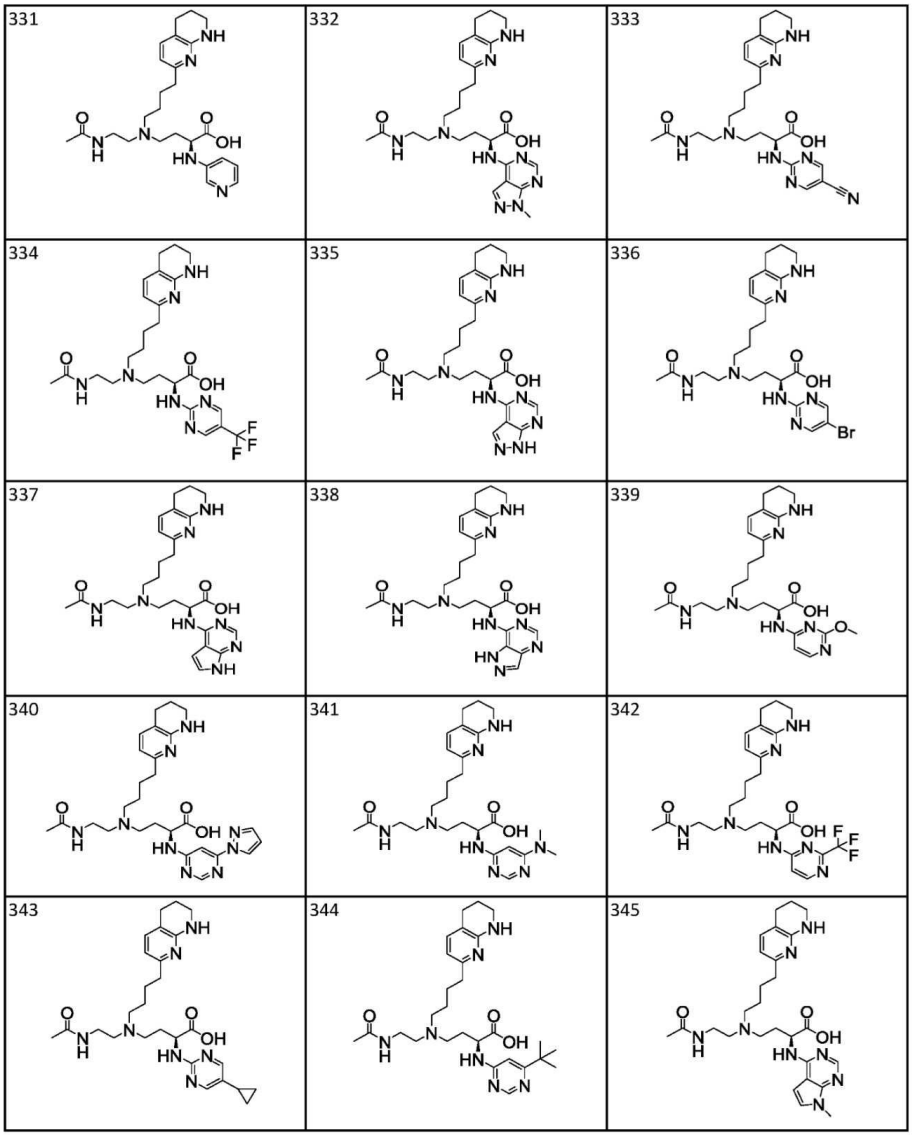
도면1q


295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312

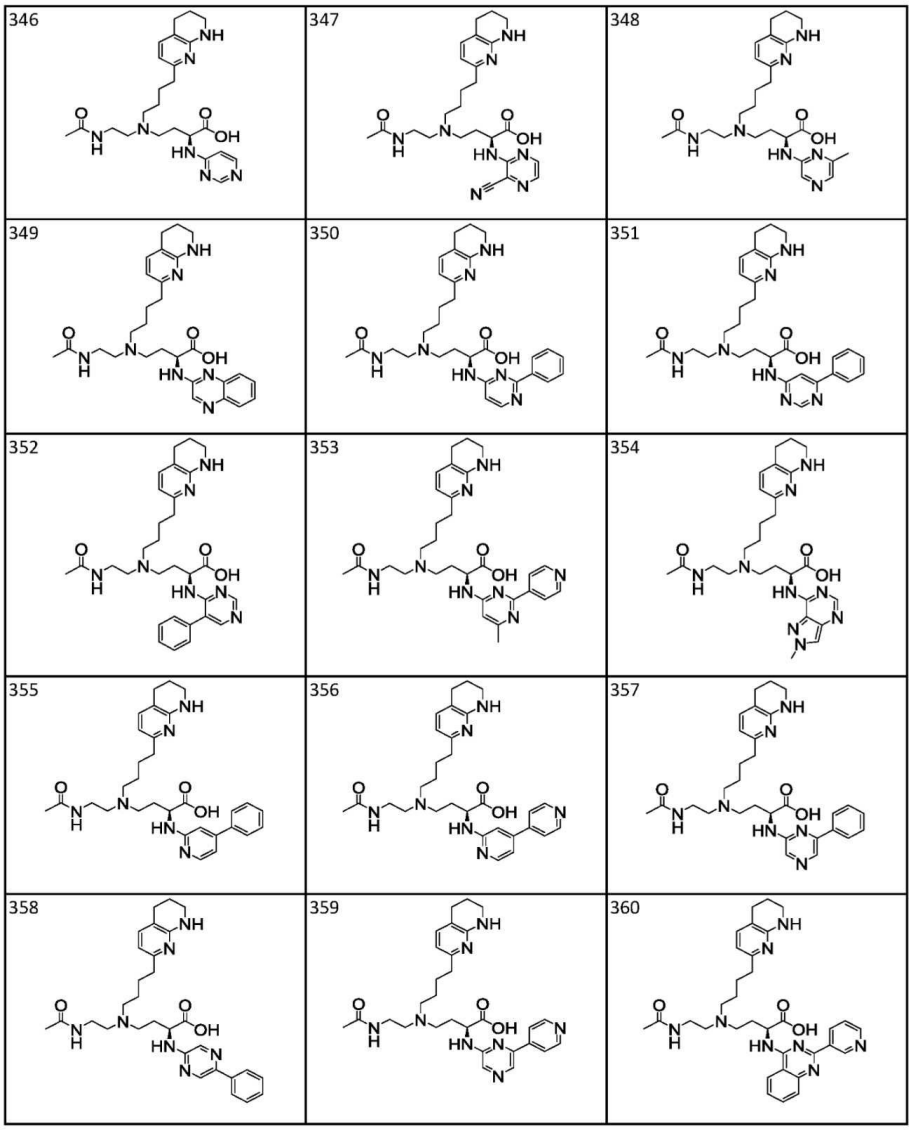
도면1r


313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330

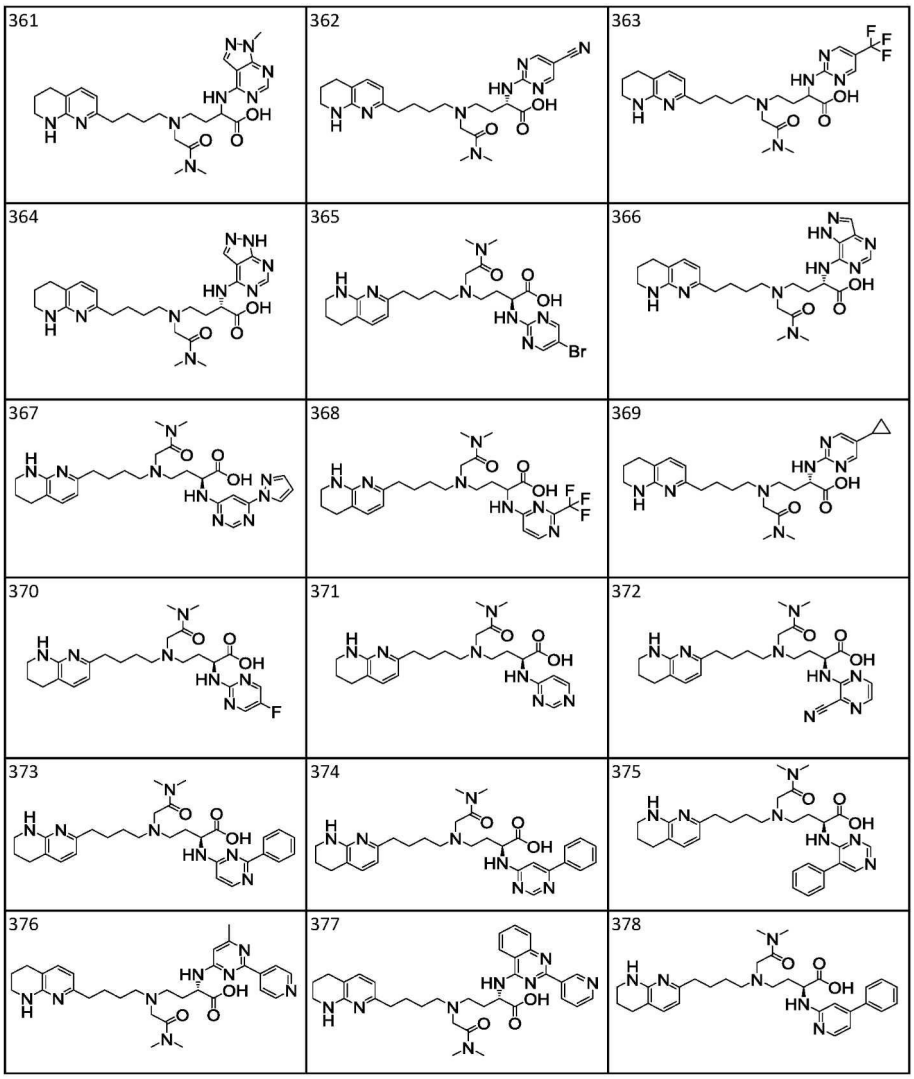
도면1s



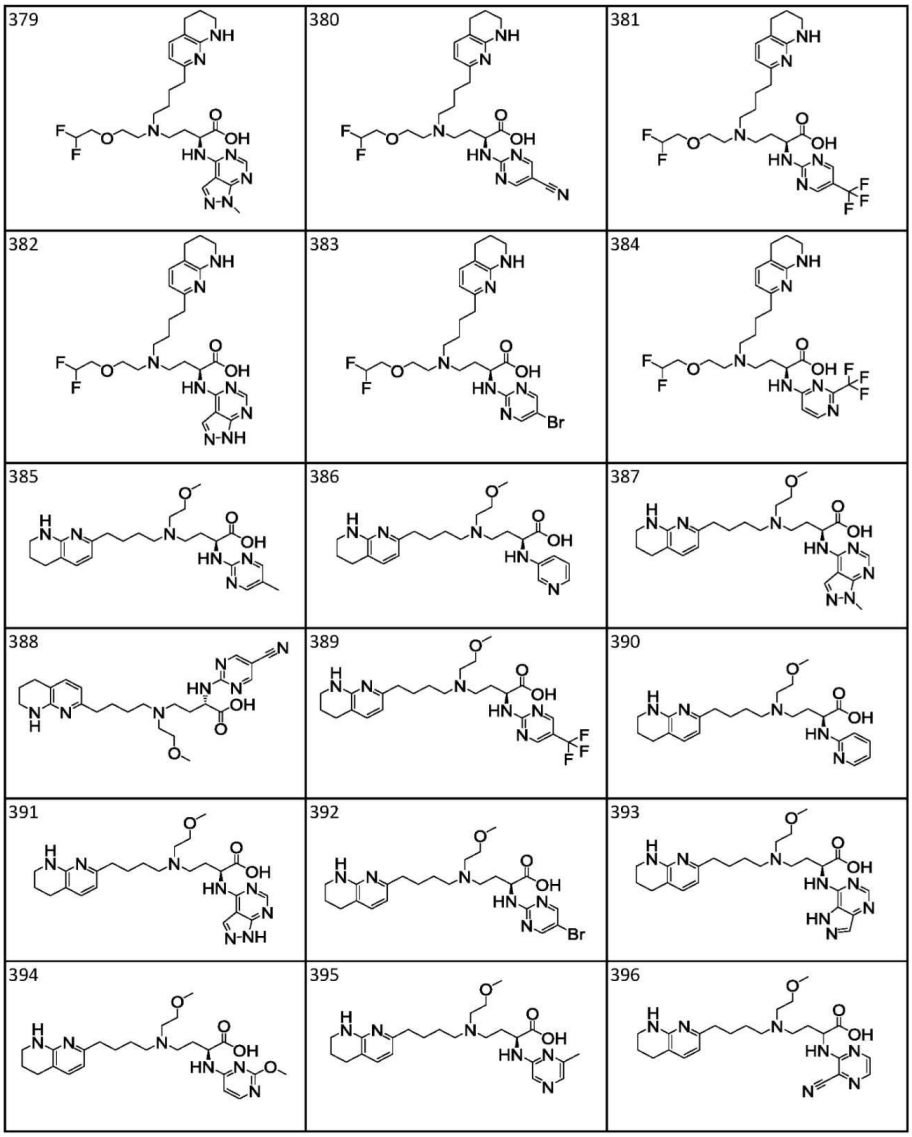
도면1t



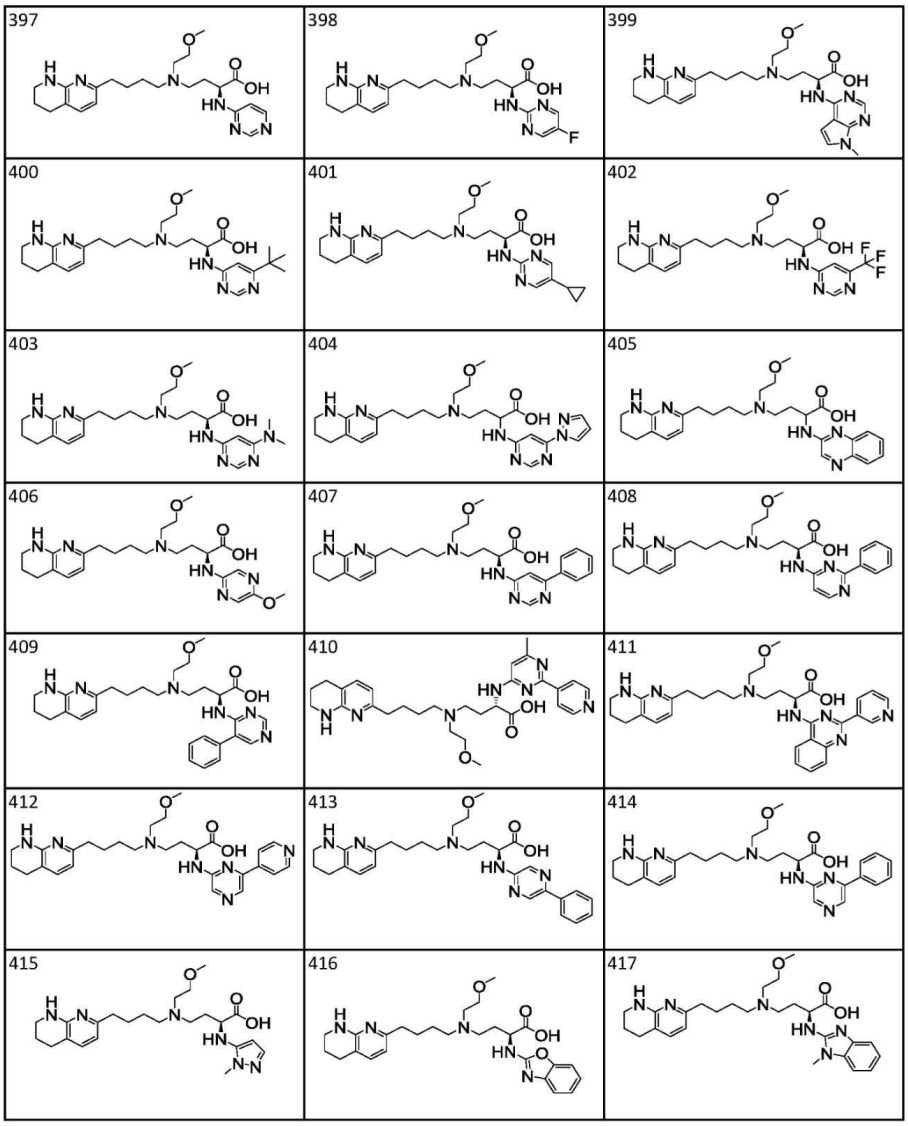
도면1u


361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378

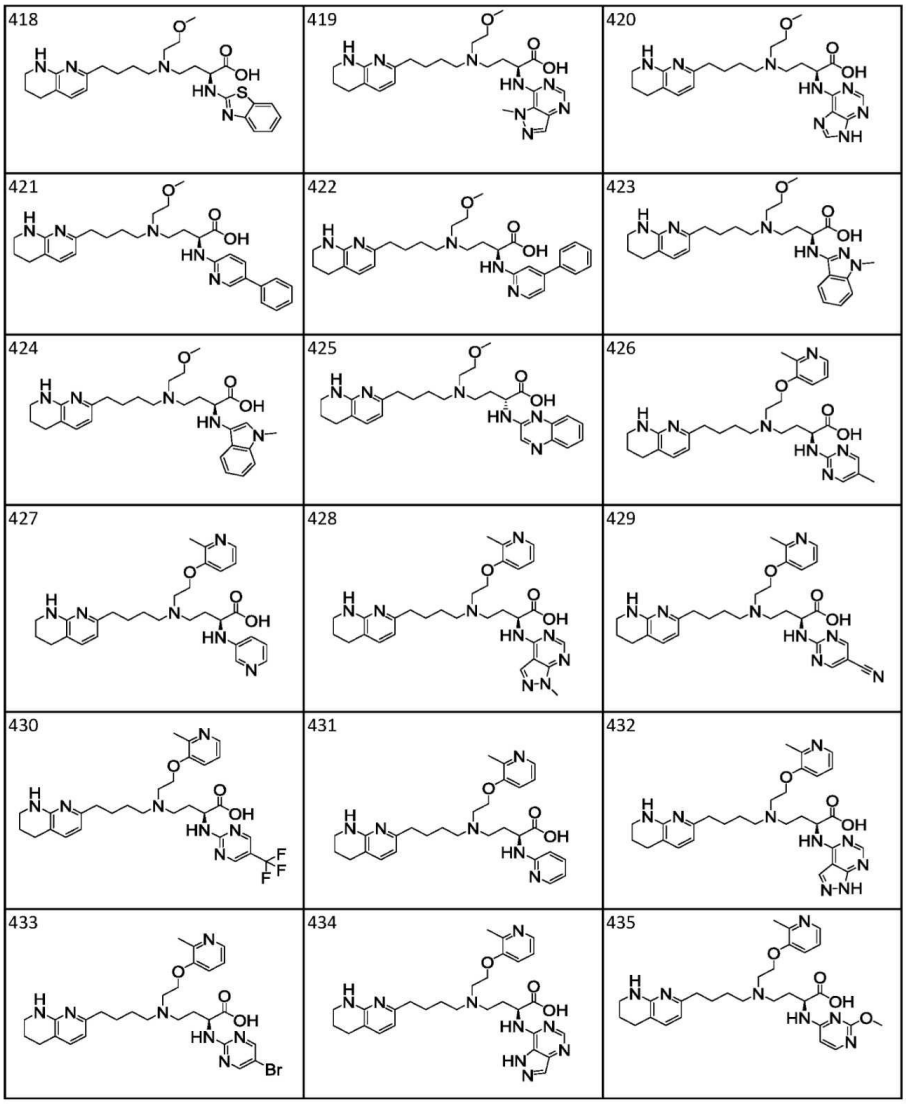
도면1v


379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396

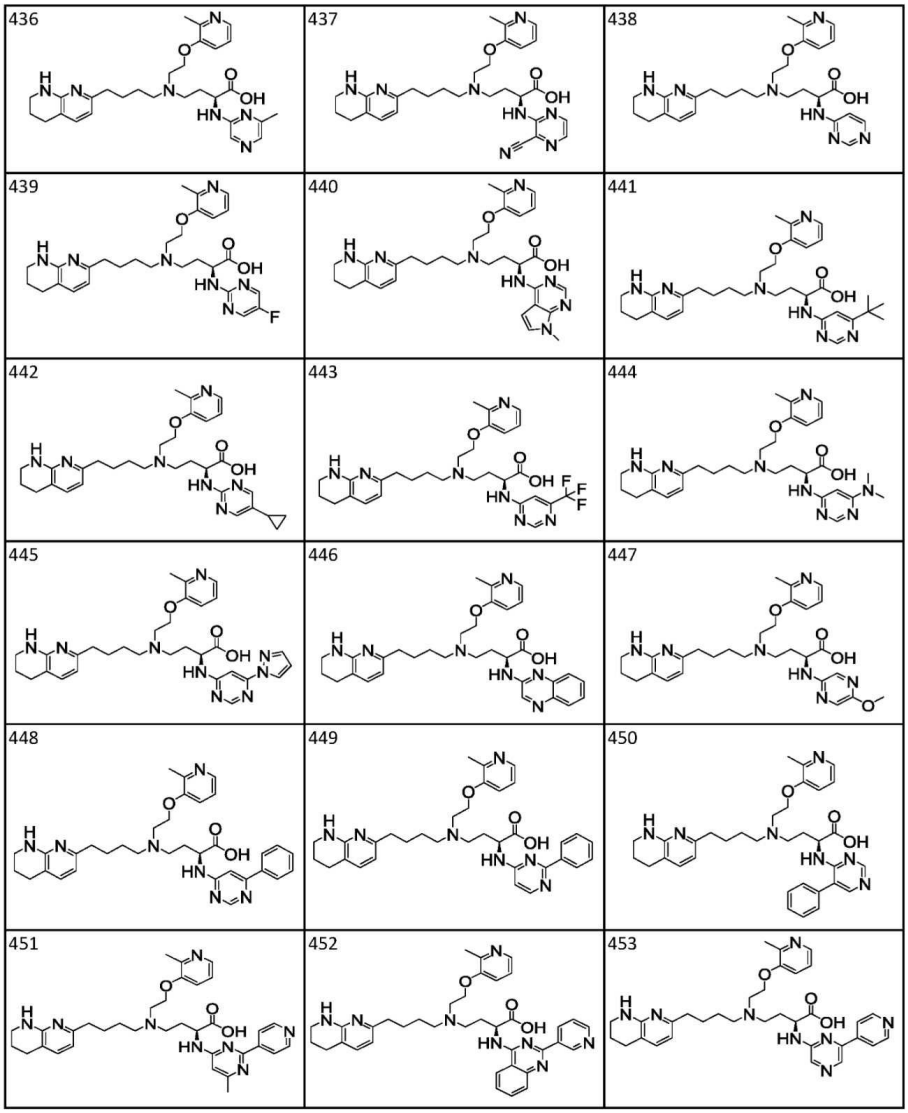
도면1w


397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417

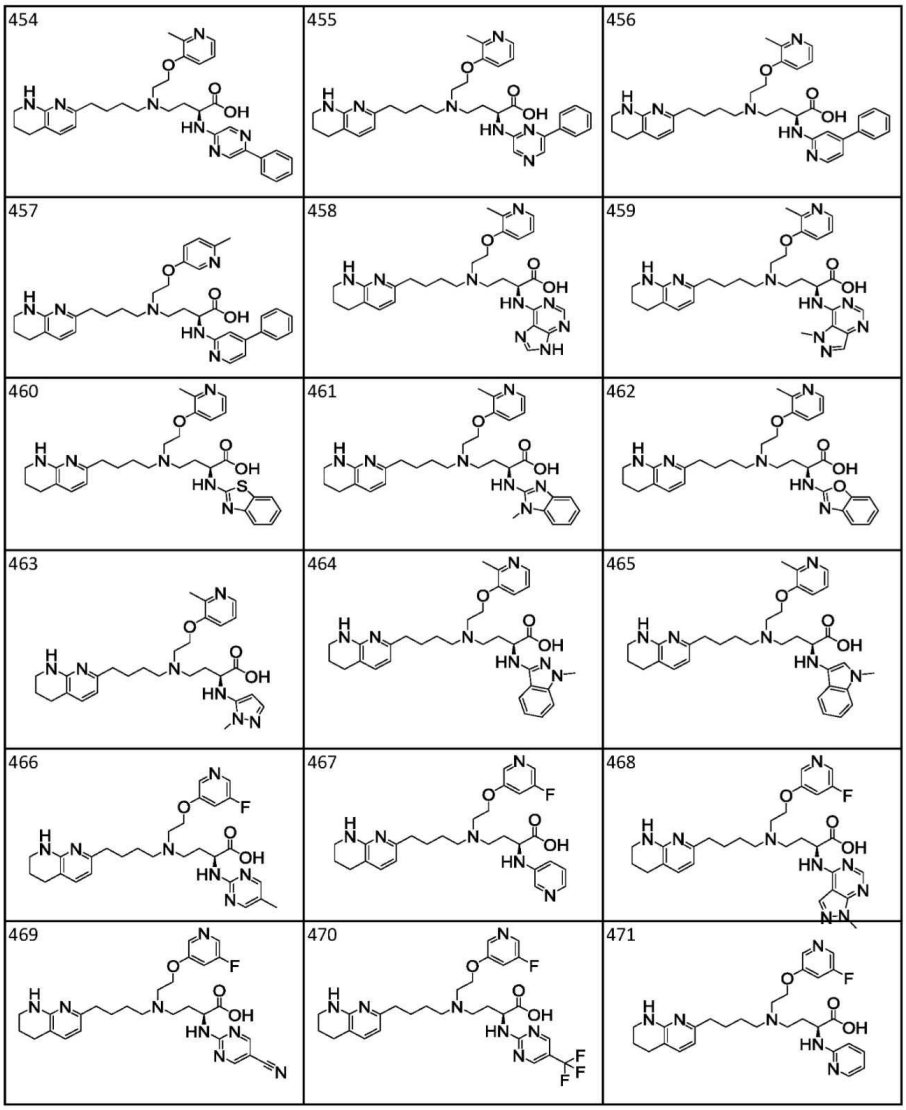
도면1x


418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435

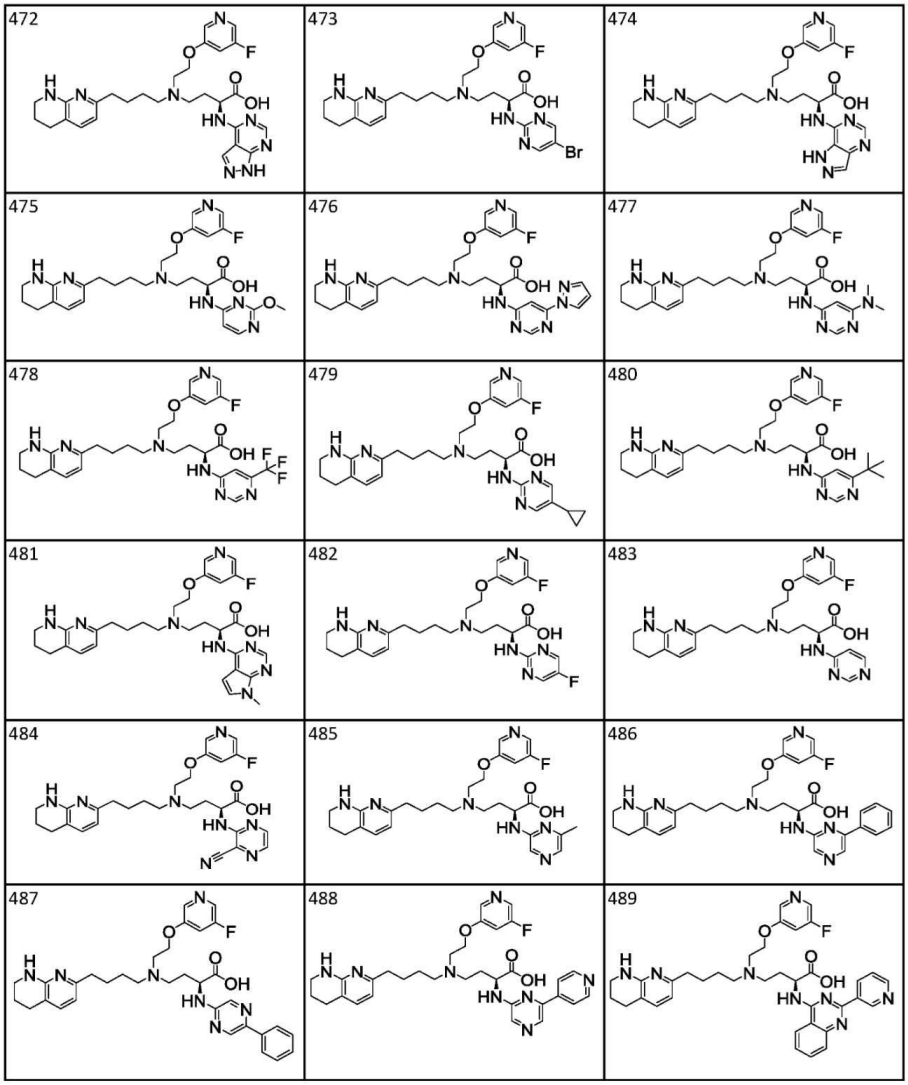
도면1y


436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453

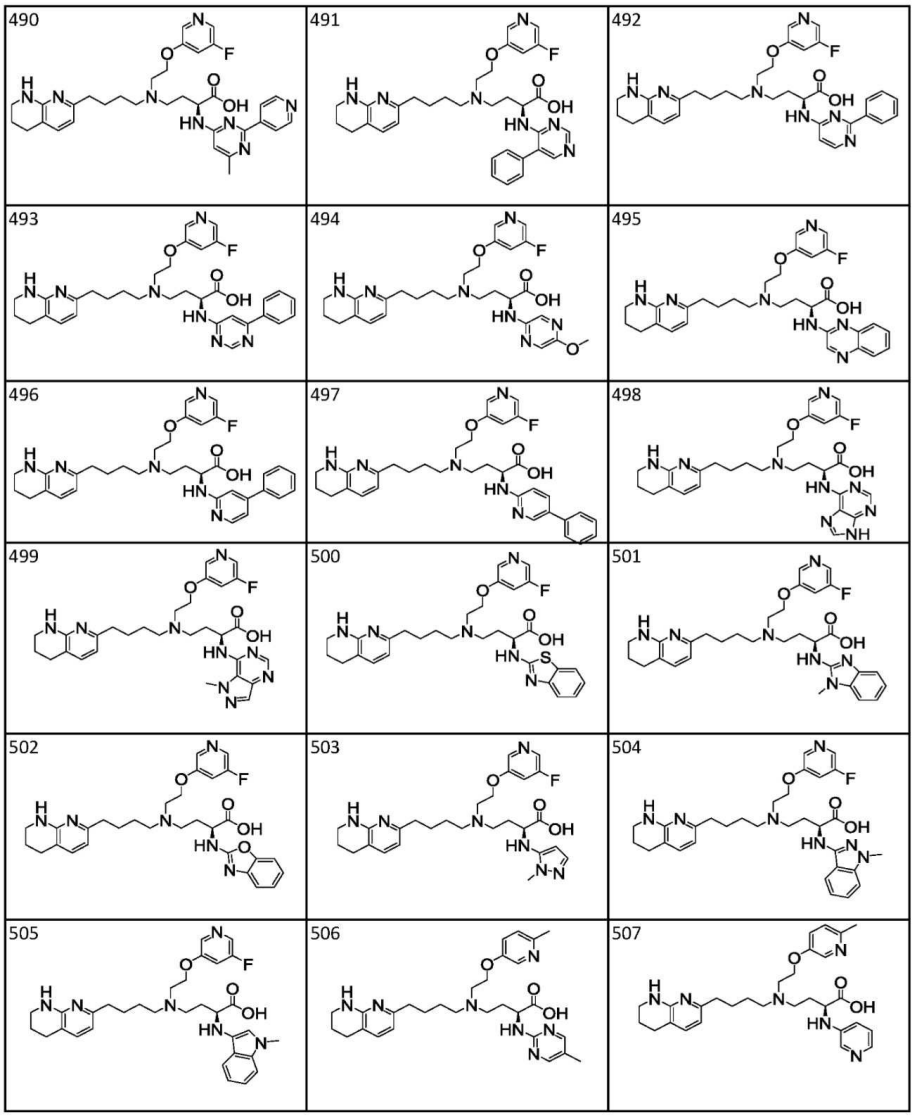
도면1z


454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471

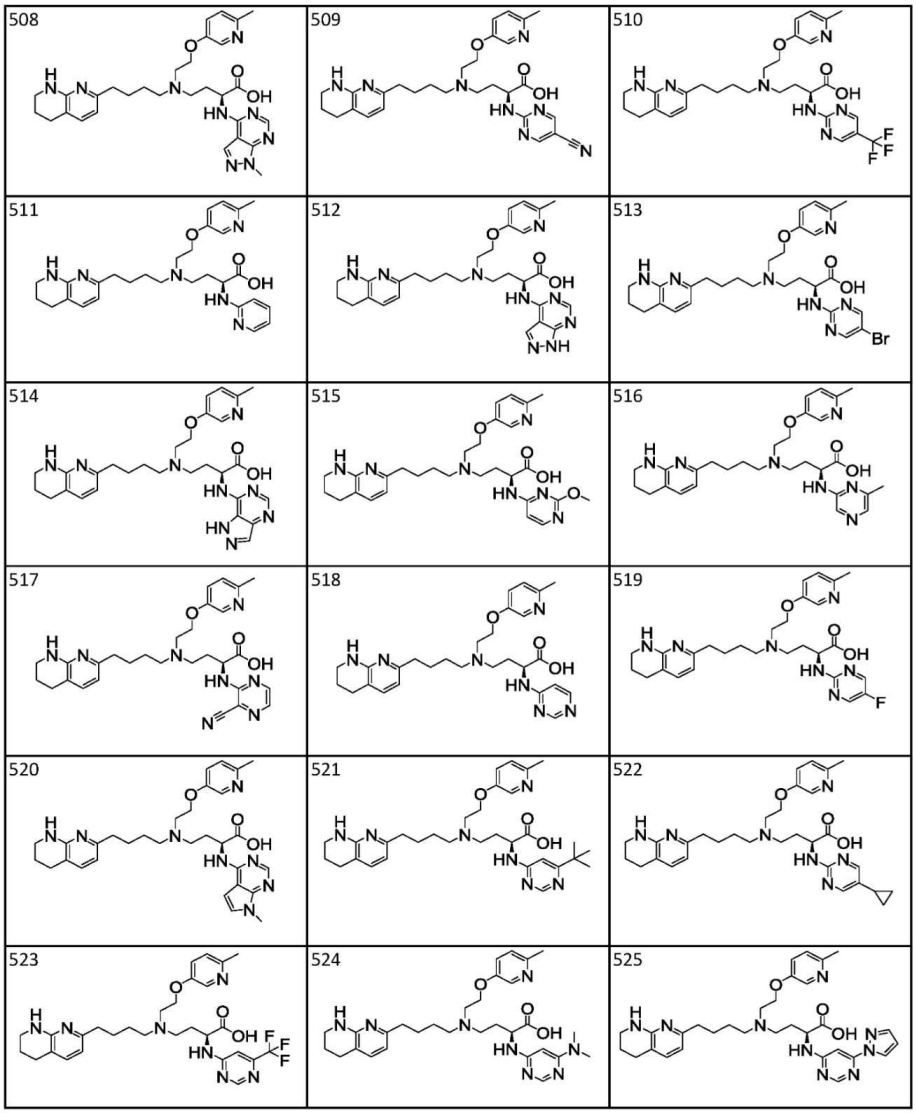
도면1aa


472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489

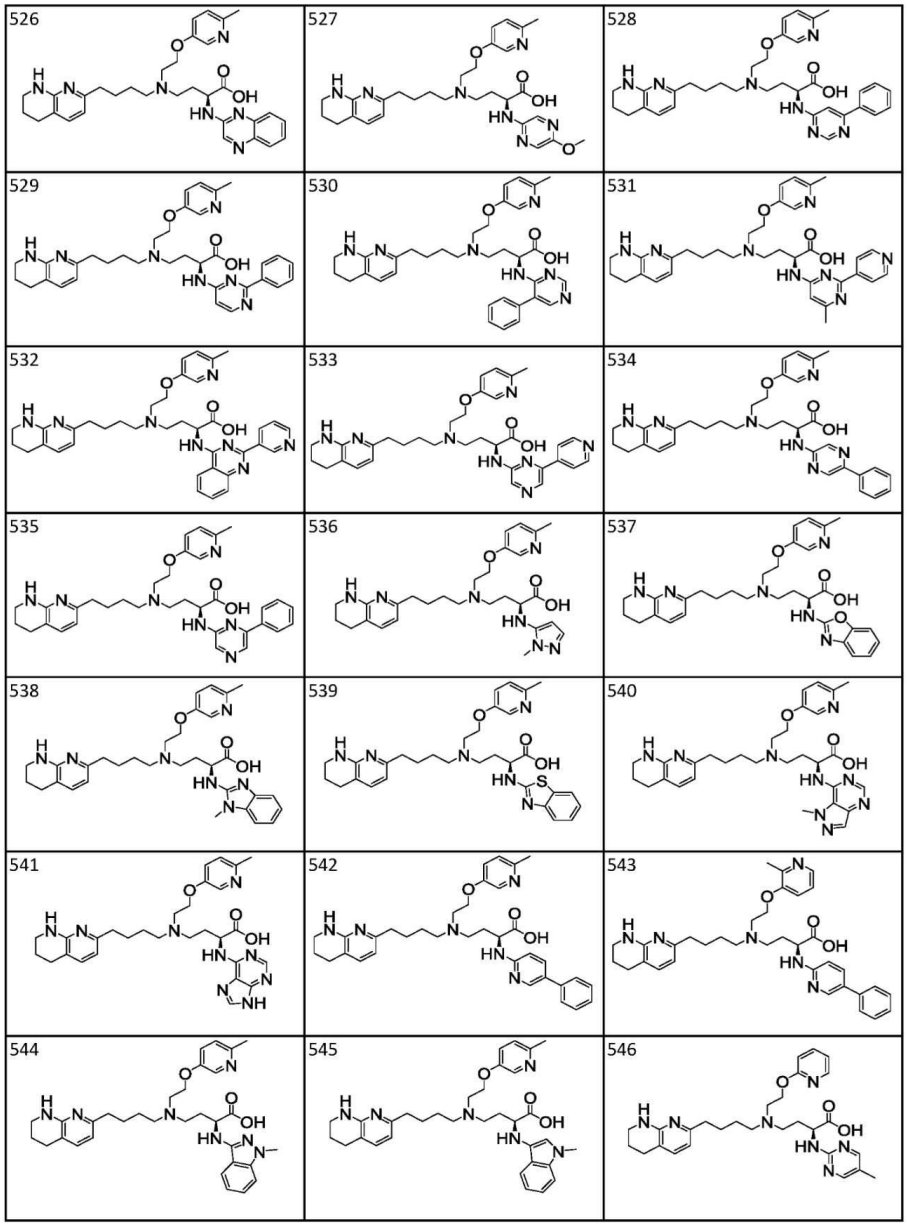
도면1ab


490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507

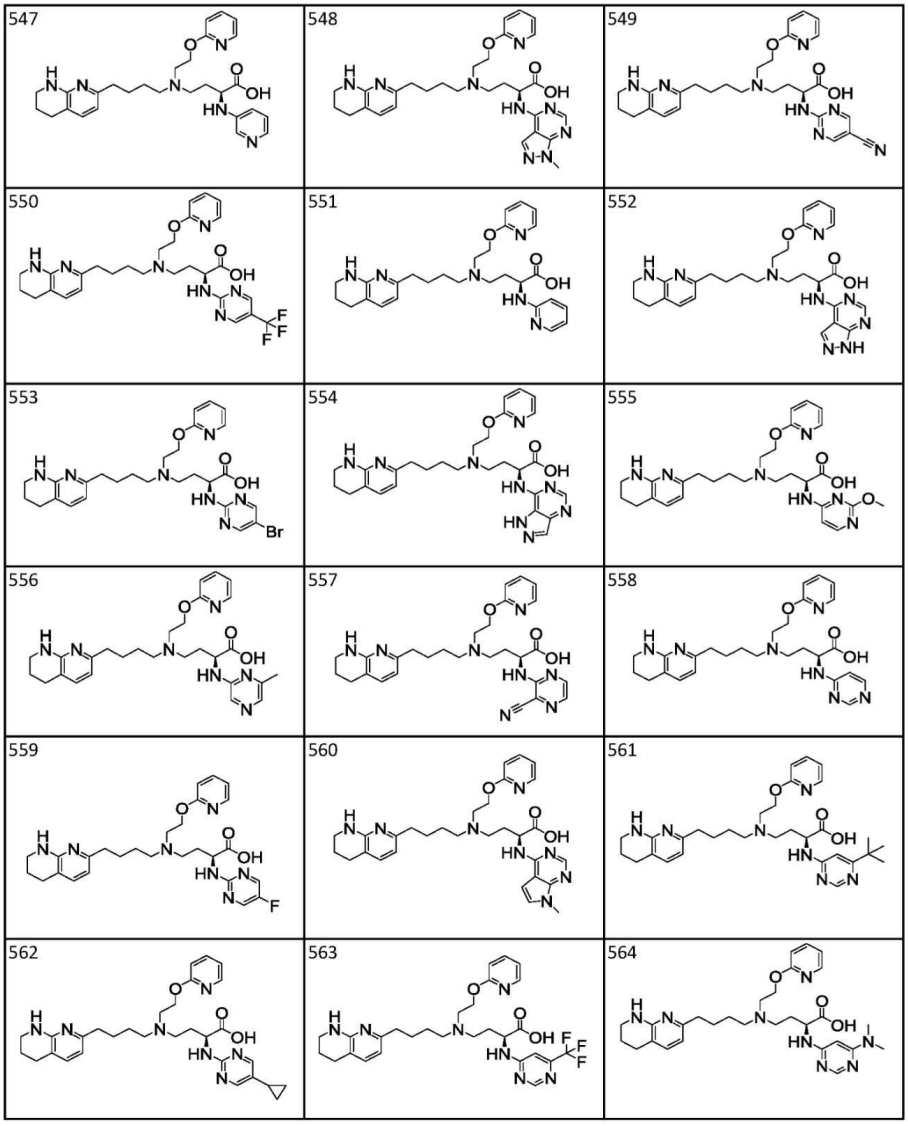
도면1ac


508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525

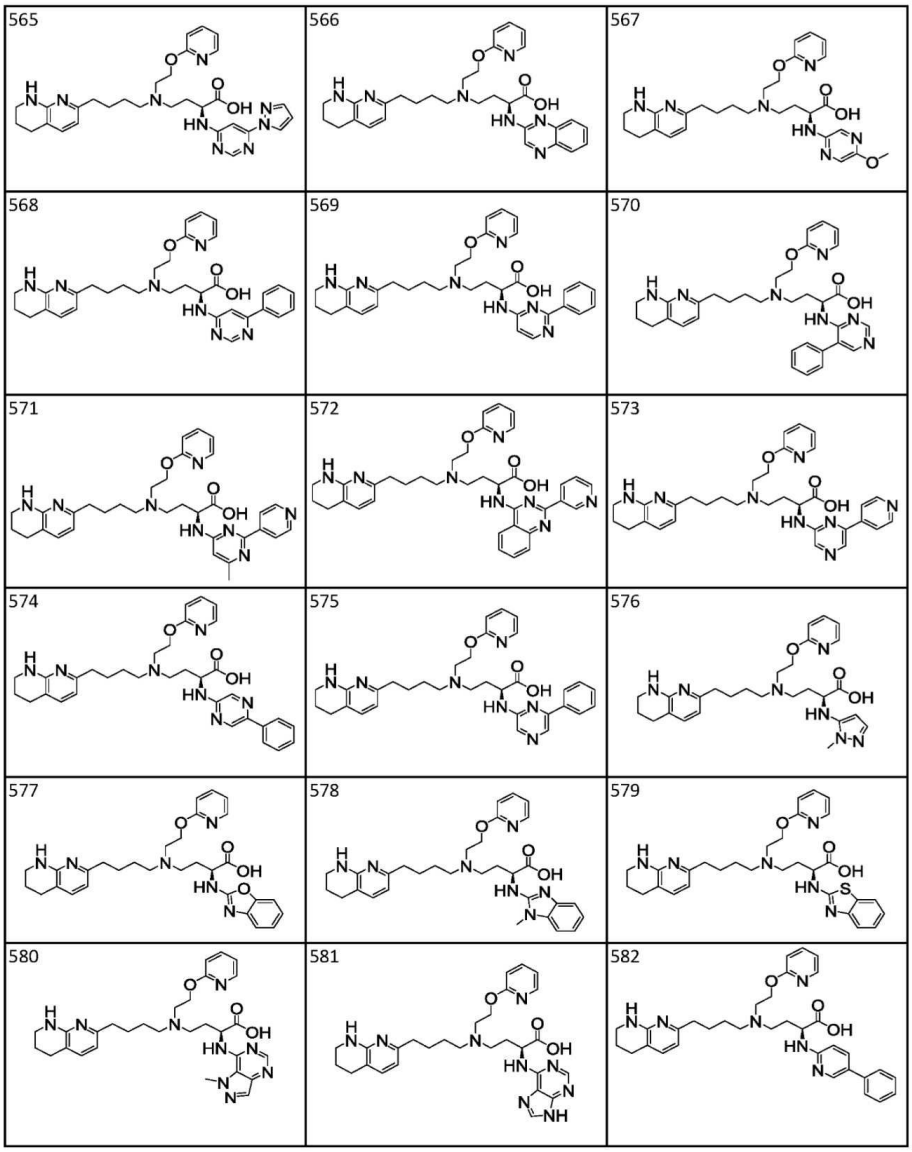
도면1ad


526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546

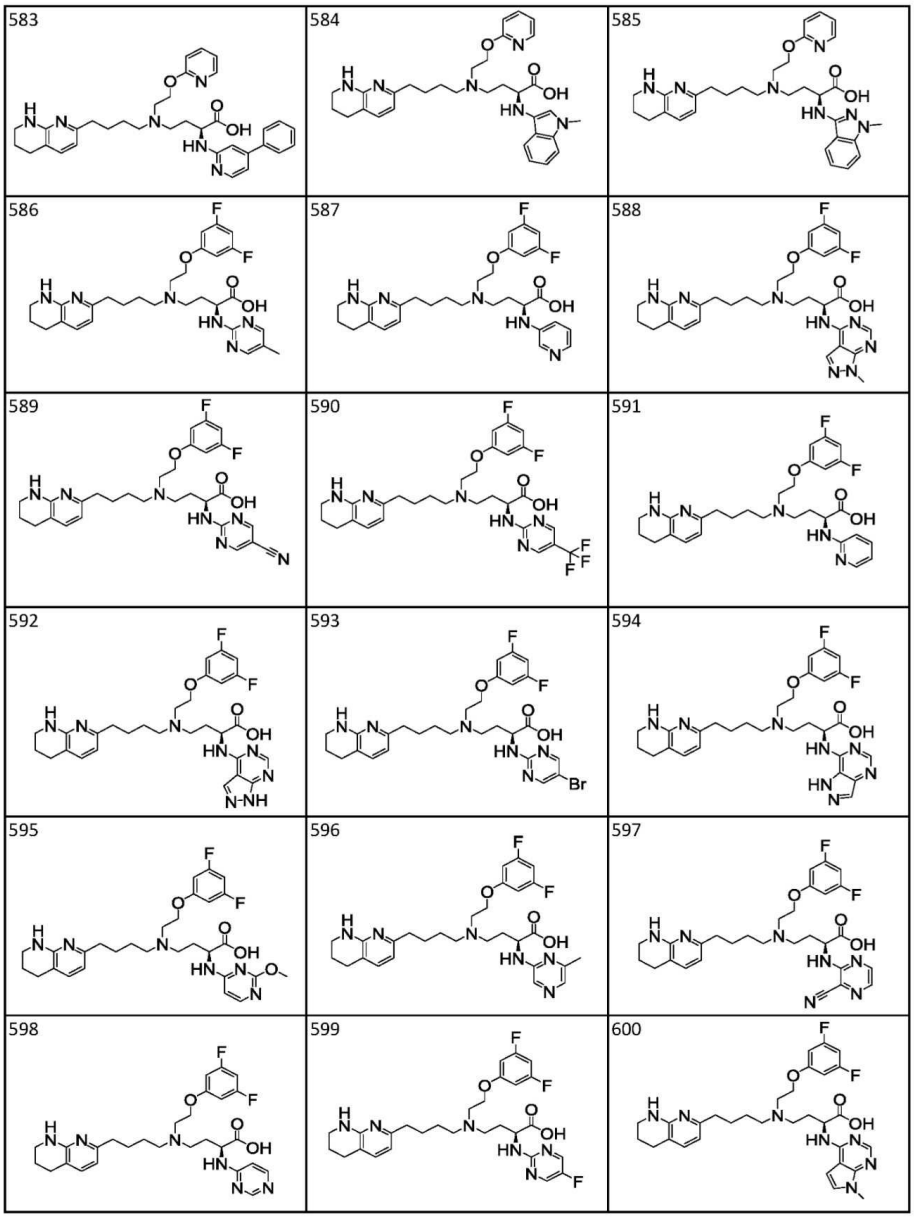
도면1ae


547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564

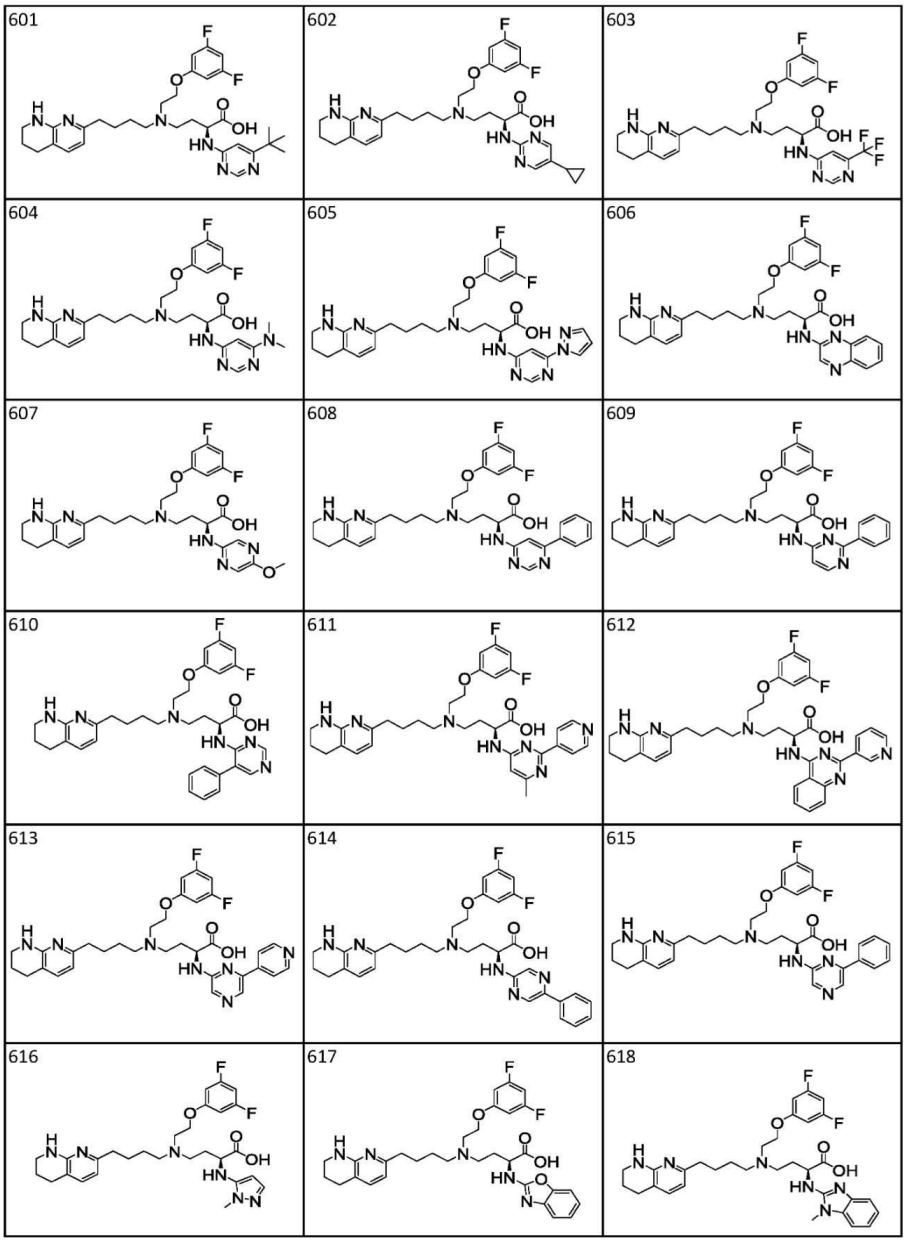
도면1af


565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582

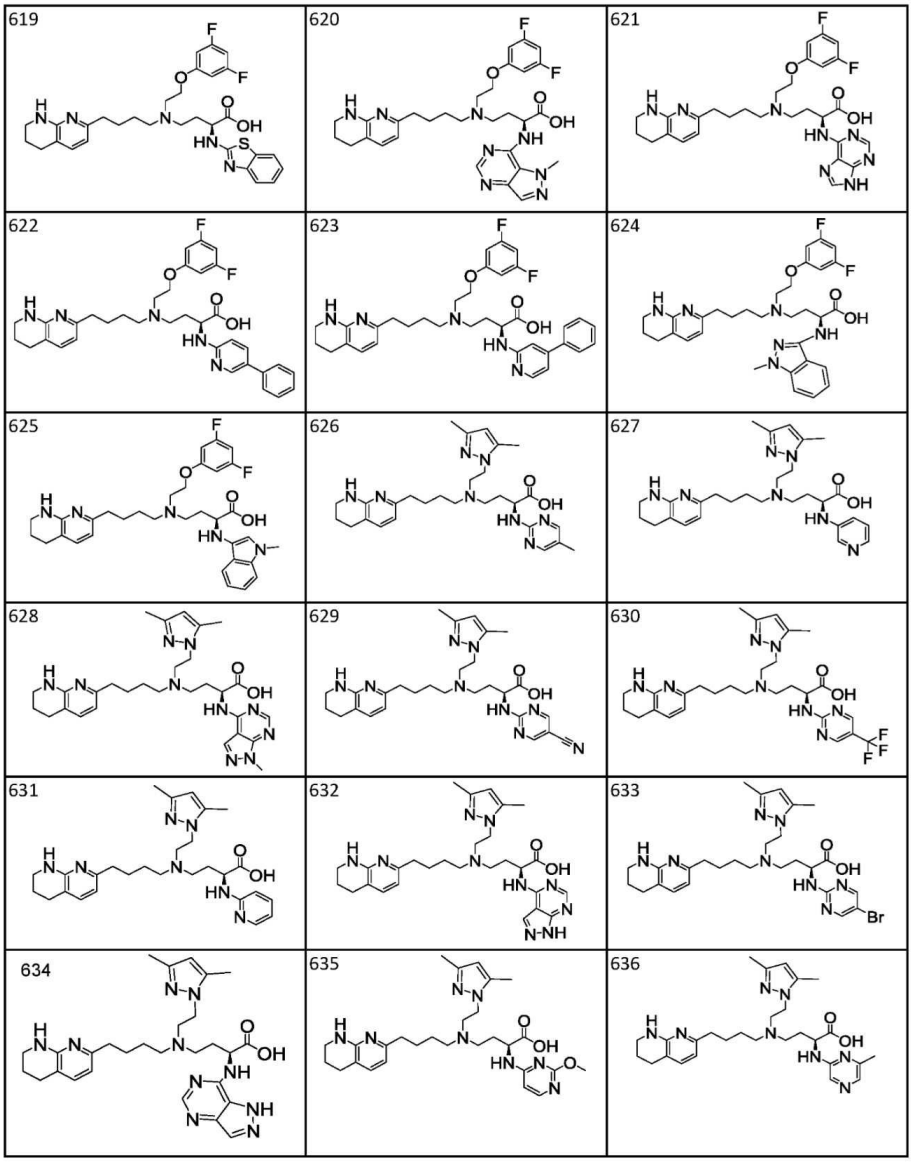
도면1ag


583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600

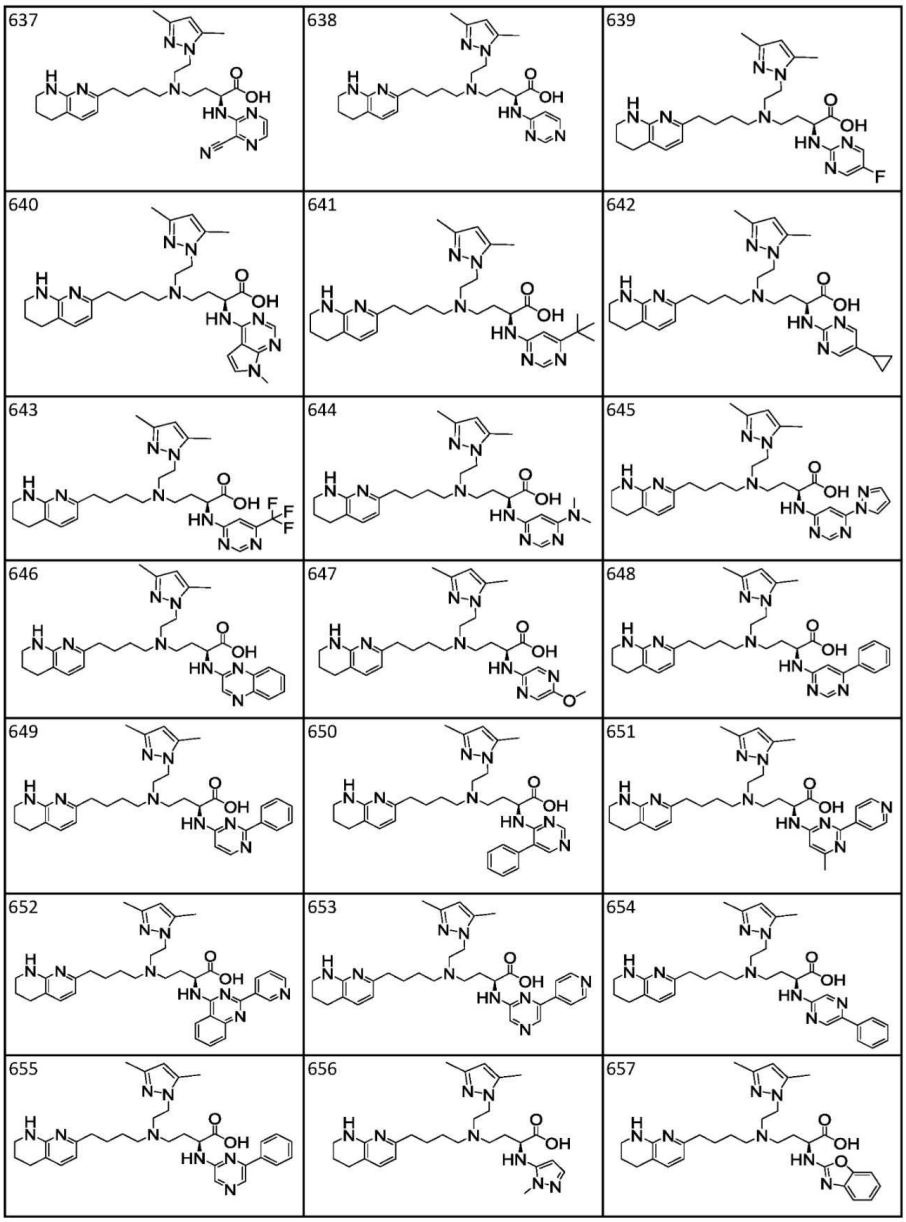
도면1ah


601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618

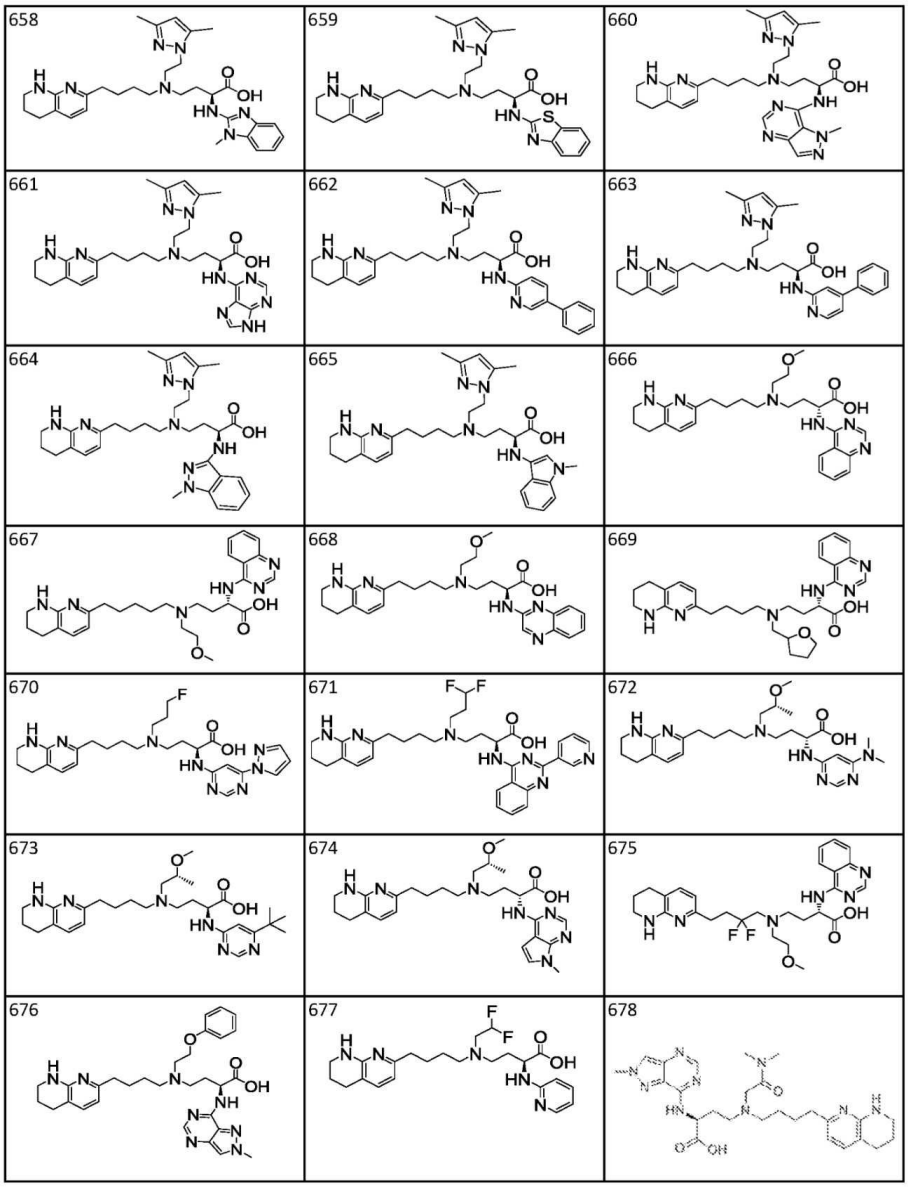
도면1ai


619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636

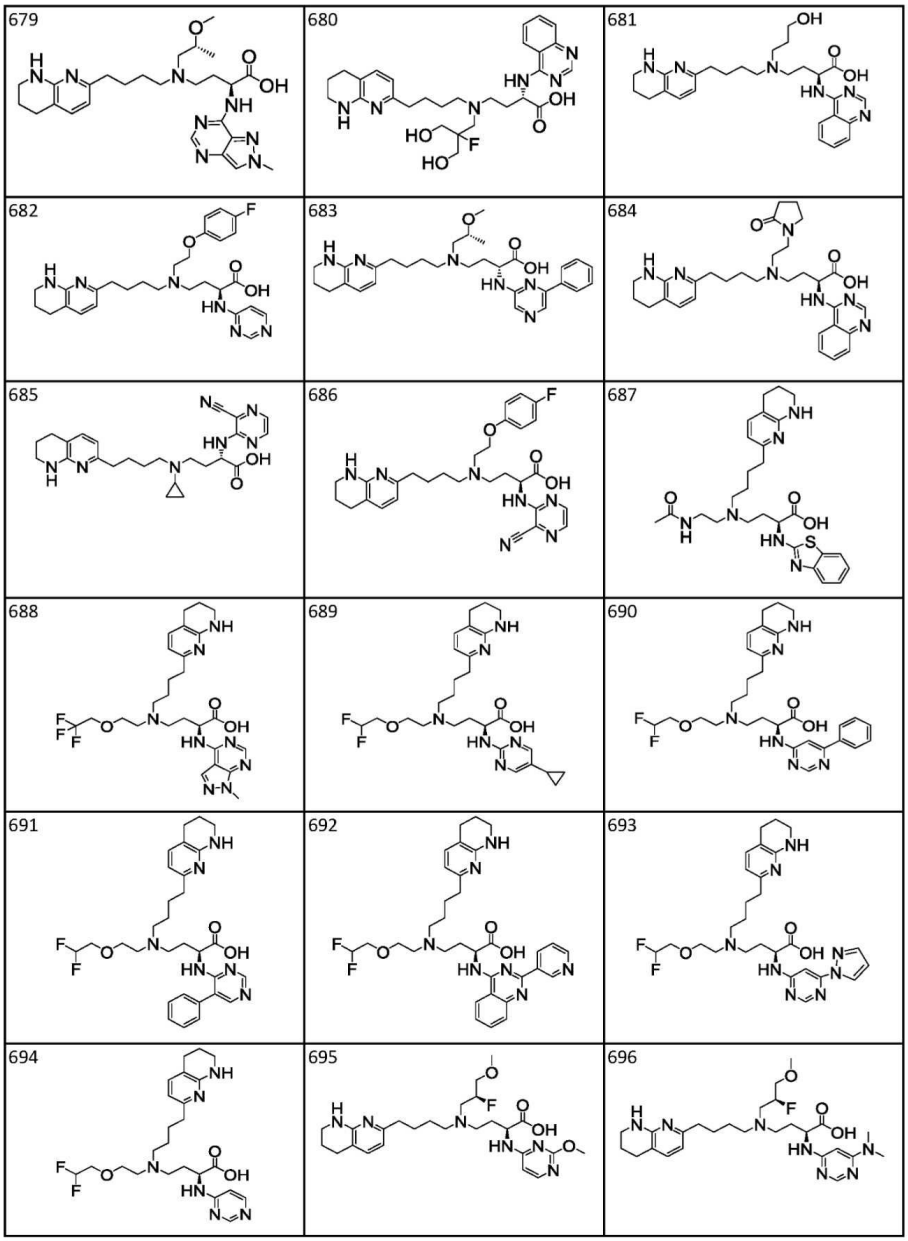
도면1aj


637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657

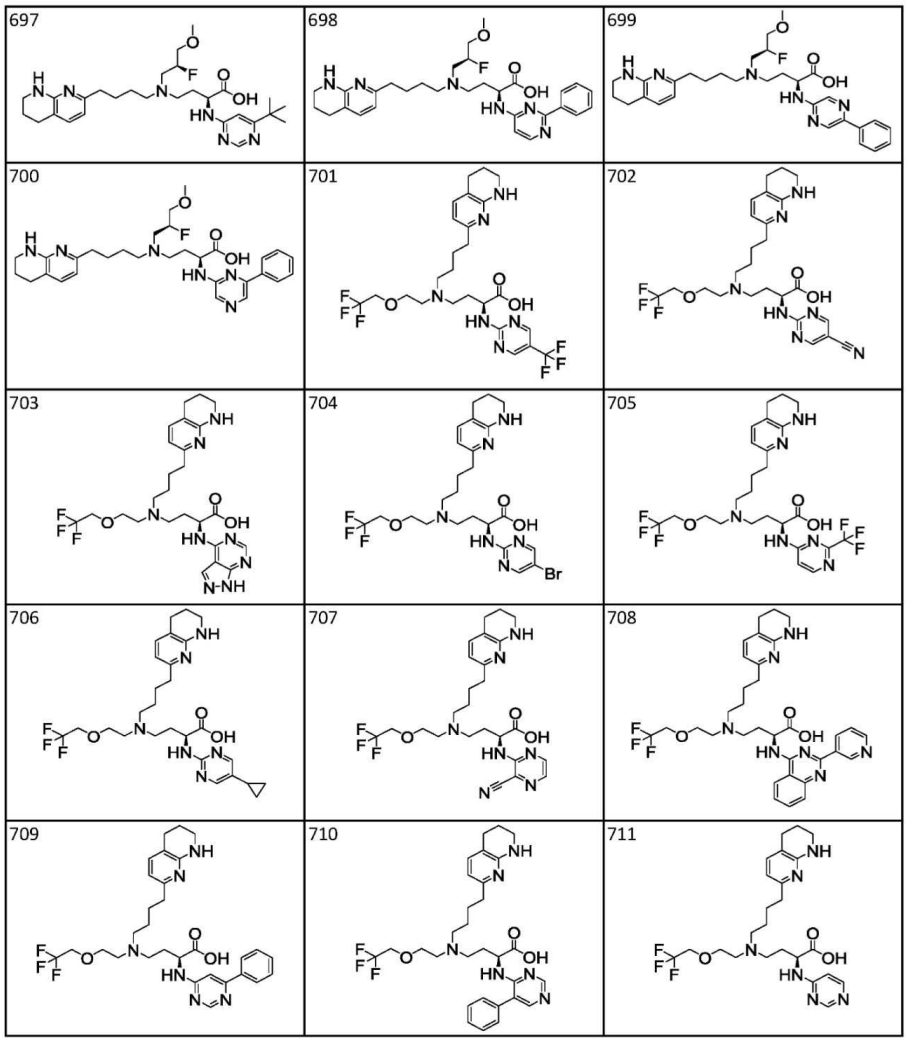
도면1ak


658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678

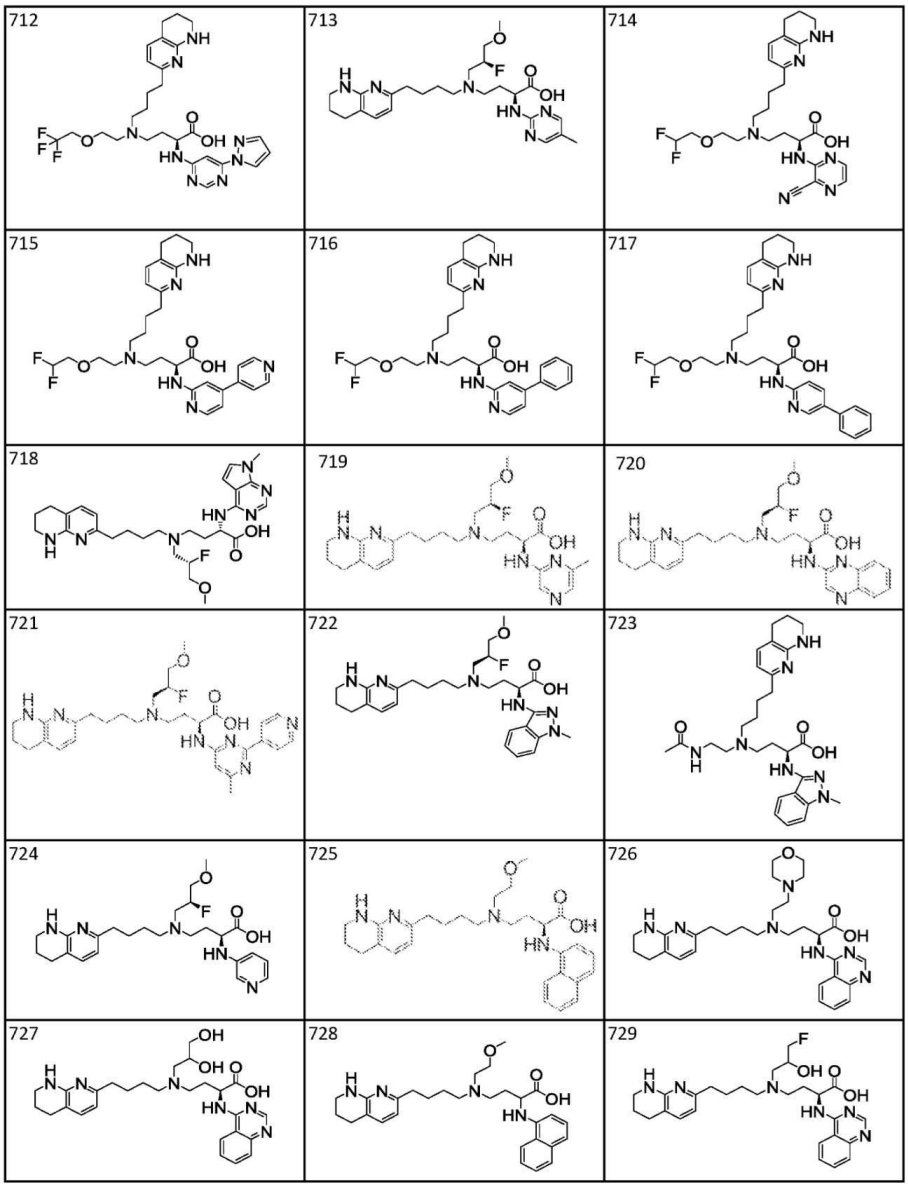
도면1a1


679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696

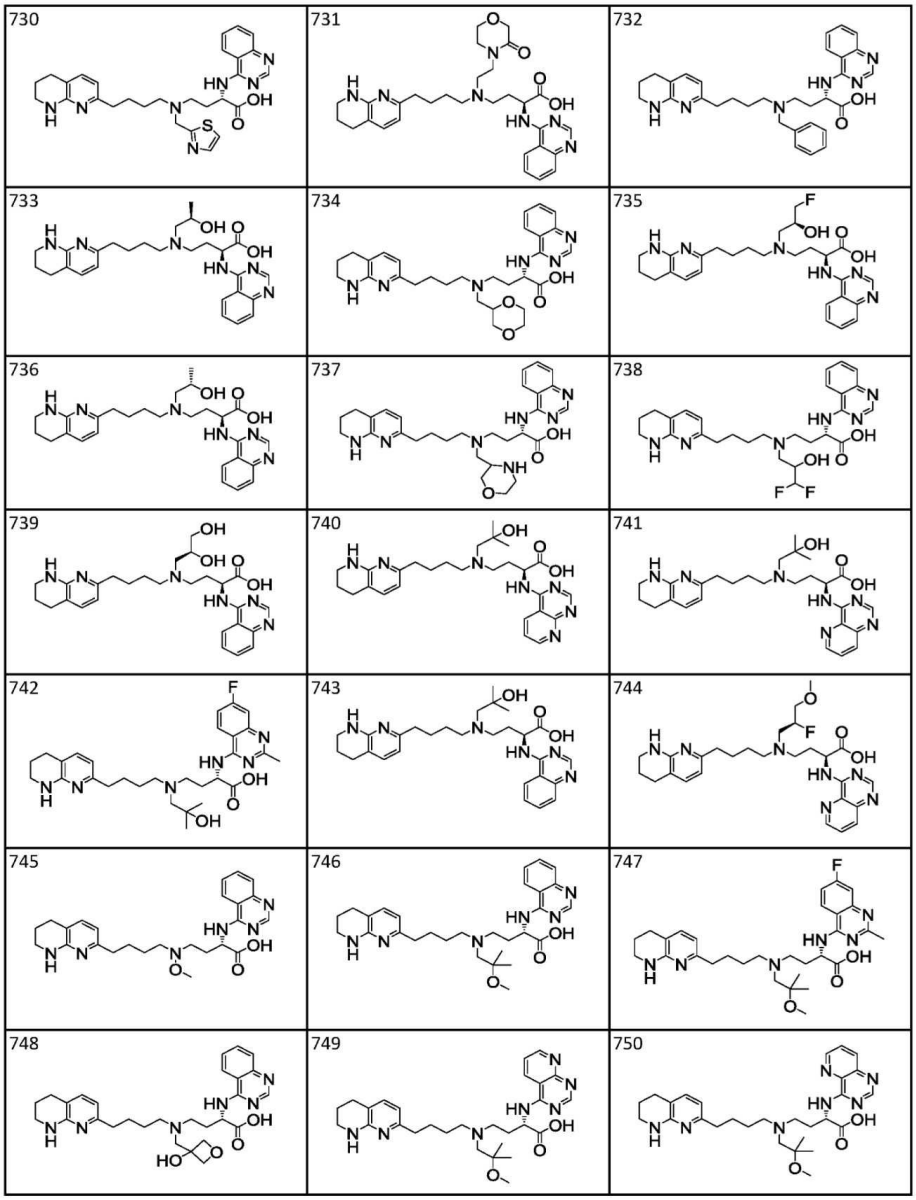
도면1am



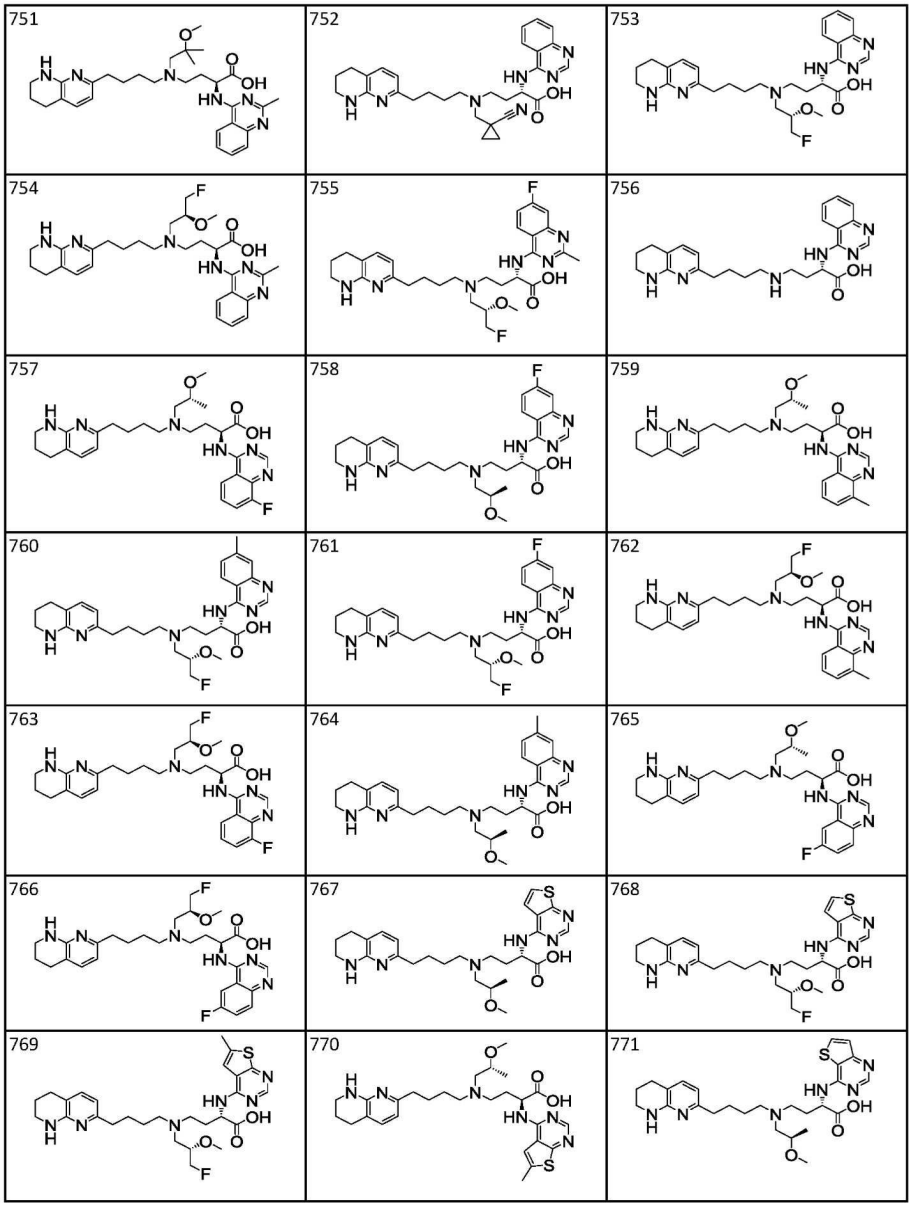
도면1an


712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729

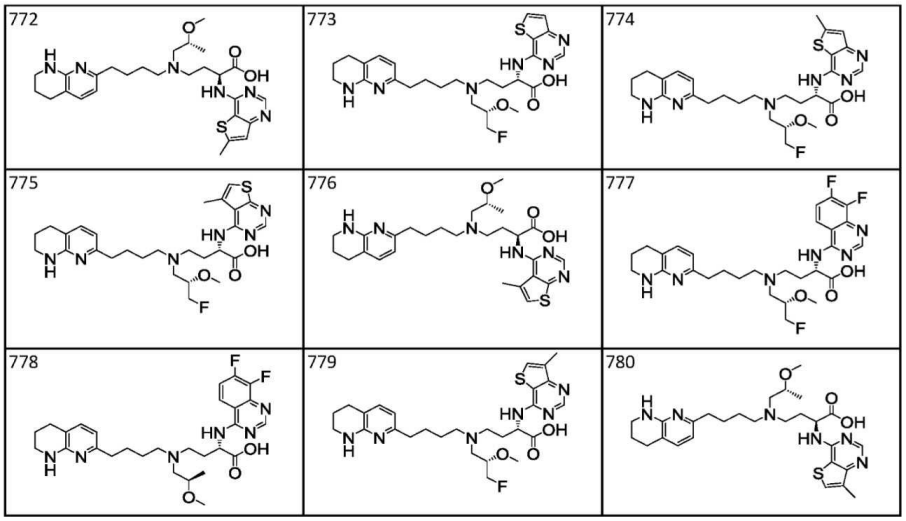
도면1ao


730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750

도면1ap


751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771

도면1aq



도면2a

표 B-3

#	고체상 분석		근접 분석		#	고체상 분석		근접 분석	
	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$		$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$
1	>1000	250-1000		50-250	41		<50		<50
2	>1000	250-1000		>1000	42	<50	<50		<50
3	>1000	50-250		250-1000	43		<50		
4	>1000	50-250	>1000	50-250	44	<50	<50		
5	<50	<50			45	50-250	<50		
6		50-250		<50	46		<50	<50	<50
7		<50		<50	47		<50		<50
8		50-250		<50	48		<50		<50
9		>1000		50-250	49		<50		<50
10	<50	<50			50		<50		<50
11	<50	<50		<50	51		<50		<50
12	<50	<50		<50	52		<50		<50
13		50-250		<50	53		<50	50-250	<50
14		<50		<50	54		<50		<50
15		<50		<50	55		<50		<50
16	<50	<50		<50	56		<50		<50
17		<50		<50	57		<50		<50
18		<50		<50	58		<50		<50
19		<50		<50	59		<50		<50
20		<50		<50	60		<50		<50
21		<50		<50	61		<50		<50
22	<50	<50		<50	62	<50	<50		<50
23	<50	<50		<50	63		<50	50-250	<50
24	250-1000	<50		<50	64		<50		<50
25	250-1000	<50	50-250	<50	65	<50	<50	<50	<50
26		<50		<50	66	<50	<50	<50	<50
27		<50		<50	67	<50	<50		
28	<50	<50		<50	68		<50		<50
29		<50		<50	69		<50		<50
30	50-250	<50		<50	70		<50		<50
31	50-250	<50		<50	71		<50		<50
32	50-250	<50		<50	72		<50		<50
33		<50		<50	73		<50		50-250
34		>1000		>1000	74		<50	<50	<50
35	<50	<50		<50	75		<50		<50
36		>1000		>1000	76		<50		<50
37		50-250		<50	77		<50		<50
38	<50	<50		<50	78		<50		<50
39	<50	<50		<50	79		<50	<50	<50
40	<50	<50		<50	80		<50		<50

도면2b

#	고체상 분석		근접 분석		#	고체상 분석		근접 분석	
	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$		$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$
81		<50		<50	121		>1000		>1000
82		<50		<50	122		250-1000		250-1000
83		<50		<50	123		<50		<50
84		250-1000		50-250	124		<50		<50
85		250-1000		<50	125		50-250		<50
86		50-250		50-250	126		>1000		250-1000
87		250-1000		50-250	127		250-1000		50-250
88		>1000		>1000	128		>1000		50-250
89		<50		<50	129		<50	<50	<50
90		<50		<50	130		<50		<50
91		<50		<50	131		50-250		50-250
92		<50			132		50-250		50-250
93		<50			133		50-250		<50
94		<50			134		50-250		250-1000
95		>1000		>1000	135		50-250		50-250
96		>1000		>1000	136		<50		<50
97		>1000		>1000	137		<50		50-250
98		>1000		>1000	138		<50		<50
99		250-1000		250-1000	139		<50		<50
100		<50		<50	140		<50		<50
101		50-250		50-250	141		50-250		50-250
102		>1000		250-1000	142		>1000		
103		>1000		250-1000	143		50-250		
104		>1000		250-1000	144		50-250		
105		<50		<50	145		<50		50-250
106		<50		<50	146		>1000		>1000
107		250-1000		<50	147		50-250		<50
108		>1000		250-1000	149		50-250		250-1000
109		<50		<50	152		>1000		250-1000
110		<50		<50	154		>1000		250-1000
111		<50		<50	156		50-250		250-1000
112		250-1000		250-1000	158		>1000		250-1000
113		250-1000		50-250	159		>1000		50-250
114		<50		250-1000	162		<50		<50
115		50-250		250-1000	163		>1000		50-250
116		50-250		50-250	172		>1000		250-1000
117		<50		<50	178		>1000		250-1000
118		>1000		>1000	181	>1000	>1000		>1000
119		>1000			182	>1000	>1000		>1000
120	>1000	>1000		>1000	183	>1000	>1000		>1000

도면2c

#	고체상 분석		근접 분석		#	고체상 분석		근접 분석	
	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$		$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$
185	>1000	>1000		>1000	264	250-1000	>1000		50-250
186	>1000	>1000		>1000	266	>1000	50-250		50-250
187	>1000	>1000		>1000	267		<50		
188	>1000	>1000		>1000	268		50-250		<50
190	>1000	>1000		>1000	269	<50	50-250		<50
191	>1000	>1000		>1000	270		<50		
192	>1000	>1000		50-250	272		250-1000		
193	>1000	>1000		>1000	273		50-250		
194	>1000	>1000		>1000	278		<50		<50
195		<50		<50	282		>1000		
196		>1000		50-250	284		<50		50-250
200		<50		<50	287	250-1000	250-1000		50-250
204	<50	<50		<50	288	50-250	<50		50-250
205		<50		<50	302		<50		<50
209		50-250		50-250	309		50-250		<50
210		<50			310		<50		<50
213		>1000		50-250	311		<50		<50
215		<50		<50	312	<50	50-250		<50
220		<50		<50	313	<50	<50		<50
222		50-250		<50	314		50-250		<50
224		>1000		50-250	315		<50		<50
228	<50	<50		<50	316		<50		<50
229		<50		<50	317	<50	<50		<50
230		<50		<50	318		<50		<50
231		<50		<50	319		<50		<50
232		<50		<50	320		<50		<50
233	>1000	>1000		>1000	321	<50	50-250		<50
236		<50			322	>1000	50-250		<50
243	250-1000	>1000		250-1000	323	<50	<50		<50
246	>1000	250-1000		50-250	324	<50	<50		<50
248		<50		<50	325	<50	<50		<50
250	>1000	50-250		50-250	326	<50	<50		<50
253		50-250		<50	327	<50	<50		<50
254	<50	<50		50-250	328	250-1000	50-250		<50
255		<50		<50	329	<50	<50		<50
256	>1000	50-250		<50	330	>1000	50-250		<50
257		50-250		50-250	332		50-250		<50
258		>1000		50-250	334		50-250		<50
261	>1000	>1000		50-250	335		<50		<50
263		<50		<50	336		50-250		<50

도면2d

#	고체상 분석		근접 분석		#	고체상 분석		근접 분석	
	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$		$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$
340	>1000	50-250		<50	677		>1000		250-1000
341	>1000	>1000		<50	678		<50		<50
342		50-250		250-1000	679		<50		<50
343		50-250		<50	680			>1000	<50
344	250-1000	<50		<50	681			<50	<50
345	50-250	50-250		<50	682	<50	<50	<50	<50
346		250-1000		<50	683	50-250	<50		
347	50-250	>1000		<50	684	250-1000	<50		<50
348	>1000	250-1000		50-250	685	250-1000	>1000		250-1000
349	250-1000	50-250		<50	686	<50	<50		<50
350	>1000	>1000		250-1000	687	>1000	>1000		<50
352	>1000	>1000		<50	688	<50	<50		<50
353	>1000	>1000		50-250	689	<50	<50		<50
354		<50	<50	<50	690	<50	50-250		<50
357	>1000	>1000		50-250	691	<50	<50		<50
360	>1000	<50		<50	692	>1000	50-250		<50
362	>1000	>1000		50-250	693	50-250	50-250		<50
364		<50		<50	694	<50	<50		<50
365		50-250		50-250	695	250-1000	50-250		50-250
369		50-250		<50	696	50-250	50-250		50-250
371		50-250		50-250	697	50-250	50-250		<50
372		50-250		<50	698	250-1000	>1000		50-250
375		<50		<50	699	>1000	>1000		50-250
377		<50		<50	700	>1000	250-1000		50-250
379	<50	<50		<50	701	<50	<50		<50
381	<50	<50	<50	<50	702	50-250	<50		<50
382	<50	<50		<50	703	<50	<50		<50
383	<50	<50		<50	704	<50	<50		<50
384	>1000	250-1000		50-250	705	>1000	50-250		250-1000
666	50-250	<50			706	<50	<50		<50
667	50-250	<50			707	<50	<50		
668	<50	<50		<50	708	>1000	<50		
669	<50	<50	<50	<50	709	<50	<50		
670	>1000	50-250		<50	710	<50	<50	<50	<50
671	250-1000	50-250		<50	711	<50	<50	50-250	<50
672		<50			712	50-250	<50	50-250	<50
673		<50		<50	713	250-1000	<50	250-1000	50-250
674		<50			714	<50	<50	<50	<50
675	>1000	>1000		>1000	715	<50	<50	<50	<50
676		<50		<50	716	<50	50-250	50-250	<50

도면2e

#	고체상 분석		근접 분석	
	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$
717	<50	<50	50-250	<50
718	<50	<50	<50	<50
719	>1000	<50	250-1000	50-250
720	250-1000	<50	250-1000	<50
721	250-1000	<50	50-250	50-250
722	>1000	50-250	>1000	250-1000
723	>1000	50-250	>1000	<50
724	>1000	250-1000	>1000	250-1000
725	>1000	250-1000	250-1000	50-250
726	50-250	<50	50-250	<50
727	<50	<50		<50
728			>1000	50-250
729			<50	<50
730			250-1000	50-250
731			250-1000	<50
732			250-1000	<50
733			<50	<50
734			<50	<50
735			<50	<50
736			<50	<50
737			>1000	50-250
738			50-250	<50
739			<50	<50
740			250-1000	<50
741			250-1000	<50
742			50-250	<50
743				
744				
745			50-250	50-250
746			50-250	<50
747			50-250	<50
748			<50	<50
749			50-250	<50
750			250-1000	<50
751			50-250	<50
752			50-250	<50
753			<50	<50
754			<50	<50
755			<50	<50
756				

#	고체상 분석		근접 분석	
	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$	$\alpha v\beta_1$	$\alpha v\beta_6$
757			<50	<50
758			<50	<50
759			<50	<50
760			<50	<50
761			<50	<50
762			<50	<50
763			<50	<50
764			<50	<50
765			<50	<50
766			<50	<50
767			<50	<50
768			<50	<50
769			50-250	<50
770			<50	<50
771			<50	<50
772			<50	<50
773			<50	<50
774			<50	<50
775			<50	<50
776			<50	<50
777			<50	<50
778			<50	<50
779			<50	<50
780			<50	<50