(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월28일
(11) 등록번호 10-2700471
(24) 등록일자 2024년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015957
(22) 출원일자(국제) 2018년11월05일
심사청구일자 2021년11월05일
(85) 번역문제출일자 2020년06월03일
(65) 공개번호 10-2020-0084879
(43) 공개일자 2020년07월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/059157
(87) 국제공개번호 WO 2019/094319
국제공개일자 2019년05월16일
(30) 우선권주장
62/582,693 2017년11월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2002508323 A
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, Vol. 5, pp.475-480.

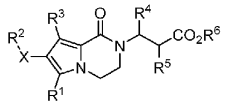
(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
자오, 궈후아
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니 내
미그논, 제임스
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니 내
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 13 항 심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **알파 V 인테그린 억제제로서의 피롤로피라진 유도체**

(57) 요 약

본 개시내용은 α_V-함유 인테그린을 억제하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 α_V-함유 인테그린의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태, 예컨대 병리학적 섬유증, 이식 거부, 암, 골다공증 및 염증성 장애를 치료하는 방법을 포함한다.



I

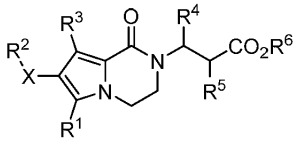
(52) CPC특허분류
A61P 19/10 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



I

여기서

X는 결합, -O-, -S-, -NR^7-, 알킬렌, 알킬렌옥시, 알킬렌티오, 또는 알킬렌-NR^7-이고;

R^1은 수소, 할로, 또는 알킬이고;

R^2는 구아니디닐, (디히드로이미다졸릴)아미노, (이미다졸릴)아미노, (테트라히드로피리미디닐)아미노, (피리디닐)아미노, (벤조이미다졸릴)아미노, 테트라히드로나프티리디닐, 나프티리디닐, 디히드로피리도옥사지닐, 테트라히드로피리도피라지닐, 테트라히드로피리도아제피닐, 테트라히드로피리도옥사제피닐, 디히드로이미다조이미다졸릴, 또는 테트라히드로이미다조피리미디닐이고, 0-2개의 알킬 치환기로 치환되거나;

또는 R^2X는 함께 디-((테트라히드로나프티리디닐)메틸)메틸이고;

R^3은 수소, 할로, 또는 알킬이고;

R^4는 수소 또는 Ar^1이고;

R^5는 수소, 벤질옥시카르보닐아미노, 또는 Ar^1SO_2NH이고;

R^6은 수소 또는 알킬이고;

R^7은 수소 또는 알킬이고;

Ar^1은 페닐, 나프틸, 디히드로벤조푸라닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, (시클로알킬)알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 결합 또는 알킬렌이고; R^1은 수소 또는 할로이고; R^2는 구아니디닐, (디히드로이미다졸릴)아미노, (이미다졸릴)아미노, (테트라히드로피리미디닐)아미노, (피리디닐)아미노, (벤조이미다졸릴)아미노, 테트라히드로나프티리디닐, 나프티리디닐, 디히드로피리도옥사지닐, 테트라히드로피리도피라지닐, 테트라히드로피리도아제피닐, 테트라히드로피리도옥사제피닐, 디히드로이미다조이미다졸릴, 또는 테트라히드로이미다조피리미디닐이고, 0-2개의 알킬 치환기로 치환되고; R^3은 수소이고; R^4는 수소 또는 Ar^1이고; R^5는 수소, 벤질옥시카르보닐아미노, 또는 Ar^1SO_2NH이고; R^6은 수소 또는 알킬이고; R^7은 수소 또는 알킬이고; Ar^1은 페닐, 나프틸, 디히드로벤조푸라닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, (시클로알킬)알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, X는 결합 또는 알킬렌인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1은 수소 또는 할로인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2는 (피리디닐)아미노, 테트라히드로나프티리디닐, 또는 나프티리디닐이고, 0-2개의 알킬 치환기로 치환된 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^3은 수소인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^4는 Ar^1이고, R^5는 수소인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^4는 수소이고, R^5는 벤질옥시카르보닐아미노 또는 Ar^1SO_2NH인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, Ar^1은 페닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, (시클로알킬)알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물.

청구항 10

삭제

청구항 11

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 병리학적 섬유증, 이식 거부, 암, 골다공증 또는 염증성 장애로부터 선택된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 병리학적 섬유증, 이식 거부, 암, 골다공증 또는 염증성 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 병리학적 섬유증이 폐, 간, 신장, 심장, 피부, 안구 또는 췌장 섬유증인 제약 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 질환, 장애 또는 상태가 특발성 폐 섬유증 (IPF), 비알콜성 지방간염 (NASH), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환 및 전신 경화증인 제약 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 암이 방광, 혈액, 골, 뇌, 유방, 중추 신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 담낭, 생식기, 비뇨생식관, 두부, 신장, 후두, 간, 폐, 근육 조직, 경부, 구강 또는 비강 점막, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 비장, 소장, 대장, 위, 고환 또는 갑상선의 암인 제약 조성물.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 7일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/582,693의 이익을 청구하며, 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 α_V 인테그린 억제제로서의 피롤로피라진 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 요법에서의 그의 용도, 특히 인간에서 α_V 인테그린 억제제가 지시되는 질환, 장애 및 상태의 치료 또는 예방에서의 그의 용도에 관한 것이다.

[0005] 인테그린은 매우 다양한 세포외 매트릭스 단백질에 대한 세포 부착, 세포-세포 상호작용, 세포 이동, 증식, 생존 및 조직 완전성의 유지에 수반되는 α/β 이종이량체 막횡단 단백질의 거대 패밀리에 속한다 (Barczyk et al. Cell and Tissue Research 2010, 339, 269; Srichai, M. B.; Zent, R. in Cell-Extracellular Matrix Interactions in Cancer, 2010). 포유동물에서, 18종의 알파 및 8종의 베타 서브유닛의 다양한 조합으로부터 공지된 24종의 α/β 인테그린 이종이량체가 존재한다. 형질전환 성장 인자-β (TGF-β)는 섬유증, 세포 성장 및 자가면역 질환의 기저가 되는 수많은 병리학적 과정을 구동하는데 중추적 역할을 갖는다. $\alpha_V\beta1$, $\alpha_V\beta3$, $\alpha_V\beta5$, $\alpha_V\beta6$ 및 $\alpha_V\beta8$을 포함하는 알파 V (α_V) 인테그린은 잠재성 TGF-β의 그의 활성 형태로의 전환을 유도하는 중요한 경로에 관여한다 (Henderson, N. C.; Sheppard, D. Biochim, Biophys. Acta 2013, 1832, 891). 따라서, 이러한 잠재성 TGF-β의 α_V 인테그린-매개된 활성화의 길항작용은 TGF-β-구동된 병리학적 상태에 개입하기 위한 실행가능한 치료 접근법을 제공한다 (Sheppard, D. Eur. Resp. Rev. 2008, 17, 157; Goodman, S. L.; Picard, M. Trends Pharmacol. Sciences 2012, 33(7), 405; Hinz, B. Nature Medicine 2013, 19(12), 1567; Pozzi, A.; Zent, R. J. Am. Soc. Nephrol. 2013, 24(7), 1034). 모든 5종의 α_V 인테그린은 그의 천연 리간드, 예컨대 피브로넥틴, 비트로넥틴 및 잠재-연관 펩티드 (LAP)에 존재하는 아르기닌-글리신-아스파르트산 (RGD) 모티프를 인식하는 인테그린의 작은 하위세트 (24종 중 8종)에 속한다.

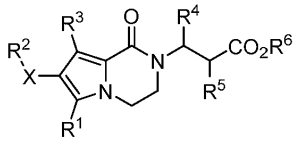
[0006] α_V 인테그린 하위유형의 발현은 상당히 다양하다. 예를 들어, $\alpha_V\beta6$은 건강한 조직 내 상피 세포 상에서 매우 낮은 수준으로 발현되지만, 염증 및 상처 치유 동안 현저하게 상향조절된다. $\alpha_V\beta3$ 및 $\alpha_V\beta5$는 파골세포, 내피, 평활근 및 고형 종양 세포 상에서 뿐만 아니라 혈관주위세포 및 족세포 상에서 발현되며, 반면 $\alpha_V\beta1$은 활성화된 섬유모세포 및 혈관간 세포 상에서 발현된다.

[0007] 주요 미충족 의료 필요를 나타내는 통상의 섬유화 상태에는 특발성 폐 섬유증 (IPF), 간 및 신장 섬유증, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 뿐만 아니라 전신 경화증이 있다. 비-인테그린-매개된 메카니즘에 의해 작용하는 2종의 약물인 피르페니돈 및 닌테다닙은 최근에 IPF의 치료에 대해 승인되었다. 본 발명은 이들 인테그린에 의해 매개되는 병리학적 상태, 예컨대 섬유증 및 암의 치료에서 α_V 인테그린 중 1종 이상의 작용을 억제하거나 그에 대해 길항작용하는 화합물에 관한 것이다.

[0008] α_V 인테그린의 수많은 선택적 또는 비선택적 소분자, 펩티드성 및 항체-기반 억제제가 문헌에 보고되었다 (Kapp, T. G. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2013, 23(10), 1273; O'Day, S. et al. Brit. J. Cancer 2011, 105(3), 346; Pickarski, M. et al. Oncol. Rep. 2015, 33, 2737; Wirth, M. et al. Eur. Urol. 2014, 897; Henderson, N. C. et al. Nature Medicine 2012, 19(12), 1617; Horan, G. S. et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2008, 177, 56; Puthawala, K. et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2008, 177, 82; Reed, N. I. et al. Sci. Transl. Med. 2015, 7(288), 288ra79; Anderson, N. A. et al. WO 2014/154725 A1, WO 2016/046225 A1, WO 2016/046226 A1, WO 2016/046230 A1, WO 2016/046241 A1).

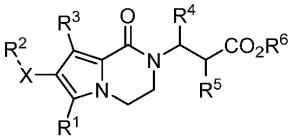
발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 α_V-함유 인테그린을 억제하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 α_V-함유 인테그린의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태, 예컨대 병리학적 섬유증, 이식 거부, 암, 골다공증 및 염증성 장애의 치료 방법을 포함한다.



[0010] I

[0011] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0012] I

[0013] 여기서

[0014] X는 결합, -O-, -S-, -NR^7-, 알킬렌, 알킬렌옥시, 알킬렌티오, 또는 알킬렌-NR^7-이고;

[0015] R^1은 수소, 할로, 또는 알킬이고;

[0016] R^2는 구아니디닐, (디히드로이미다졸릴)아미노, (이미다졸릴)아미노, (테트라히드로피리미디닐)아미노, (피리디닐)아미노, (벤조이미다졸릴)아미노, 테트라히드로나프티리디닐, 나프티리디닐, 디히드로피리도옥사지닐, 테트라히드로피리도피라지닐, 테트라히드로피리도아제피닐, 테트라히드로피리도옥사제피닐, 디히드로이미다조이미다졸릴, 또는 테트라히드로이미다조피리미디닐이고, 0-2개의 알킬 치환기로 치환되거나;

[0017] 또는 R^2X는 함께 디-((테트라히드로나프티리디닐)메틸)메틸이고;

[0018] R^3은 수소, 할로, 또는 알킬이고;

[0019] R^4는 수소 또는 Ar^1이고;

[0020] R^5는 수소, 벤질옥시카르보닐아미노, 또는 Ar^1SO_2NH이고;

[0021] R^6은 수소 또는 알킬이고;

[0022] R^7은 수소 또는 알킬이고;

[0023] Ar^1은 페닐, 나프틸, 디히드로벤조푸라닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, (시클로알킬)알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된다.

[0024] 본 발명의 또 다른 측면은, X는 결합 또는 알킬렌이고; R^1은 수소 또는 할로이고; R^2는 구아니디닐, (디히드로이미다졸릴)아미노, (이미다졸릴)아미노, (테트라히드로피리미디닐)아미노, (피리디닐)아미노, (벤조이미다졸릴)아미노, 테트라히드로나프티리디닐, 나프티리디닐, 디히드로피리도옥사지닐, 테트라히드로피리도피라지닐, 테트라히드로피리도아제피닐, 테트라히드로피리도옥사제피닐, 디히드로이미다조이미다졸릴, 또는 테트라히드로이미다조피리미디닐이고, 0-2개의 알킬 치환기로 치환되고; R^3은 수소이고; R^4는 수소 또는 Ar^1이고; R^5는 수소, 벤질옥시카르보닐아미노, 또는 Ar^1SO_2NH이고; R^6은 수소 또는 알킬이고; R^7은 수소 또는 알킬이고; Ar^1은 페닐, 나프틸, 디히드로벤조푸라닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, (시클로알킬)알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0025] 본 발명의 또 다른 측면은, X는 결합 또는 알킬렌인 화학식 I의 화합물이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 측면은, R^1은 수소 또는 할로인 화학식 I의 화합물이다.

[0027] 본 발명의 또 다른 측면은, R^2는 (피리디닐)아미노, 테트라히드로나프티리디닐, 또는 나프티리디닐이고, 0-2개의 알킬 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0028] 본 발명의 또 다른 측면은, R^3은 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면은, R^4는 Ar^1이고, R^5는 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0030] 본 발명의 또 다른 측면은, R^4는 수소이고 R^5는 벤질옥시카르보닐아미노 또는 Ar^1SO_2NH인 화학식 I의 화합물이다.

[0031] 본 발명의 또 다른 측면은, Ar^1은 페닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, (시클로알킬)알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0032] 화학식 I의 화합물의 경우, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 Ar^1을 포함하는 가변 치환기의 임의의 경우의 범위는 가변 치환기의 임의의 다른 경우의 범위에 의해 독립적으로 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 상이한 측면의 조합을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 달리 명시되지 않는 한, 이들 용어는 하기 의미를 갖는다. "알킬"은 1 내지 6개의 탄소로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "알케닐"은 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "알키닐"은 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소로 이루어진 모노시클릭 고리계를 의미한다. 탄화수소 모이어티를 갖는 용어 (예를 들어, 알콕시)는 탄화수소 부분에 대한 직쇄형 및 분지형 이성질체를 포함한다. "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 모노할로 내지 퍼할로의 모든 할로겐화 이성질체를 포함한다. "아릴"은 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기, 또는 고리 중 하나 또는 둘 다가 방향족인 비시클릭 융합된 고리계를 의미한다. 비시클릭 융합된 고리계는 4- 내지 7-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 페닐 기로 이루어진다. 아릴 기의 대표적인 예는 페닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 및 테트라히드로나프틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "헤테로아릴"은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 모노시클릭 또는 8 내지 11원 비시클릭 방향족 고리계를 의미한다. 결합 부착 위치가 명시되지 않은 경우에, 결합은 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 임의의 적절한 위치에 부착될 수 있다. 치환기와 결합 패턴의 조합은 단지 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 안정한 화합물이 되는 것들만이다. 괄호 및 다중괄호 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 결합 관계를 명확하게 하고자 하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 예컨대 ((R)알킬)은 치환기 R로 추가로 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

[0034] 본 발명은 화합물의 모든 제약상 허용되는 염 형태를 포함한다. 제약상 허용되는 염은 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 현저하게 기여하지 않고, 그 자체로 약리학적 등가물로서 기능하는 것이다. 이들 염은 상업적으로 입수가능한 시약을 사용하여 통상의 유기 기술에 따라 제조될 수 있다. 일부 음이온성 염 형태는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 아이오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연을 포함한다.

[0035] 본 발명의 화합물의 일부는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯한 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포함한다. 입체이성질체의 제조 및 분리 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 본 발명은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 본 발명은 회전장애이성질체

및 회전 이성질체를 포함한다.

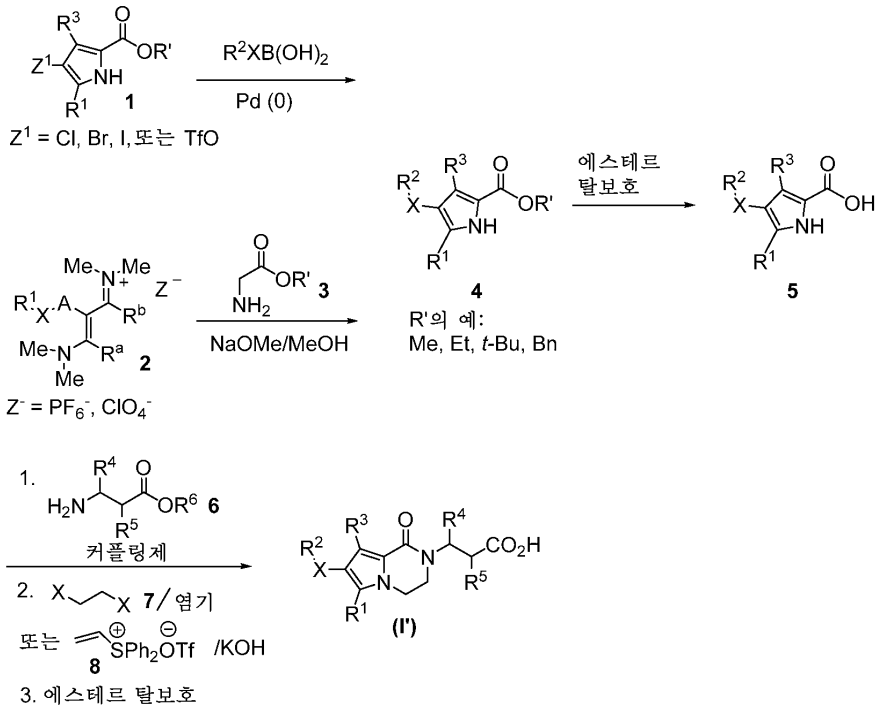
[0036] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성을 결정하는데 있어서의 표준물 및 시약으로서, 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우에, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시키는 잠재력을 가질 수 있다.

[0037] 합성 방법

[0038] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 및 구체적 실시양태 섹션에서의 방법을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 합성 반응식에 제시된 구조 넘버링 및 가변기 넘버링은 청구범위 또는 명세서의 나머지에서의 구조 또는 가변기 넘버링과 별개이고, 이와 혼동되어서는 안된다. 반응식에서의 가변기는 단지 본 발명의 일부 화합물의 제조 방법만을 예시하는 것으로 한다.

[0039] 화학식 (I')의 피롤론 유사체는 반응식 1 내지 4에 나타낸 일반적 경로에 따라 제조할 수 있다. 제조되는 화학식 (I')의 특정한 분자에 따라, R^1, R^2-X-, R^3, R^4, 및 R^5는 화학식 (I')의 디히드로피롤로피라지논 코어 구조를 조립하기 전에 완전히 설치하거나 또는 그 후에 정교화할 수 있다. 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 피롤 에스테르 4는 문헌 [Tetrahedron Lett. 2003, 44, 427 (Handy, et al.)]에 기재된 바와 같이 스즈키 반응 또는 스틸 반응을 통해 피롤 에스테르 1로부터 합성할 수 있다. 대안적으로 피롤 에스테르 4는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 합성 변환에 의해 또는 문헌 [Gupton et al. (J. Org. Chem. 1990, 55, 4735)]의 절차를 사용하여 빈아미디늄 염 2 및 글리신 에스테르 4의 고리화를 통해 상응하는 메틸 1H-피롤-2-카르복실레이트로부터 제조할 수 있다. 빈아미디늄 염 2는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 문헌 [Davies et al. (J. Org. Chem. 2001, 66, 251; 헥사플루오로포스페이트 염)]의 절차 또는 문헌 [Arnold et al. (Collect. Czech. Chem. Commun. 1973, 38, 2633; 퍼클로레이트 염)]의 절차를 사용하여 합성할 수 있다. 피롤 카르복실산 5는 용매 예컨대 EtOH 또는 MeOH에서, 염기 예컨대 NaOH, KOH 또는 LiOH에 의한 피롤 에스테르 4의 비누화에 이어서 산 예컨대 HCl 또는 H_2SO_4에 의한 산성화에 의해 합성할 수 있다. R^6 = H인 경우의 화학식 (I')의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 아미드 형성에 도움이 되는 다양한 절차 중 하나를 사용하여 아미노 에스테르 6과 피롤 카르복실산 5 사이의 아미드 결합을 형성하고, 화학식 7의 화합물 (상업적으로 입수가능하거나 또는 염기 예컨대 NaH, KOtBu, Et_3N, iPr_2NEt, NaOH/ Bu_4NBr 등 (여기서 X = 할로겐, OTs, OMs임)의 존재 하에, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 공지된 절차를 사용하여 제조할 수 있음)에 의해 디알킬화하고, 생성된 카르복실산 에스테르를 후속적 탈보호하여 수득할 수 있다. 대안적으로 디알킬화 생성물은 KOH (An et al. Chem. Commun., 2011, 47, 1869)의 존재 하에, 아미노 에스테르 6 및 피롤 카르복실산 5로부터 생성된 아미드와 디페닐 비닐 술포늄 트리플레이트 (8)의 반응에 의해 합성할 수 있다. 아미노 에스테르 6은 문헌 (예를 들어, 문헌 [Hutchinson, J. H. et al. J. Med Chem. 2003, 46, 4790; Henderson, N. C. et al. Nature Medicine 2013, 19, 1617])에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

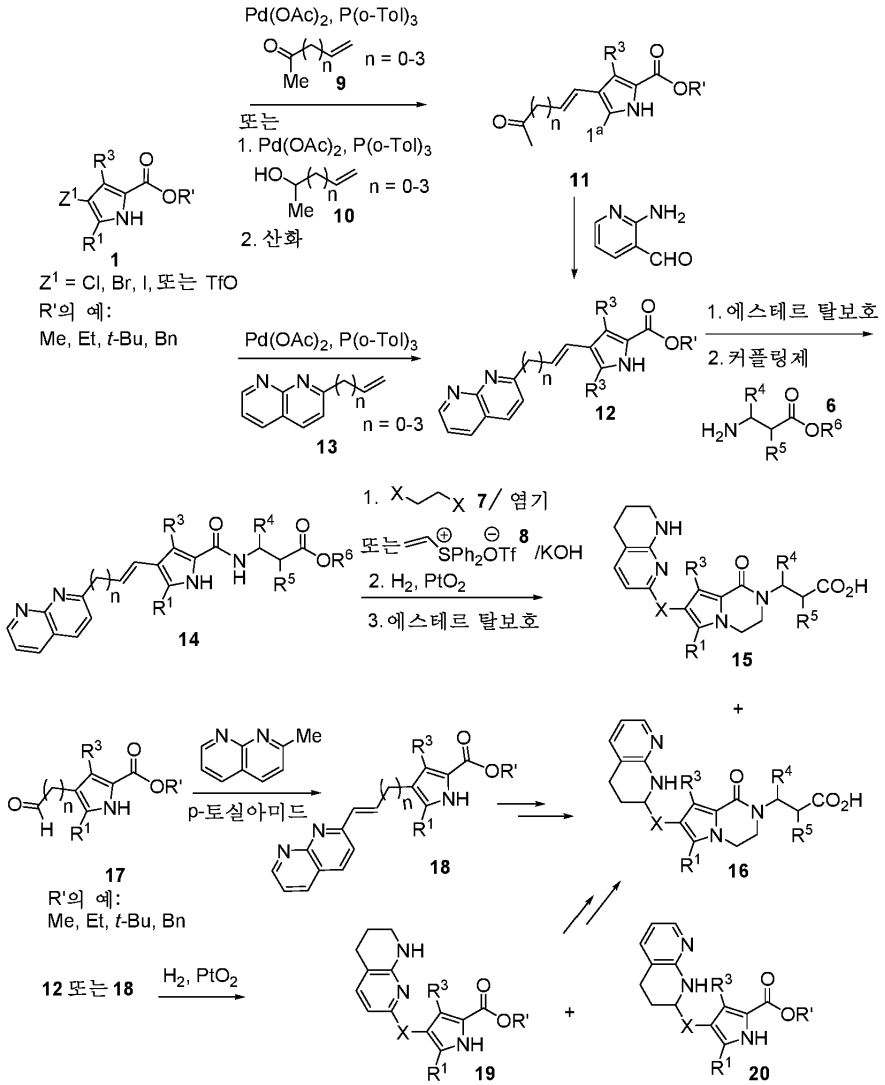
[0040] 반응식 1: 화학식 (I') (R^6 = H)의 화합물의 제조를 위한 반응식



[0041]

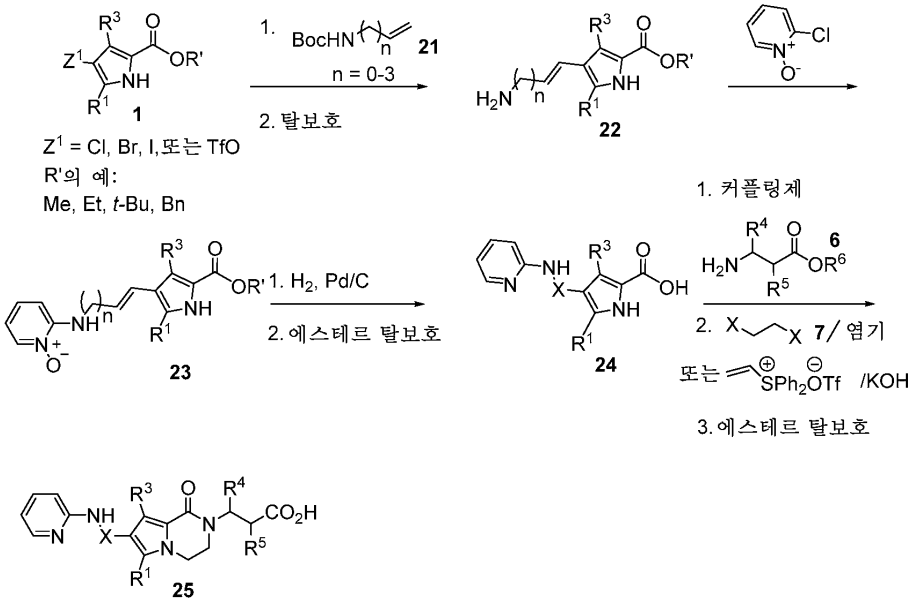
[0042] 아르기닌 모방체로서의 테트라히드로나프티리딘을 함유하는 화학식 (I') (R^6 = H; 화학식 15 및 16)의 화합물의 합성은 반응식 2에 설명된다. 피롤 에스테르 4는 표준 헤크 커플링 조건 하에 a) 케톤 알켄 9 또는 b) 히드록실알킬 알켄 10과의 커플링 (Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. Tetrahedron 2011, 67, 2815-2831) 및 생성된 알콜의 후속 산화에 의해 케톤 에스테르 11로 전환할 수 있다. 나프티리딘 에스테르 12는 케톤 에스테르 11과 2-아미노-3-포르밀피리딘의 축합에 의해 형성할 수 있다 (Jose Marco-Contelles; Elena Perez-Mayoral; Abdelouahid Samadi; Maria do Carmo Carreiras; Elena Soriano (2009). "Recent Advances in the Friedlander Reaction". Chemical Reviews. 109 (6): 2652-2671). 나프티리딘 아미드 14는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 아미드 형성 절차 중 하나를 사용하여 나프티리딘 에스테르 12의 탈보호로부터 생성된 카르복실산과 아미노 에스테르 6의 커플링에 의해 수득할 수 있다. 테트라히드로나프티리딘 산 15 (주요) 및 16 (부차)은 염기 예컨대 NaH, KOtBu, Et_3N, iPr_2NEt, NaOH/ Bu_4NBr 등의 존재 하에 나프티리딘 아미드 14에 의해 디알킬화하거나 (여기서 X = 할로겐, OTs, OMs임), 또는 대안적으로 KOH의 존재 하에 나프티리딘 아미드 14와 디페닐 비닐 술포늄 트리플레이트 (8)를 반응시키고, 촉매 예컨대 PtO_2의 존재 하에 나프티리딘 고리를 선택적 고리 환원하고, 생성된 카르복실산 에스테르를 후속적 탈보호하여 합성할 수 있다. 테트라히드로나프티리딘 산 15 및 16은 또한 술폰아미드, 예컨대 p-토실아미드의 존재 하에, 예비-형성된 나프티리딘 고리를 갖는 출발 물질, 예컨대 메틸 나프티리딘과 알데히드 에스테르 17을 축합하고 (Yizhe Yan; Kun Xu; Yang Fang; and Zhiyong Wang. J. Org. Chem. 2011, 76, 6849-6855), 후속적으로 12의 15 및 16로의 전환에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 대안적으로, 15 및 16은 12 또는 18의 선택적 고리 환원하여 테트라히드로나프티리딘 에스테르 19 (주요) 및 20 (부차)를 수득한 다음, 12의 15 및 16으로의 전환에 사용된 변형과 유사한 변형에 의해 합성할 수 있다.

[0043] 반응식 2: 아르기닌 모방체로서의 테트라히드로나프티리딘 (R^1)을 갖는 화학식 (I') (R^6 = H; 화학식 15 및 16)의 화합물의 제조를 위한 반응식



[0044]

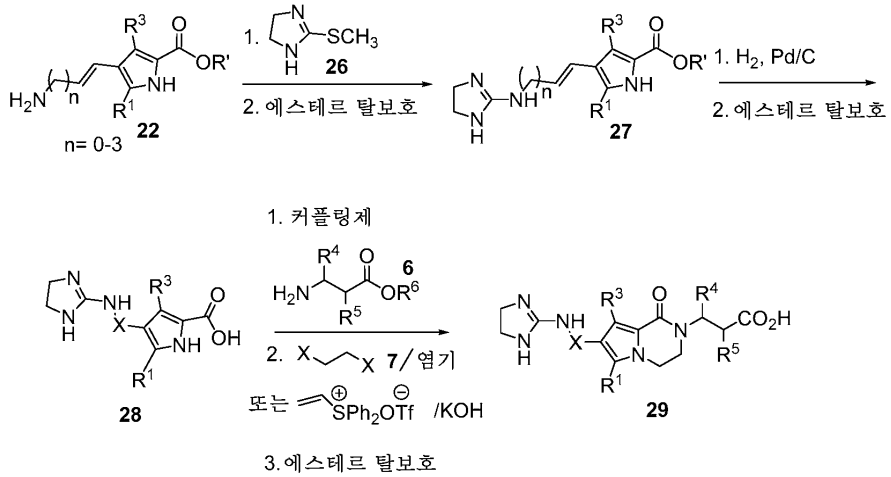
[0045] 반응식 3: 아르기닌 모방체로서의 2-아미노피리딘 (R^1)을 갖는 화학식 (I') (R^6 = H; 화학식 25)의 화합물의 합성의 예



[0046]

[0047] 반응식 3은 아르기닌 모방체로서의 2-아미노피리딘을 갖는 화학식 (I') (R^6 = H; 화학식 25)의 화합물의 합성의 예를 기재한다. 아미노 에스테르 22는 헤크 반응 조건 하에 보호된 아미노 알켄 21과의 커플링 및 후속적 탈보호에 의해 피롤 에스테르 4로부터 제조할 수 있다. N-옥시드 23은 아미노 에스테르 22에 의해 2-클로로피리딘 옥시드의 친핵성 치환에 의해 형성할 수 있다. 아미노피리딘 산 24는 Pd/C의 존재 하에 N-옥시드 23의 환원에 이어서 에스테르 탈보호에 의해 제조할 수 있다. 아미노피리딘 산 25는 반응식 1에서 5의 화학식 (I')의 화합물로의 전환에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 아미노 에스테르 6 및 아미노피리딘 산 24로부터 수득할 수 있다.

[0048] 반응식 4: 아르기닌 모방체로서의 2-아미노디히드로이미다졸 (R^1)을 갖는 화학식 (I') (R^6 = H; 화학식 29)의 화합물의 합성의 예



[0049]

[0050] 아르기닌 모방체로서의 2-아미노디히드로이미다졸을 갖는 화학식 (I') (R^6 = H; 화학식 29)의 화합물의 합성의 예는 반응식 4에 약술된다. 아미노디히드로이미다졸 에스테르 27은 상기 기재된 아미노 에스테르 22와 적합한 친전자체 예컨대 2-(메틸티오)-4,5-디히드로-1H-이미다졸의 반응에 이어서 에스테르 탈보호에 의해 제조할 수 있다. 아미노디히드로이미다졸 산 28은 Pd/C의 존재 하에 아미노디히드로이미다졸 에스테르 27의 이중 결합의 환원에 이어서 에스테르 탈보호에 의해 제조할 수 있다. 아미노피리딘 산 29는 아미노 에스테르 6 및 아미노디히드로이미다졸 산 28로부터 반응식 1에서 5의 화학식 (I')의 화합물로의 전환에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 수득할 수 있다.

[0051] 생물학적 방법

[0052] 모든 결합 검정은 시스바이오 인터내셔널(Cisbio International)로부터의 HTRF (균질 시간 분해 형광) 기술을 사용하였고, 따라서 모든 검정은 HTRF 결합 검정으로서 기재된다. 인간 $\alpha_V\beta6$ (?)에 의해 예시된 실시예에 대한 검정 결과는 표 1에 열거된다. HTRF 결합 검정은 하기 인테그린에 대해 확립되어 있다: 인간 $\alpha_V\beta6$, 인간 $\alpha_V\beta1$, 인간 $\alpha_V\beta3$, 인간 $\alpha_V\beta5$, 및 인간 $\alpha_V\beta8$. 모든 검정은 하기 검정 완충제를 사용하였다: 20 mM 트리스, pH 7.4, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM $MnCl_2$, 0.01% 트윈 20, 및 0.01% BSA. 대안적으로, SPA-기반 검정을 수용체 결합의 평가에 사용하였다.

[0053] 하기는 인간 $\alpha_V\beta6$ HTRF 결합 검정을 위한 성분 및 대표적인 절차를 기재한다: 재조합 인간 $\alpha_V\beta6$ 인테그린 (R & D 시스템스(R & D systems), 3817-AV)을 비오티닐화하였다. 비오티닐화 인간 $\alpha_V\beta6$ 인테그린을 1.25 nM의 최종 농도로 검정 용기에 첨가하였다. 이어서, FITC-접합된 피브로넥틴 (사이토스켈레톤(Cytoskeleton), FNR02)을 5 nM의 최종 농도로 첨가하였다. 혼합물을 써모 피셔 헤라우스 멀피퓨즈(Thermo Fisher Heraeus Multifuge) X3 원심분리를 사용하여 3분 동안 600 rpm으로 원심분리한 다음, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 스트렙타비딘 테르븀 (시스바이오 인터내셔널 610STLB)을 0.625 nM의 최종 농도로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 써모 피셔 헤라우스 멀티퓨즈 X3 원심분리를 사용하여 3분 동안 600 rpm으로 원심분리한 다음, 암소에서 실온에서 밤새 인큐베이션한 후 HTRF 신호를 판독하였다.

[0054] SPA-기반 검정은 하기 참고문헌에서 기재된 것과 유사한 프로토콜 및 절차에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 이해되는 작용제 및 리간드에 대한 적절한 변형에 의해 수행하였다: Pachter JA, Zhang R, Mayer-Ezell R., "Scintillation proximity assay to measure binding of soluble fibronectin to antibody-captured $\alpha_V\beta1$ integrin" Anal Biochem. 1995 Sep 1;230(1):101-7.

[0055] 표 1.

실시예 번호	인간 αVβ6 (IC_{50} nM)
1	3.2
2	0.51
3	2.4
4	80
5	0.59
6	0.98
7	69
8	25

[0056]

실시예 번호	인간 αVβ6 (IC_{50} nM)
9	0.60
10	1.3
11	2.3
12	3.2
13	7.2
14	22
15	23
16	1.8
17	2.6
18	140
19	6.5
20	3.4
21	5.6
22	1.6
23	1.6
24	1.6
25	4.6
26	53
27	4.8
28	340
29	0.73
30	1.1
31	12
32	410

[0057]

[0058] 제약 조성물 및 치료 용도

[0059] 본 발명의 또 다른 측면은 α_V 인테그린의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 α_V 인테그린의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.

[0060] 본 발명의 또 다른 측면은 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.

[0061] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 인테그린 수용체 길항작용 효과를 도출하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 인테그린 수용체 길항작용 효과는 $\alpha_V\beta6$, $\alpha_V\beta1$, $\alpha_V\beta3$, $\alpha_V\beta5$, 및 $\alpha_V\beta8$; 또는 $\alpha_V\beta6$, $\alpha_V\beta1$, $\alpha_V\beta3$, $\alpha_V\beta5$, 및 $\alpha_V\beta8$ 중 1종 이상의 조합 중 어느 것에 대한 길항작용 효과이다. 예를 들어, 인테그린 수용체 길항작용 효과는 $\alpha_V\beta6$, $\alpha_V\beta1$, $\alpha_V\beta3$, $\alpha_V\beta5$, 및 $\alpha_V\beta8$ 길항작용 효과일 수 있다.

[0062] 본 발명의 또 다른 측면은 질환, 장애, 또는 상태는 폐, 간, 신장, 심장, 피부, 안구 및 췌장 섬유증을 포함한 섬유증과 연관된다.

[0063] 본 발명의 또 다른 측면은 질환, 장애 또는 상태가 세포-증식성 장애, 예컨대 암과 연관된 경우이다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 성장 또는 신생물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 암은 종양 전이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 방광, 혈액, 골, 뇌, 유방, 중추 신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 담낭, 생식기, 비뇨생식관, 두부, 신장, 후두, 간, 폐, 근육 조직, 경부, 구강 또는 비강 점막, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 비장, 소장, 대장, 위, 고환 또는 갑상선의 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종 또는 정상피종이다. 본 발명에 따라 예방, 조정 또는 치료될 수 있는, α_V 인테그린의 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 예는 이식 거부, 섬유화 장애 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 간질성 폐 질환, 간 섬유증, 신장 섬유증, 피부 섬유증, 전신 경화증), 염증성 장애 (예를 들어, 급성 간염, 만성 간염, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 건선, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD)), 골다공증, 뿐만 아니라 세포-증식성 장애 (예를 들어, 암, 골수종, 섬유종, 간암종, 백혈병, 카포시 육종, 고형 종양)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0064] 본 발명의 화합물에 의해 예방 또는 치료되기에 적합한 섬유화 장애, 염증성 장애, 뿐만 아니라 세포-증식성 장애는 특발성 폐 섬유증 (IPF), 간질성 폐 질환, 비-특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 방사선-유발된 섬유증, 가족성 폐 섬유증, 기도 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 당뇨병성 신병증, 초점성 분절성 사구체경화증, IgA 신병증, 약물 또는 이식에 의해 유발된 신병증, 자가면역 신병증, 루푸스 신염, 간 섬유증, 신장 섬유증, 만성 신장 질환 (CKD), 당뇨병성 신장 질환 (DKD), 피부 섬유증, 켈로이드, 전신 경화증, 경피증, 바이러스-유발된 섬유증, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 알콜성 또는 비-알콜성 지방간염 (NASH), 급성 간염, 만성 간염, 간 경변증, 원발성 경화성 담관염, 약물-유발된 간염, 담즙성 간경변증, 문맥 고혈압, 재생 부전, 간 기능저하, 간 혈류 장애, 신병증, 폐렴, 건선, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD), 비정상적 췌장 분비, 양성 전립선 비대증, 신경병증성 방광 질환, 척수 종양, 추간판의 헤르니아, 척추관 협착, 심부전, 심장 섬유증, 혈관 섬유증, 혈관주위 섬유증, 수족구병, 암, 골수종, 섬유종, 간암종, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 카포시 육종, 고형 종양, 뇌경색, 뇌출혈, 신경병증성 통증, 말초 신경병증, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 녹내장, 안구 섬유증, 각막 반흔형성, 당뇨병성 망막병증, 증식성 유리체망막병증 (PVR), 반흔성 유천포창, 녹내장 여과 수술 반흔형성, 크론병 또는 전신 홍반성 루푸스; 비정상적 상처 치유로부터 유발된 켈로이드 형성; 기관 이식 후 발생하는 섬유증, 골수섬유증 및 유섬유종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애, 또는 세포-증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는, 임의로 또 다른 본 발명의 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 섬유화 장애, 염증성 장애, 또는 세포-증식성 장애의 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0065] 본 발명의 또 다른 측면은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 위한 요법에 사용하기 위

한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0066] 본 발명의 또 다른 측면은 또한 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0067] 본 발명의 또 다른 측면은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제가 본 발명의 화합물인, 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0068] 본 발명의 또 다른 측면은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0069] 본 발명의 또 다른 측면은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0070] 본 발명의 화합물은 추가의 치료제(들), 예컨대 1종 이상의 항섬유화 및/또는 항염증 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명의 또 다른 측면은 조합 제약 조성물 또는 조합 방법 또는 조합 용도에 사용되는 추가의 치료제(들)에 관한 것이고, 이는 하기 치료제 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종으로부터 선택된다: TGFβ 합성의 억제제 (예를 들어, 피르페니돈), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 혈소판-유래된 성장 인자 (PDGF) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 키나제의 억제제 (예를 들어, 닌테다닙), 인간화 항-$\alpha_V\beta6$ 모노클로날 항체 (예를 들어, 3G9), 인간 재조합 펜트락신-2, 재조합 인간 혈청 아밀로이드 P, TGFβ-1, -2 및 -3에 대한 재조합 인간 항체, 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, 마시텐탄), 인터페론 감마, c-Jun 아미노-말단 키나제 (JNK) 억제제 (예를 들어, 4-[[9-[(3S)-테트라히드로-3-푸라닐]-8-[(2,4,6-트리플루오로페닐)아미노]-9H-퓨린-2-일]아미노]-트랜스-시클로헥산올, 3-펜틸벤젠아세트산 (PBI-4050), 망가니즈 (III) 함유 테트라-치환된 포르피린 유도체, 에오탁신-2 표적화 모노클로날 항체, 인터류킨-13 (IL-13) 항체 (예를 들어, 레브리키주맙, 트랄로키누맙), 인터류킨 4 (IL-4) 및 인터류킨 13 (IL-13) 표적화 이중특이적 항체, NK1 타키키닌 수용체 효능제 (예를 들어, Sar9, $Met(O_2)^{11}$-물질 P), 신트레데킨 베수도톡스, 결합조직 성장 인자에 대한 인간 재조합 DNA-유래된, IgG1 카파 모노클로날 항체, 및 CC-케모카인 리간드 2에 대해 선택적인 완전 인간 IgG1 카파 항체 (예를 들어, 카를루맙, CCX140), 항산화제 (예를 들어, N-아세틸시스테인), 포스포디에스테라제 5 (PDE5) 억제제 (예를 들어, 실데나필), 폐쇄성 기도 질환의 치료를 위한 작용제, 예컨대 무스카린성 길항제 (예를 들어, 티오트로피움, 이프라트로피움 브로마이드), 아드레날린성 β2 효능제 (예를 들어, 살부타몰, 살메테롤), 코르티코스테로이드 (예를 들어, 트리암시놀론, 덱사메타손, 플루티카손), 면역억제제 (예를 들어, 타크롤리무스, 라파마이신, 피메크롤리무스), 및 NALFD, NASH, 또는 전신 경화증의 치료에 유용한 치료제, 예컨대 FXR 효능제 (예를 들어 OCA, GS-9674 및 LJN452), LOXL2 억제제 (예를 들어 심투주맙), LPA1 길항제 (예를 들어 SAR 100842), PPAR 조정제 (예를 들어, 엘라피브라노르, 피오글리타존, 및 사로글리타자르, IVA337), SSAO/VAP-1 억제제 (예를 들어, PXS-4728A 및 SZE5302), ASK-1 억제제 (예를 들어 GS-4997), ACC 억제제 (예를 들어, CP-640186 및 NDI-010976), FGF21 효능제 (예를 들어 LY2405319), 카스파제 억제제 (예를 들어, 엠리카산), NOX4 억제제 (예를 들어, GKT137831), MGAT2 억제제, 및 담즙산/지방산 접합체 (예를 들어 아람콜)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 다양한 실시양태의 αV 억제제는 또한 1종 이상의 치료제 예컨대 CCR2/5 억제제 (예를 들어, 세니크리비록), 갈렉틴-3 억제제 (예를 들어, TD-139, GR-MD-02), 류코트리엔 수용체 길항제 (예를 들어, 티펠루카스트, 몬테루카스트), SGLT2 억제제 (예를 들어, 다파글리플로진, 레모글리플로진), GLP-1 효능제 (예를 들어, 리라글루티드 및 세마글루티드), FAK 억제제 (예를 들어, GSK-2256098), CB1 역 효능제 (예를 들어, JD-5037), CB2 효능제 (예를 들어, APD-371 및 JBT-101), 오토탁신 억제제 (예를 들어, GLPG1690), 프롤릴 t-RNA 신테타제 억제제 (예를 들어, 할로푸게논), FPR2 효능제 (예를 들어, ZK-994), 및 THR 효능제 (예를 들어, MGL:3196)과의 조합에 사용될 수 있다.

[0072] 화합물은 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀젼; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강 점막으로의 투여를 포함한 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고 형태로; 또는 직장으로, 예컨대 좌제 형태로, 본원에 기재된 용도 중 임의의 것을 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준

제약 실시에 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0073] "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다.

[0074] "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 공급원에서 발견된다.

[0075] "치료하는" 또는 "치료"는 화합물 또는 조성물을 사용하여 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭하고, 하기 중 1종 이상을 포함한다: 질환, 장애 또는 상태로부터 유발되는 1종 이상의 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는 것; 질환, 장애 또는 상태의 정도를 감소시키거나 그의 퇴행을 유발하는 것; 질환, 장애 또는 상태를 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환, 장애 또는 상태의 악화를 예방하거나 지연시키는 것); 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연시키거나 느리게 하는 것; 질환, 장애 또는 상태를 호전시키는 것; 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것; 및/또는 삶의 질을 증가시키는 것.

[0076] 투여 요법은 물론 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 투여 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 변할 것이다.

[0077] 일반적 지침에 따라, 각 활성 성분의 1일 경구 투여량은 지정된 효과를 위해 사용되는 경우에 1일에 약 0.01 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg의 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0078] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 및 시럽에 대해 적합하게 선택되며 통상적인 제약 실시와 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제, 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.

[0079] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 mg 내지 약 2000 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다. 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고, 제1 젤라틴 캡슐 내에 패킹하였다. 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알 내에 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉함으로써 제조된다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 2 mL의 생리 염수와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.

[0080] 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. "조합으로 투여" 또는 "조합 요법"란 화합물을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0081] 화합물은 또한 α_V 인테그린을 수반하는 시험 또는 검정에서 표준 또는 대조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준물 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 α_V 인테그린 활성을 수반하는 제약 연구에 사용하기

위한 상업용 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 공지된 활성을 그의 미지의 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다.

[0082] 실시예

[0083] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "℃"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "nM"은 나노몰, "mol"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "atm"은 분위기, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "sat" 또는 "sat'd"는 포화, "MW"는 분자량, "mp"는 융점, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "^{1}H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

[0084] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 및 그의 설명, 뿐만 아니라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용될 수 있는 관련된 공개된 문헌 절차에서 제시된 바와 같이 제조될 수 있다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차는 이하 및 작업 실시예에 나타나 있다.

[0085] 약어

[0086] 하기 약어가 본원에 사용된다:

[0087] Bn = 벤질

[0088] t-Bu = 3급 부틸

[0089] Boc = tert-부틸옥시카르보닐

[0090] Boc_2O = 디-tert-부틸 디카르보네이트

[0091] Cs_2CO_3 = 탄산세슘

[0092] DBU = 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔

[0093] DCM 또는 CH_2Cl_2 = 디클로로메탄

[0094] DIAD = 디이소프로필 아조디카르복실레이트

[0095] 데스-마르틴 퍼아이오디난 또는 DMP = 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온

[0096] DIPEA 또는 i-Pr_2NEt = 디이소프로필에틸아민

[0097] DMAP = 4-디메틸아미노피리딘

[0098] DMF = 디메틸 포름아미드

[0099] Et = 에틸

[0100] Et_3N = 트리에틸아민

[0101] EtOH = 에탄올

[0102] Et_2O = 디에틸 에테르

[0103] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0104] HOAc 또는 AcOH = 아세트산

[0105] K_2CO_3 = 탄산칼륨

[0106] LiCl = 염화리튬

[0107] LiOAc = 아세트산리튬

[0108] LiOH = 수산화리튬

[0109] Me = 메틸

[0110] MeCN 또는 ACN = 아세토니트릴

[0111] MeOH = 메탄올

[0112] $MgSO_4$ = 황산마그네슘

[0113] $NaBH_4$ = 수소화붕소나트륨

[0114] NaOH = 수산화나트륨

[0115] $NaHCO_3$ = 중탄산나트륨

[0116] PBu_3 = 트리부틸포스핀

[0117] Ph = 페닐

[0118] Pd/C = 탄소 상 팔라듐

[0119] $Pd(OAc)_2$ = 아세트산팔라듐(II)

[0120] Ph_3P = 트리페닐포스핀

[0121] PtO_2 = 이산화백금

[0122] TBAF = 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드

[0123] TBDMS = tert-부틸디메틸실릴

[0124] TMS = 트리메틸실릴

[0125] THF = 테트라히드로푸란

[0126] TFA = 트리플루오로아세트산

[0127] min = 분

[0128] hr 또는 hrs = 시간

[0129] L = 리터

[0130] mL = 밀리리터

[0131] μL = 마이크로리터

[0132] g = 그램

[0133] mg = 밀리그램

[0134] mol = 몰

[0135] mmol = 밀리몰

[0136] meq = 밀리당량

[0137] sat 또는 sat'd = 포화

[0138] aq. = 수성

[0139] TLC = 박층 크로마토그래피

[0140] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

[0141] LC/MS = 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분광계

[0142] MS 또는 Mass Spec = 질량 분광측정법

[0143] NMR = 핵 자기 공명

[0144] mp = 융점

[0145] NMR (핵 자기 공명) 스펙트럼을 전형적으로 브루커 또는 JEOL 400 MHz 및 500 MHz 기기에서 지시된 용매 중에서 수득하였다. 모든 화학적 이동은 내부 표준으로서 용매 공명에 의해 테트라메틸실란으로부터 ppm으로 보고된다. ^{1}H NMR 스펙트럼 데이터는 전형적으로 하기와 같이 기록하였다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일선, br s = 넓은 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, sep = 칠중선, m = 다중선, app = 겉보기), 커플링 상수 (Hz), 및 적분값.

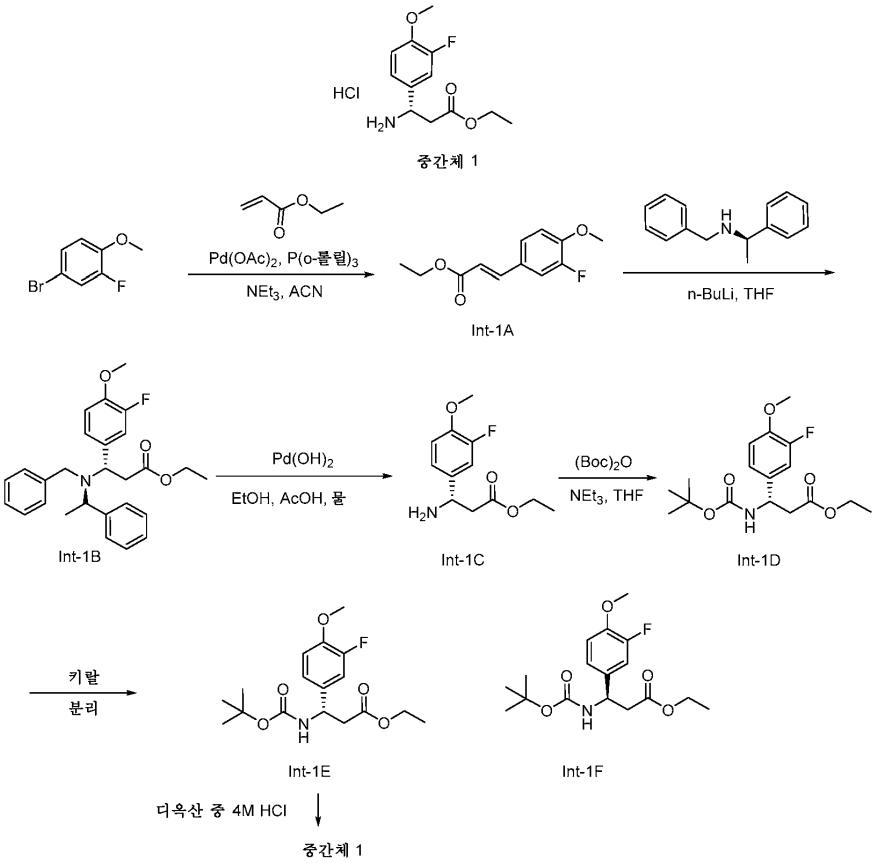
[0146] HPLC는 하기 방법 중 하나에 따른 시마즈(Shimadzu) 고성능 액체 크로마토그래피 기기를 지칭한다:

[0147] 분석용 HPLC 방법 #1: 페노메넥스(Phenomenex)® 루나 5μ C18 4.6 x 50 mm, 4분 구배, 10% MeOH/90% H_2O/0.1% H_3PO_4에서 90% MeOH/10% H_2O/0.1% H_3PO_4, 1분 유지; 4 mL/분, 220 nm에서의 UV 검출.

[0148] 분석용 HPLC 방법 #2: YMC s5 콤비스크린 ODS 6 x 50 mm, 4분 구배, 10% ACN/90% H_2O/0.1% TFA에서 90% ACN/10% H_2O/0.1% TFA, 1분 유지; 4 mL/분, 220 nm에서의 UV 검출.

[0149] 중간체 1

[0150] 에틸 (S)-3-아미노-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, HCl



[0151]

[0152] Int-1A, Int-1B, 및 Int-1C를 문헌 [Hutchinson, J. H. et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 4790]에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0153] Int-1A. 에틸 (E)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아크릴레이트:

[0154] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0155] LCMS (ES): m/z 225.1 $[M+H]^+$.

[0156] Int-1B. 에틸 (S)-3-(벤질((S)-1-페닐에틸)아미노)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트:

[0157] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0158] LCMS (ES): m/z 436.2 $[M+H]^+$.

[0159] Int-1C. 에틸 (S)-3-아미노-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트:

[0160] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.15 (qd, J = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0161] LCMS (ES): m/z 242.1 $[M+H]^+$.

[0162] Int-1D. 에틸 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: THF (189 mL) 중 Int-1C (31.8 g, 132 mmol)의 0℃ 용액에 트리에틸아민 (20.2 mL, 145 mmol) 및 $(Boc)_2O$ (30.6 mL, 132 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물, 10% 시트르산 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 Int-1D를 수득하였다.

[0163] Int-1E. (S)-에틸 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: Int-1D를 정제용 키랄 SFC (칼럼: 휄코-RR (5 x 50 cm, 10 uM, #4080), BPR 압력: 100 bar, 온도: 35℃, 유량: 300 mL/분, 이동상: CO_2/MeOH (70/30), 검출기 파장: 220 nm; 분리 프로그램: 적층 주입; 주입: 사이클 시간: 2분에 의한 4 mL; 샘플 제조: 44.4g/310 mL MeOH:DCM (9:1), 143.2 mg/mL; 처리량: 16.3 g/hr)를 사용하여 정제하여 Int-1E (41.1 g, 91%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[0164] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 5.47 (br. s., 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0165] LCMS (ES): m/z 364.1 $[M+Na]^+$. >99% ee.

[0166] $[\alpha]_D^{20}$ -27.36 ° (c 1.54, $CHCl_3$).

[0167] Int-1F. 에틸 (R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: 상기 정제용 키랄 SFC 분리에 의해 (R)-거울상이성질체 (Int-1F, 1.5 g, 3%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[0168] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 5.47 (br. s., 1H), 5.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.91 - 2.69 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 9H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0169] LCMS (ES): m/z 364.1 $[M+Na]^+$. 96.4% ee.

[0170] $[\alpha]_D^{20}$ +20.76 ° (c 1.54, $CHCl_3$).

[0171] 중간체 1: 디옥산 중 4 M HCl (48 mL) 중 Int-1E (1.0 g, 2.93 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 중간체 1 (0.801 g, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다.

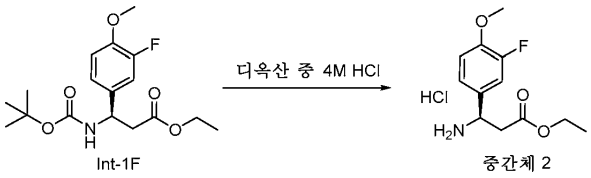
[0172] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (br. s., 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.5, 7.7 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0173] LCMS (ES): m/z 242.1 $[M+H]^+$. >99% ee.

[0174] $[\alpha]_D^{20}$ +11.82 °(c 1.54, $CHCl_3$).

[0175] 중간체 2

[0176] 에틸 (R)-3-아미노-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, HCl

[0177] 

[0178] 중간체 2: 중간체 1의 합성에 대해 기재된 절차를 사용하여, (R)-에틸 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트 (Int-1F, 1.5 g, 4.39 mmol) 및 디옥산 (48 mL) 중 4 M HCl로부터 중간체 2 (1.16 g, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다.

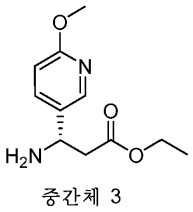
[0179] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (br. s., 3H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 16.6, 7.6 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0180] LCMS (ES): m/z 242.1 $[M+H]^+$. 96.4% ee.

[0181] $[\alpha]_D^{20}$ -11.26 °(c 1.54, $CHCl_3$).

[0182] 중간체 3

[0183] 에틸 (S)-3-아미노-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로파노에이트

[0184] 
중간체 3

[0185] 중간체 3을 중간체 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

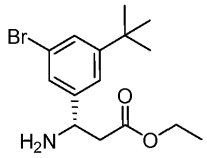
[0186] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.82 (dd, J = 16.2, 8.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0187] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 1.132분;

[0188] LCMS (ES): m/z 225.0 $[M+H]^+$.

[0189] 중간체 4

[0190] 에틸 (R)-3-아미노-3-(3-브로모-5-(tert-부틸)페닐)프로파노에이트



중간체 4

[0191]

[0192] 중간체 4를 문헌 [Henderson, N. C. et al., Nature Medicine 2013 19, 1617]에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0193] 중간체 5

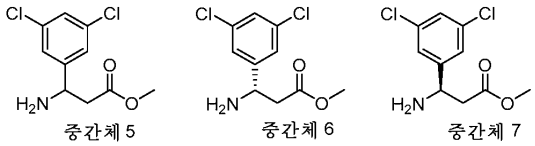
[0194] (±)-메틸 3-아미노-3-(3,5-디클로로페닐)프로파노에이트

[0195] 중간체 6

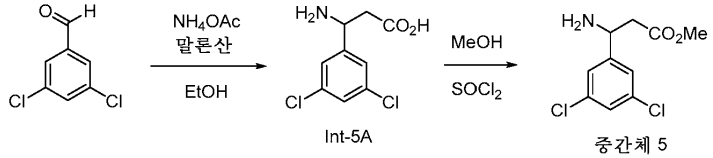
[0196] 메틸 (S)-3-아미노-3-(3,5-디클로로페닐)프로파노에이트

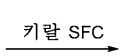
[0197] 중간체 7

[0198] 메틸 (R)-3-아미노-3-(3,5-디클로로페닐)프로파노에이트



중간체 5 중간체 6 중간체 7





중간체 6
및
중간체 7

[0199]

[0200] Int-5A: 3-아미노-3-(3,5-디클로로페닐)프로판산: EtOH (90 mL) 중 아세트산암모늄 (14.1 g, 183 mmol), 3,5-디클로로벤즈알데히드 (8.0 g, 45.7 mmol) 및 말론산 (5.23 g, 50.3 mmol)의 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOH (15 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 조 Int-5A (7.0 g, 66%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0201] LCMS (ES): m/z 234.3 $[M+H]^+$.

[0202] 중간체 5: MeOH (50 mL) 중 Int-5A (7.0 g, 29.9 mmol)의 혼합물에 $SOCl_2$ (5.02 mL, 68.8 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 EtOAc (150 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액, 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2:MeOH, 100:0에서 95:5)에 의해 정제하여 중간체 5 (3.3 g, 46%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[0203] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.81 - 2.63 (m, 2H).

[0204] LCMS (ES): m/z 248.3 $[M+H]^+$.

[0205] 중간체 6: 중간체 5 (3.3 g)를 정제용 키랄 SFC (칼럼: 키랄팩 AD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터, BPR 압력: 150 bar, 온도: 40℃, 유량: 80 mL/분, 이동상: CO_2/MeOH (95/5)+ 0.1% DEA, 검출기 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 중간체 6 (2.3 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

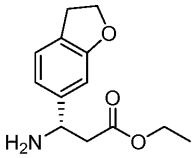
[0206] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 2H).

[0207] 중간체 7: 중간체 5 (3.3 g)를 정제용 키랄 SFC (칼럼: 키랄팩 AD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터, BPR 압력: 150 bar, 온도: 40℃, 유량: 80 mL/분, 이동상: CO_2/MeOH (95/5)+ 0.1% DEA, 검출기 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 중간체 7 (1.31 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0208] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 16.0, 4.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 16.0, 8.7 Hz, 1H).

[0209] 중간체 8

[0210] (S)-에틸 3-아미노-3-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)프로파노에이트

[0211] 

중간체 8

[0212] 중간체 8을 중간체 1에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0213] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 4.49 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 3H), 1.21 - 1.05 (m, 3H).

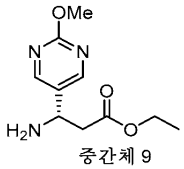
[0214] ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 171.13, 159.75, 146.24, 125.43, 124.37, 118.21, 106.80, 70.80, 59.62, 52.61, 44.12, 28.79, 14.02.

[0215] LCMS (ES): m/z 236.0 $[M+H]^+$.

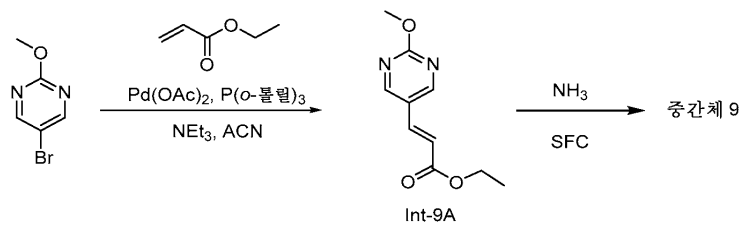
[0216] $[\alpha]_D^{25}$ C 6.0 °(c $CHCl_3$ 중 0.10).

[0217] 중간체 9

[0218] 에틸 (S)-3-아미노-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)프로파노에이트

[0219] 

중간체 9



Int-9A

[0220] Int-9A를 Int-1A에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0221] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 2H), 7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0222] LCMS (ES): m/z 209.0 $[M+H]^+$.

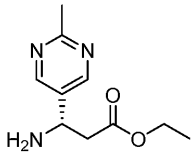
[0223] 중간체 9: tert-부틸 알콜 (300 mL)을 0 - 20℃의 온도를 유지하면서 암모니아로 1시간 동안 퍼징하였다. tert-부틸 알콜 및 Int-9A (20 g, 96 mmol)를 암모니아로 퍼징된 1 L 오토클레이브에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 30시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 오토클레이브로부터 제거하고, 농축시켰다. 조 고체를 디에틸 에테르로 연화처리하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 이스코 (클로로포름 중 5% 메탄올)에 의해 정제하여 라세미체 화합물 (5.9 g)을 수득하였다. 라세미체를 추가로 SFC (키랄팩 IA (250 x 4.6)mm, 5u; % CO_2: 80%; % 공 용매: 메탄올 중 20%(0.2% DEA); 총 유량: 120.0g/분; 배압: 100bar; 온도: 30℃; 검출: 220 nm에서의 UV)에 의해 정제하여 중간체 9 (2.3 g, 10%)를 제1 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0224] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 2H), 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 7.2, 4.9 Hz, 2H), 2.09 (br s, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0225] LCMS (ES): m/z 226.2 $[M+H]^+$.

[0226] 중간체 10

[0227] (S)-에틸 3-아미노-3-(2-메틸피리미딘-5-일)프로파노에이트

[0228] 
중간체 10

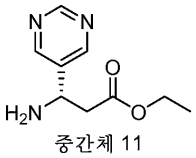
[0229] 중간체 10을 중간체 9에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0230] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 2H), 4.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (br s, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 3H).

[0231] LCMS (ES): m/z 210.2 $[M+H]^+$.

[0232] 중간체 11

[0233] (S)-에틸 3-아미노-3-(피리미딘-5-일)프로파노에이트

[0234] 
중간체 11

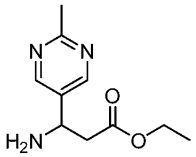
[0235] 중간체 11을 중간체 9에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0236] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 4.24 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.90 Hz, 2H), 2.74 (q, J = 3.90 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 6.90 Hz, 3H).

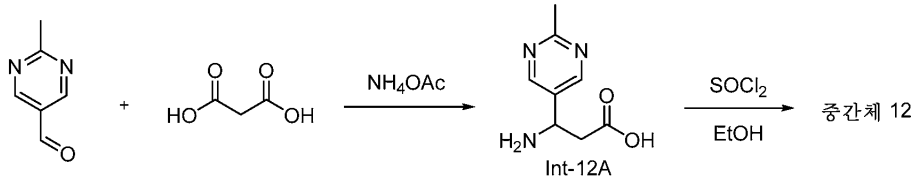
[0237] LCMS (ES): m/z 196.2 $[M+H]^+$.

[0238] 중간체 12

[0239] (±)-에틸 3-아미노-3-(2-메틸피리미딘-5-일)프로파노에이트



중간체 12



[0240]

[0241] Int-12A. 3-아미노-3-(2-메틸피리미딘-5-일)프로판산: EtOH (6.55 mL) 중 상업적으로 입수가능한 2-메틸피리미딘-5-카르브알데히드 (1.00 g, 8.19 mmol), 말론산 (1.28 g, 12.3 mmol) 및 NH_4OAc (1.58 g, 20.5 mmol)의 혼합물을 80℃로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 차가운 EtOH로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 Int-12A (1.08 g, 73%)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0242] ^{1}H NMR (500MHz, D_2O) δ 8.79 (s, 2H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.70 (s, 3H).

[0243] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.168분;

[0244] LCMS (ES): m/z 182.1 $[M+H]^+$.

[0245] 중간체 12: $SOCl_2$ (0.185 mL, 2.54 mmol)를 EtOH (2.90 mL) 중 Int-12A (0.200 g, 1.10 mmol)의 실온 용액에 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:MeOH, 100:0에서 90:10)에 의해 정제하여 중간체 12 (0.115 g, 50%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

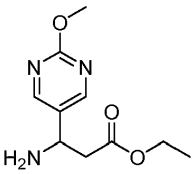
[0246] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 5H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0247] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.317분;

[0248] LCMS (ES): m/z 210.1 $[M+H]^+$.

[0249] 중간체 13

[0250] (±)-에틸 3-아미노-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)프로파노에이트



중간체 13

[0251]

[0252] 중간체 13을 중간체 12에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0253] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 0.6

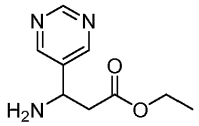
Hz, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0254] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.490분;

[0255] LCMS (ES): m/z 226.1 $[M+H]^+$.

[0256] 중간체 14

[0257] (±)-에틸 3-아미노-3-(피리미딘-5-일)프로파노에이트



중간체 14

[0258]

[0259] 중간체 14를 중간체 12에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

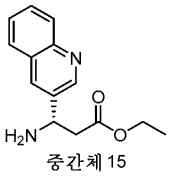
[0260] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0261] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.318분;

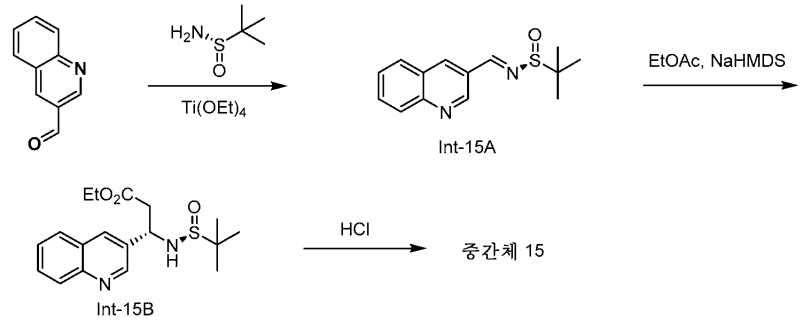
[0262] LCMS (ES): m/z 196.1 $[M+H]^+$

[0263] 중간체 15

[0264] (S)-에틸 3-아미노-3-(퀴놀린-3-일)프로파노에이트



중간체 15



[0265]

[0266] Int-15A. (S,E)-2-메틸-N-(퀴놀린-3-일메틸렌)프로판-2-술핀아미드: DCM (700 mL) 중 퀴놀린-3-카르브알데히드 (25.0 g, 159 mmol)의 용액에 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (19.3 g, 159 mmol)에 이어서 $Ti(OEt)_4$ (167 mL, 795 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭하였다. 고체를 셀라이트(CELITE)® 패드를 통해 여과하고, DCM으로 세척하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 Int-15A (40 g, 97%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0267] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

[0268] Int-15B. (S)-에틸 3-((S)-1,1-디메틸에틸술핀아미도)-3-(퀴놀린-3-일)프로파노에이트: THF (750 mL) 중에서 THF 중 1 N NaHMDS (230 mL, 230 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (22.56 mL, 230 mmol)를 -78℃에서 적가하였

다. 반응물을 0.5시간 동안 교반하고, THF (500 mL) 중 Int-15A (40 g, 154 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중 2-3% 메탄올)에 의해 정제하여 Int-15B (50 g, 93%)를 연황색 액체로서 수득하였다.

[0269] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91-9.02 (m, 1H), 8.38 - 8.25 (m, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 2H), 1.18 - 1.01 (m, 12H).

[0270] LCMS (ES): m/z 349.0 $[M+H]^+$.

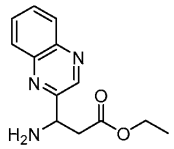
[0271] 중간체 15: 에탄올 (500 ml) 중 Int-15B (50 g, 143 mmol)에 1,4-디옥산 (200 mL) 중 4 M HCl의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물 (150 mL) 중에 용해시키고, MTBE (3 x 75 mL)로 세척하였다. 수성 층을 10% $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 SFC (휄크 (RR) (250 x 30)mm, 5u; % CO_2: 70%; % 공 용매: 30% (메탄올 중 0.2% DEA)); 총 유량: 130.0g/분; 배압: 100bar; 온도: 30℃; 검출: 226 nm에서의 UV)에 의해 정제하여 중간체 15 (15 g, 43%)를 갈색 액체로서 수득하였다.

[0272] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (br. s., 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

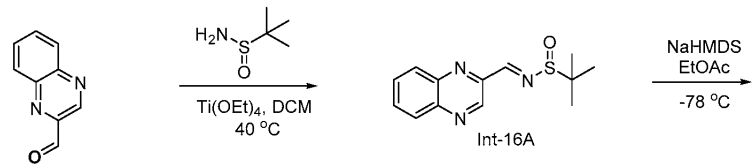
[0273] LCMS (ES): m/z 245.2 $[M+H]^+$. 99.3% ee.

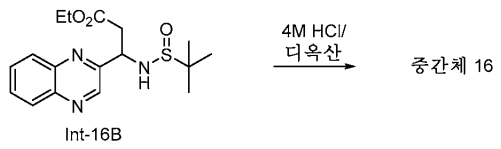
[0274] 중간체 16

[0275] (±)-에틸 3-아미노-3-(퀴녹살린-2-일)프로파노에이트



중간체 16





[0276]

[0277] Int-16A. (E)-2-메틸-N-(퀴녹살린-2-일메틸렌)프로판-2-술핀아미드. DCM (14.0 mL) 중 상업적으로 입수가능한 퀴녹살린-2-카르브알데히드 (0.500 g, 3.16 mmol)의 용액에 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.383 g, 3.16 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$ (3.31 mL, 15.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 17시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭하였다. 고체를 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, DCM으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc, 100:0에서 50:50)에 의해 정제하여 Int-16A (0.690 g, 84%)를 황갈색 고체로서 수득하였

다.

[0278] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 2H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).

[0279] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 2.132분;

[0280] LCMS (ES): m/z 262.2 $[M+H]^+$.

[0281] Int-16B. 에틸 3-((tert-부틸술피닐)아미노)-3-(퀴녹살린-2-일)프로파노에이트. Int-16B를 Int-15B에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0282] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.07-8.14 (m, 1H), 7.99-8.07 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 6.17 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 4.97-5.14 (m, 1H), 4.05 (quin, J = 6.81 Hz, 2H), 3.10-3.26 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 8.80, 15.68 Hz, 1H), 1.10-1.19 (m, 12H).

[0283] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.935분;

[0284] LCMS (ES): m/z 350.1 $[M+H]^+$.

[0285] 중간체 16: EtOH (1.11 mL) 중 Int-16B (0.111 g, 0.318 mmol)의 실온 용액에 디옥산 중 4M HCl (0.443 mL)을 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 (3x)로 세척하였다. 수성 층을 10% 수성$NaHCO_3$을 사용하여 염기성화시킨 다음, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 16 (59.3 mg, 76%)을 황갈색 오일로서 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않았다.

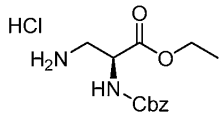
[0286] ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 2H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0287] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.983분;

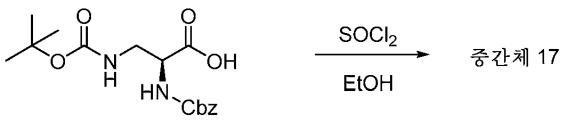
[0288] LCMS (ES): m/z 246.2 $[M+H]^+$.

[0289] 중간체 17

[0290] 에틸 (S)-3-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트, HCl



중간체 17



[0291]

[0292] 중간체 17. 중간체 17을 특허: WO 2000021932에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

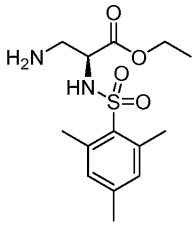
[0293] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (br. s., 3H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.38 (td, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 12.8, 9.5 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0294] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.078분;

[0295] LCMS (ES): m/z 267 $[M+H]^+$.

[0296] 중간체 18

[0297] 에틸 (S)-3-아미노-2-((2,4,6-트리메틸페닐)술폰아미도)프로파노에이트



중간체 18

[0298]

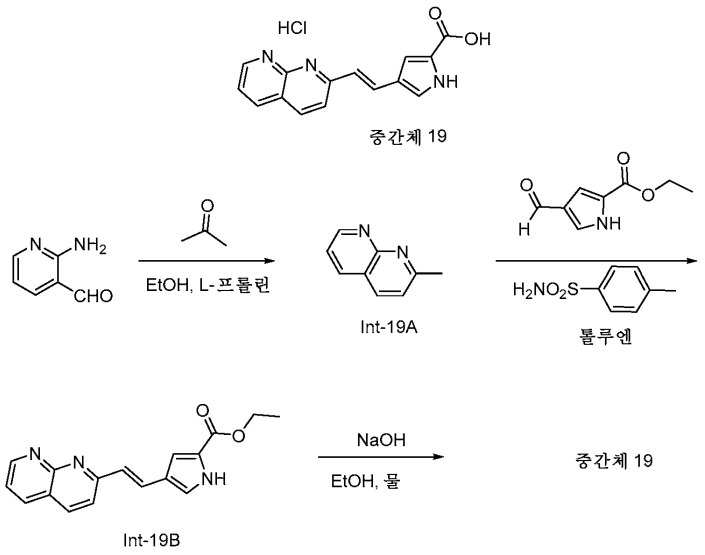
[0299] 중간체 18을 문헌 [Pitts, J. W. et al., J.Med. Chem. 2000 43, 27]에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0300] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 2H), 5.63 (br. s., 1H), 5.31 (s, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.82 (t, J = 4.68 Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.15 Hz, 3H).

[0301] LCMS (ES): m/z 315 $[M+H]^+$.

[0302] 중간체 19

[0303] (E)-4-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1H-피롤-2-카르복실산, HCl



[0304]

[0305] Int-19A. 2-메틸-1,8-나프티리딘: Int-19A를 특허: WO 2011150156에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0306] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 2.70 (s, 3H).

[0307] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 0.303분;

[0308] LCMS (ES): m/z 145.0 $[M+H]^+$.

[0309] Int-19B. 에틸 (E)-4-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1H-피롤-2-카르복실레이트: 톨루엔 (4.5 mL) 중 Int-19A (0.300 g, 2.08 mmol), 상업적으로 입수가능한 에틸 4-포르밀-1H-피롤-2-카르복실레이트 (0.348 g, 2.08 mmol), 및 4-메틸벤젠술폰아미드 (0.356 g, 2.08 mmol)의 용액을 환류 하에 21시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, DCM (2x)으로 연화처리하고, 진공 하에 건조하여 Int-19B (0.519 g, 94%)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0310] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br. s., 1H), 9.01 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 8.41 - 8.28 (m, 2H),

7.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0311] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 1.973분;

[0312] LCMS (ES): m/z 294.0 $[M+H]^+$.

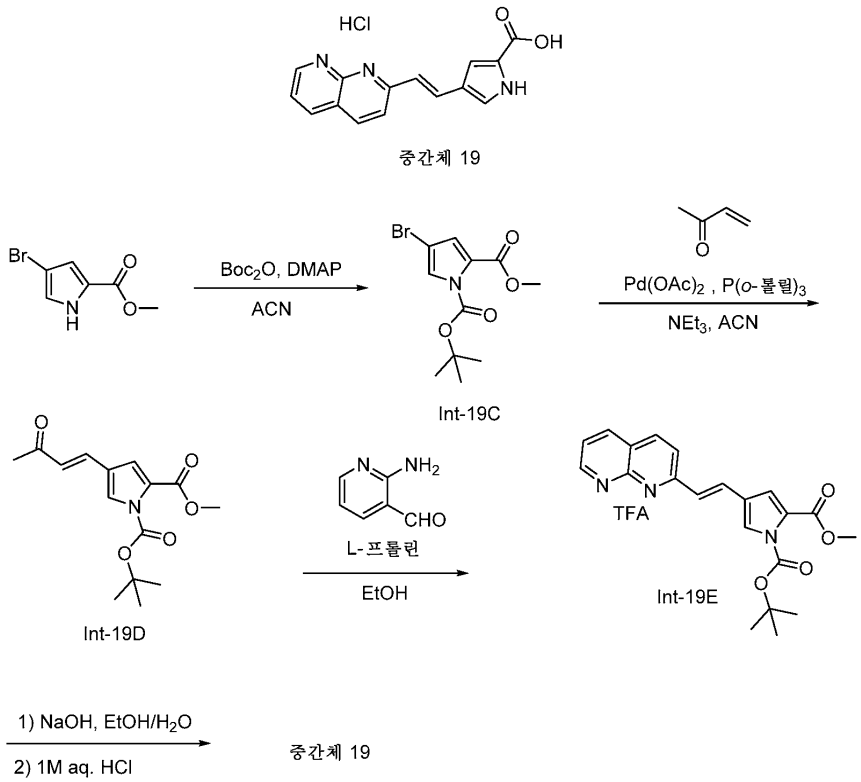
[0313] 중간체 19: Int-19B (35.0 g, 95.0 mmol) 및 NaOH (11.5 g, 286 mmol)를 함유하는 95:5 EtOH/H_2O 용액 (421 mL)을 4시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, EtOH을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 1M 수성 HCl을 사용하여 pH ~2로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 19 (14.2 g, 39%)를 조 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0314] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (br. s., 1H), 9.16 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H).

[0315] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 1.402분;

[0316] LCMS (ES): m/z 266.0 $[M+H]^+$.

[0317] 중간체 19의 대안적 제조.



[0318]

[0319] Int-19C. 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-브로모-1H-피롤-1,2-디카르복실레이트: Int-19C를 문헌 [Desplat, V. et al., Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 2010, 25, 204]에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0320] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

[0321] LCMS (ES): m/z 249.9 $[M-tBu+H]^+$.

[0322] Int-19D. 1-(tert-부틸) 2-메틸 (E)-4-(3-옥소부트-1-엔-1-일)-1H-피롤-1,2-디카르복실레이트: Int-19D를 Int-

1A에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0323] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

[0324] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 3.193분;

[0325] LCMS (ES): m/z 294.1 $[M+H]^+$.

[0326] Int-19E. 1-(tert-부틸) 2-메틸 (E)-4-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1H-피롤-1,2-디카르복실레이트, TFA: EtOH (0.366 mL) 중 Int-19D (36 mg, 0.123 mmol), 2-아미노니코틴알데히드 (19.5 mg, 0.160 mmol) 및 L-프롤린 (4.58 mg, 0.115 mmol)의 용액을 80℃에서 19시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.1 x 100 mm, 10분 구배, 15분 실행, 10%에서 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 Int-19E (11.3 mg, 19%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

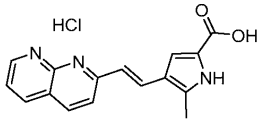
[0327] LCMS (ES): m/z 280.0 $[M-Boc+H]^+$.

[0328] 중간체 19. EtOH (0.177 mL) 및 물 (9.32 μL) 중 Int-19E (11.3 mg, 0.023 mmol) 및 NaOH (4.58 mg, 0.115 mmol)의 용액을 4시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, EtOH을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 1M 수성 HCl을 사용하여 pH ~2로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 19 (6.9 mg, 100%)를 조 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0329] LCMS (ES): m/z 266.0 $[M+H]^+$.

[0330] 중간체 20

[0331] (E)-4-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산, HCl

[0332] 

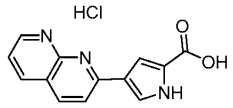
중간체 20

[0333] 중간체 20을, 특허: WO 2005026149에 기재된 절차에 따라 제조한 에틸 4-포르밀-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트로부터 출발하여 중간체 19에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

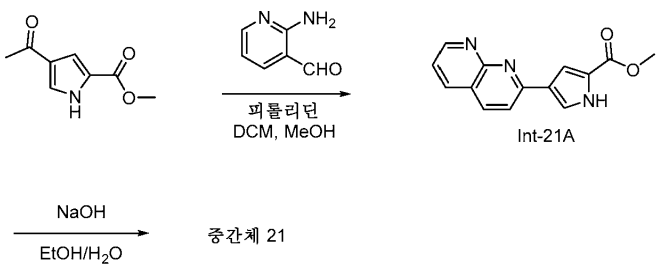
[0334] LCMS (ES): m/z 280.1 $[M+H]^+$.

[0335] 중간체 21

[0336] 4-(1,8-나프티리딘-2-일)-1H-피롤-2-카르복실산, HCl



중간체 21



[0337]

[0338] Int-21A. 메틸 4-(1,8-나프티리딘-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트: DCM (1.71 mL) 및 MeOH (5.12 mL) 중 메틸 4-아세틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (0.342 g, 2.05 mmol) 및 피롤리딘 (0.372 mL, 4.50 mmL)의 실온 용액에 2-아미노니코틴알데히드 (0.250 g, 2.05 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeOH로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 Int-21A (0.345 g, 67%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0339] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (br. s., 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 8.44 - 8.30 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

[0340] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 1.515분;

[0341] LCMS (ES): m/z 254.1 $[M+H]^+$.

[0342] 중간체 21. 중간체 21을 중간체 19에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

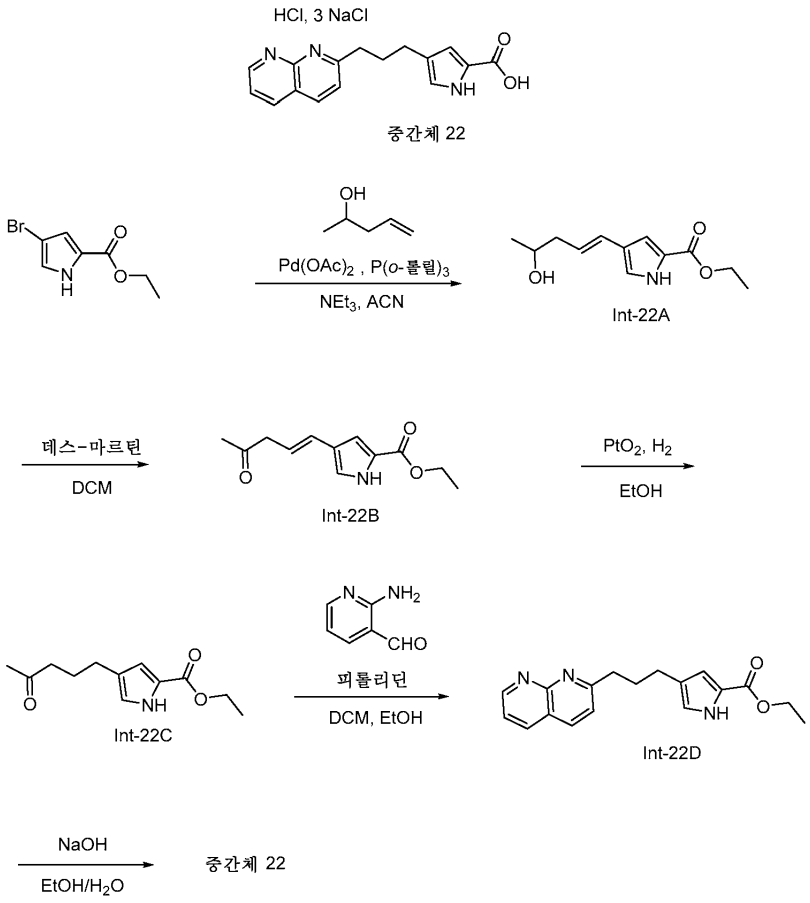
[0343] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (br. s., 1H), 9.17 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.91 - 8.81 (m, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.9 Hz, 1H).

[0344] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 1.205분;

[0345] LCMS (ES): m/z 240.1 $[M+H]^+$.

[0346] 중간체 22

[0347] 4-(3-(1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-1H-피롤-2-카르복실산, HCl, 3 NaCl



[0348]

[0349] Int-22A. 에틸 (E)-4-(4-히드록시펜트-1-엔-1-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트: Int-22A를 Int-1A에 대해 기재된

절차를 사용하여 제조하였다.

[0350] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (br. s., 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.34 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.01 - 5.90 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0351] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.568분;

[0352] LCMS (ES): m/z 224.2 $[M+H]^+$.

[0353] Int-22B. 에틸 (E)-4-(4-옥소펜트-1-엔-1-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트: 데스-마르틴 퍼아이오디난 (0.456 g, 1.08 mmol)을 DCM (8.37 mL) 중 Int-22A (0.200 g, 0.896 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 디에틸 에테르로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc, 100:0에서 70:30)에 의해 정제하여 Int-22B (106 mg, 53%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0354] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (br. s., 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.92 (dt, J = 15.7, 7.2 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0355] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.703분; 1.733분

[0356] LCMS (ES): m/z 222.2 $[M+H]^+$.

[0357] Int-22C. 에틸 4-(4-옥소펜틸)-1H-피롤-2-카르복실레이트: EtOH (6.33 mL) 중 Int-22B (95 mg, 0.185 mmol)의 용액에 PtO_2 (22 mg, 0.095 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 H_2 분위기 (1 atm, 풍선) 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-22C (82 mg, 77%)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않았다.

[0358] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (br. s., 1H), 6.79 - 6.68 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (dt, J = 17.5, 7.5 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0359] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.788분;

[0360] LCMS (ES): m/z 224.2 $[M+H]^+$.

[0361] Int-22D. 에틸 4-(3-(1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-1H-피롤-2-카르복실레이트: DCM (0.307 mL) 및 EtOH (0.921 mL) 중 Int-22C (82 mg, 0.367 mmol) 및 피롤리딘 (36 μL, 0.441 mmol)의 용액에 2-아미노니코틴알데히드 (45 mg, 0.367 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 7시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:EtOAc, 100:0에서 25:75)에 의해 정제하여 Int-22D (61.2 mg, 54%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0362] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.88 (br. s., 1H), 8.16 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0363] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.140분;

[0364] LCMS (ES): m/z 310.3 $[M+H]^+$.

[0365] 중간체 22: Int-22D (61.2 mg, 0.198 mmol) 및 NaOH (23.7 mg, 0.593 mmol)를 함유하는 95:5 EtOH/H_2O 용액 (1.58 mL)을 2시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, EtOH을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 1M 수성 HCl을 사용하여 pH ~2로 산성화시켰다. 혼합물을 재농축시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 중간체 22 (98 mg, 100%)를 조 오렌지색 고체로서 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않았다.

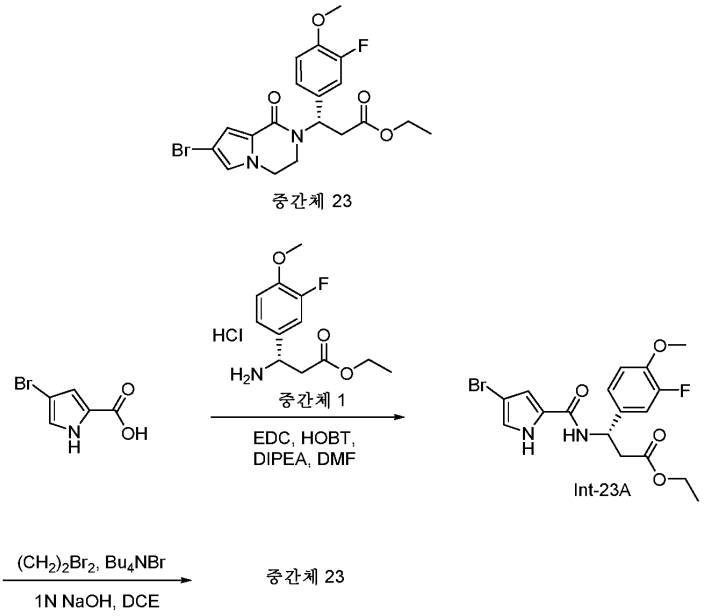
[0366] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (br. s., 1H), 9.25 (br. s., 1H), 8.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.79 (br. s., 1H), 6.59 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.09 (br. s., 2H).

[0367] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.703분;

[0368] LCMS (ES): m/z 282.2 $[M+H]^+$.

[0369] 중간체 23

[0370] 에틸 (S)-3-(7-브로모-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트



[0371]

[0372] Int-23A. 에틸 (S)-3-(4-브로모-1H-피롤-2-카르복스아미도)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: DMF (26.3 mL) 중 상업적으로 입수가능한 4-브로모-1H-피롤-2-카르복실산 (1.00 g, 5.26 mmol) 및 중간체 1 (1.46 g, 5.26 mmol)의 용액에 EDC (2.02 g, 10.5 mmol), HOBT (1.61 g, 10.5 mmol) 및 DIPEA (2.02 mL, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NH_4Cl, 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc, 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 Int-23A (1.99 g, 91%)를 백색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0373] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (br. s., 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 5.46 (dt, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0374] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 2.368분;

[0375] LCMS (ES): m/z 413.1, 415.1 $[M+H]^+$.

[0376] 중간체 23: 디클로로에탄 (14.7 mL) 중 Int-23A (1.99 g, 4.82 mmol), NBu_4Br (1.55 g, 4.82 mmol), 1,2-디브로모에탄 (2.08 mL, 24.1 mmol) 및 1N 수성NaOH (14.5 mL, 14.5 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 NH_4Cl 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc, 100:0에서 50:50)에 의해 정제하여 중간체 23 (0.818 g, 39%)을 백색 점착성 반고체로서 수득하였다.

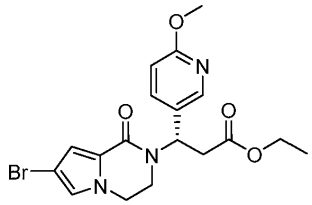
[0377] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 4.03 (ddd, J = 12.2, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 4H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0378] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 2.465분;

[0379] LCMS (ES): m/z 439.1, 441.1 $[M+H]^+$.

[0380] 중간체 24

[0381] 에틸 (S)-3-(7-브로모-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로파노에이트



중간체 24

[0382]

[0383] 중간체 24를 중간체 23에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

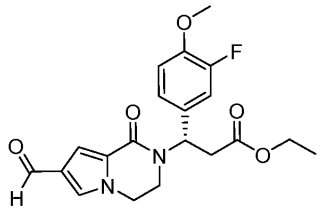
[0384] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.61 (ddd, J = 12.4, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0385] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.955분;

[0386] LCMS (ES): m/z 422.2, 424.1 $[M+H]^+$.

[0387] 중간체 25

[0388] 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(7-포르밀-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트



중간체 25

[0389]

[0390] 중간체 25를, 특허: WO 2009148004에 기재된 절차에 따라 제조한 4-포르밀-1H-피롤-2-카르복실산으로부터 출발하여 중간체 23에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

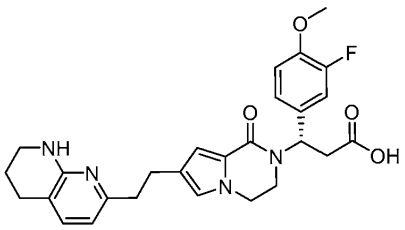
[0391] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0392] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.808분;

[0393] LCMS (ES): m/z 389.3 $[M+H]^+$.

[0394] 실시예 1

[0395] (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



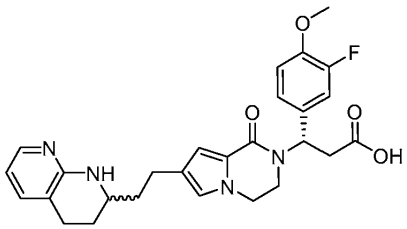
실시예 1

[0396]

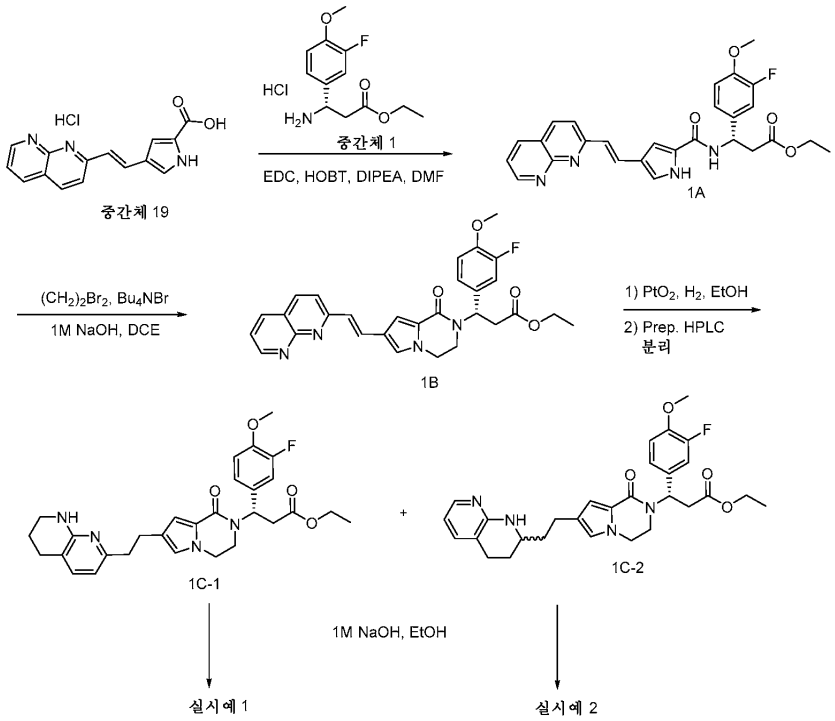
[0397] 및

[0398] 실시예 2

[0399] (3S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



실시예 2



[0400]

[0401] 1A. 에틸 (S,E)-3-(4-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1H-피롤-2-카르복스아미도)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: DMF (185 mL) 중 중간체 19 (13.9 g, 37.0 mmol) 및 중간체 1 (10.3 g, 37.0 mmol)의 용액에 EDC (14.2 g, 73.9 mmol), HOBT (11.3 g, 73.9 mmol) 및 DIPEA (20.5 mL, 118 mmol)를 첨가하였다. 실온에

서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 물 (200 mL)로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 1A (20.0 g, 100%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0402] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br. s., 1H), 9.00 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 3H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0403] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.440분;

[0404] LCMS (ES): m/z 489.0 $[M+H]^+$.

[0405] 1B. 에틸 (S,E)-3-(7-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: 디클로로에탄 (70.8 mL) 중 1A (12.6 g, 23.2 mmol), NBu_4Br (7.48 g, 23.2 mmol), 1,2-디브로모에탄 (10.0 mL, 116 mmol) 및 1N 수성NaOH (69.6 mL, 69.6 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (150 mL)로 희석하였다. 점착성 갈색 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:MeOH, 100:0에서 93:7)에 의해 정제하여 1B (2.16 g, 18.1%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0406] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.94 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 6.39 - 6.24 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 3H), 3.99 (ddd, J = 12.2, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.31 (ddd, J = 12.4, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0407] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.475분;

[0408] LCMS (ES): m/z 515.1 $[M+H]^+$.

[0409] 1C-1. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트:

[0410] EtOH (5.0 mL) 중 1B (95 mg, 0.185 mmol)의 용액에 PtO_2 (8.4 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 H_2 분위기 (1 atm, 풍선) 하에 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 추가의 PtO_2 (8.39 mg, 0.037 mmol)를 첨가하고, 수소화를 추가로 24시간 동안 계속하였다. 슬러리를 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOH로 잘 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 38-68% B, 이어서 68% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분)로 정제하여 1C-1 (33 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0411] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 - 6.27 (m, 1H), 4.12 (qd, J = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.53 (ddd, J = 12.3, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.24 (ddd, J = 12.2, 7.7, 4.3 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.92 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0412] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.285분;

[0413] LCMS (ES): m/z 521.2 $[M+H]^+$.

[0414] 1C-2. 에틸 (3S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 1B의 환원 및 1C-1에 대해 기재된 정제용 HPLC를 통한 후속 정제에 의해 1C-2 (4.5 mg, 4.5%)를 담황색 고체로서 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0415] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J = 12.4, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0416] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.340분;

[0417] LCMS (ES): m/z 521.2 $[M+H]^+$.

[0418] 실시예 1

[0419] EtOH (0.388 mL) 중 1C-1 (11.1 mg, 0.021 mmol)의 실온 용액에 1M 수성 NaOH (64 μL, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 1M 수성 HCl을 사용하여 pH ~2로 산성화시켰다. 혼합물을 재농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 CH_3CN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 CH_3CN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분)로 정제하여 실시예 1 (5.5 mg, 52%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0420] ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (ddd, J = 12.9, 6.9, 4.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 4H), 1.88 (quin, J = 6.0 Hz, 2H).

[0421] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.087분;

[0422] LCMS (ES): m/z 493.1 $[M+H]^+$

[0423] 실시예 2

[0424] 실시예 2를 실시예 1에 기재된 절차를 사용하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다.

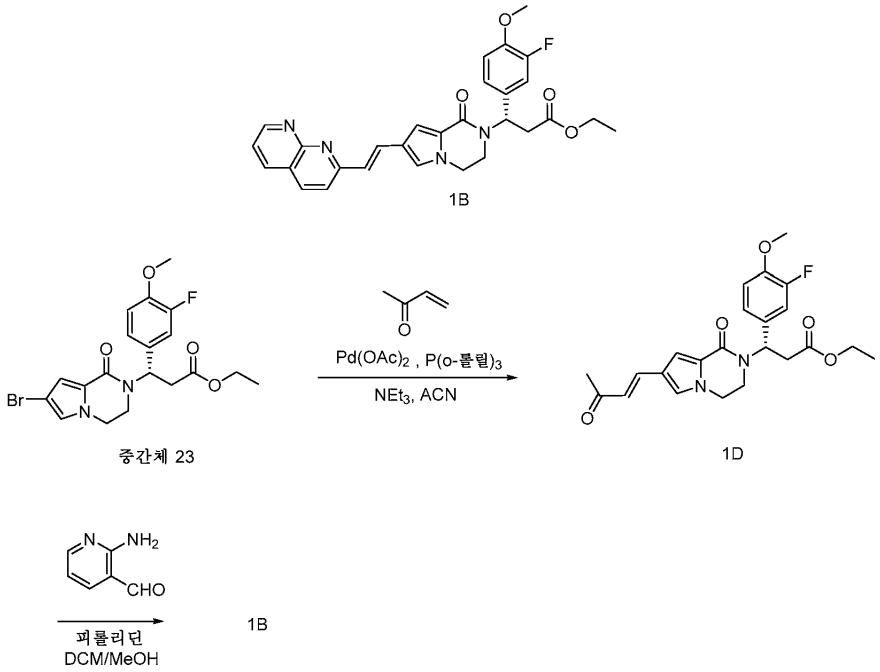
[0425] ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.66 (br. s., 1H), 7.36 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 2H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 6.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.75 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H).

[0426] LCMS (ES): m/z 493.1 $[M+H]^+$.

[0427] 1B의 대안적 제조 (1)

[0428] 1B

[0429] 에틸 (S,E)-3-(7-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트



[0430]

[0431] 1D. 에틸 (S,E)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(3-옥소부트-1-엔-1-일)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 1D를 Int-1A에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0432] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 3H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.31 (td, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0433] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.878분;

[0434] LCMS (ES): m/z 429.1 $[M+H]^+$.

[0435] 1B: DCM (0.070 mL) 및 MeOH (0.209 mL) 중 1D (29.8 mg, 0.070 mmol) 및 피롤리딘 (1.44 μL, 0.017 mmol)의 용액에 2-아미노니코틴알데히드 (8.49 mg, 0.070 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 17시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 ® 루나 악시아 5 u 21.2 x 100 mm, 15분 구배, 10분 실행, 20%에서 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 1B의 TFA 염 8.4 mg을 수득하였다. 이 물질을 MeOH (0.200 mL) 중에 용해시키고, 40 mg 디아니온 WA21J 수지를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 수지를 여과에 의해 제거하고, MeOH로 잘 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 1B (7.0 mg, 20%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0436] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (br. s., 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0437] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.582분;

[0438] LCMS (ES): m/z 515.1 $[M+H]^+$.

[0439] 1B의 대안적 제조 (2)

[0440] 1B

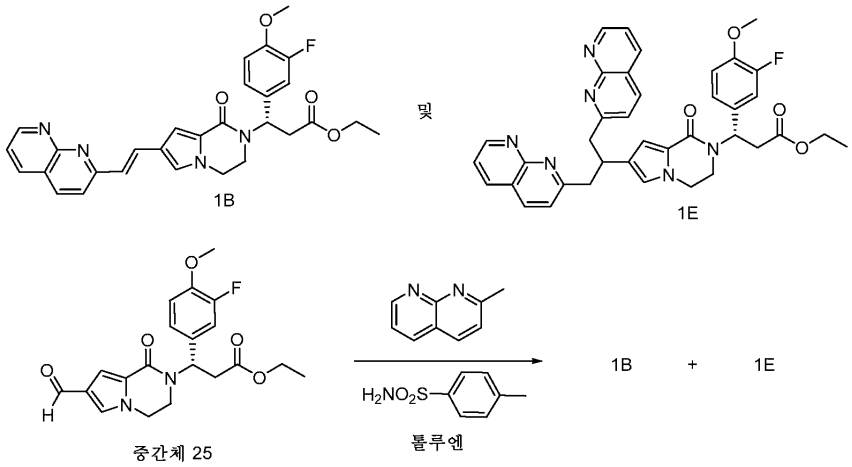
[0441] 에틸 (S,E)-3-(7-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플

루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트

[0442] 및

[0443] 1E

[0444] 에틸 (S)-3-(7-(1,3-디(1,8-나프티리딘-2-일)프로판-2-일)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트



[0445]

[0446] 1B 및 1E: 톨루엔 (0.555 mL) 중 2-메틸-1,8-나프티리딘 (0.037 g, 0.257 mmol), 중간체 25 (0.100 g, 0.257 mmol) 및 4-메틸벤젠술폰아미드 (0.044 g, 0.257 mmol)의 용액을 110℃에서 14시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5 u 21.2 x 100 mm, 10분 구배, 15분 실행, 10%에서 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 1B 및 1E 각각의 TFA 염을 수득하였다. 이들 염을 MeOH (1.000 mL) 중에 개별적으로 용해시키고, 250 mg 디아니온 WA21J 수지를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 수지를 여과에 의해 제거하고, MeOH로 잘 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 1B (25.8 mg, 20%)를 오렌지색-갈색 오일로서, 그리고 1E (32.5 mg, 19%)를 갈색 오일로서 각각 수득하였다.

[0447] 1B:

[0448] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 3H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0449] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.430분;

[0450] LCMS (ES): m/z 515.1 $[M+H]^+$

[0451] 1E.:

[0452] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 5H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.81 (m, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

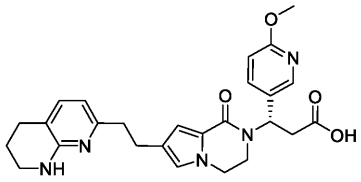
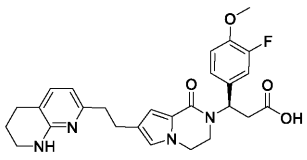
[0453] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.430분;

[0454] LCMS (ES): m/z 659.2 $[M+H]^+$.

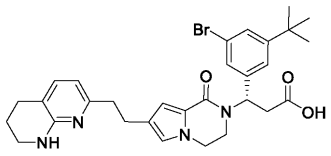
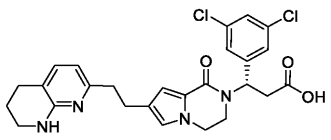
[0455] 하기 표 중의 실시예 (표 2)를 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0456] ^{1}H NMR을 달리 나타내지 않는 한, 500 MHz, DMSO-d_6에서 측정하였다.

[0457] 표 2

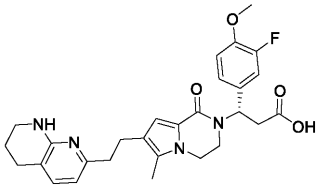
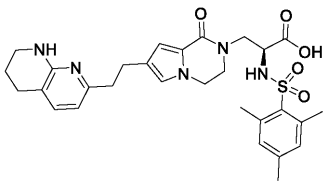
실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
3	 (*S*)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 - 12.05 (m, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 3H), 3.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 476.3 $[M+H]^+$.
4	 (*R*)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.07 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.32 - 6.21 (m, 2H), 6.03 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 19.5, 13.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.23 (br. s., 2H), 3.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 15.1, 8.1 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 493.1 $[M+H]^+$

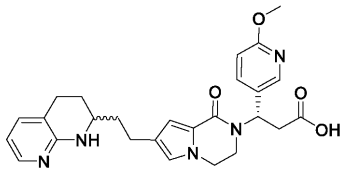
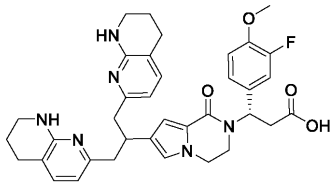
[0458]

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
5	 (*S*)-3-(3-브로모-5-(tert-부틸)페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 1.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H). LCMS (ES): m/z 579.2 $[M+H]^+$.
6	 (*S*)-3-(3,5-디클로로페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.39 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 2H), 5.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (br. s., 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 8.1 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 4H), 1.80 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 513.0 $[M+H]^+$.

[0459]

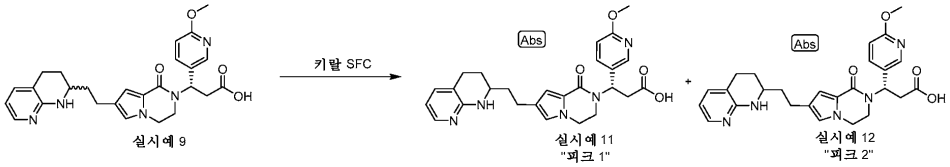
[0460]

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
7	 (*S*)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(6-메틸-1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (br. s., 1H), 7.23 - 7.04 (m, 4H), 6.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (br. s., 1H), 3.13 (br. s., 1H), 3.06 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.81 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 507.1 $[M+H]^+$.
8	 (*S*)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)-2-((2,4,6-트리메틸페닐)술포아미도)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (br. s., 1H), 6.85 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 - 6.41 (m, 2H), 4.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.34 (br. s., 2H), 2.98 (s, 2H), 2.81 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (br. s., 3H), 2.48 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 566.5 $[M+H]^+$.

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
9	 (3*S*)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, *J* = 2.42 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.65, 4.95 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 2.42, 8.58 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.16 Hz, 1H), 6.73-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 1.54 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 4.84, 7.04 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.02 (t, *J* = 7.92 Hz, 1H), 3.89-4.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 3H), 3.04 (dd, *J* = 7.48, 14.75 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 1H). LCMS (ES): m/z 476.3 [M+H]$^+$.
10	 (*S*)-3-(7-(1,3-비스(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)프로판-2-일)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로판산	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.95 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.23 (br s, 1H), 6.17 (br d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.00 (br t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 3.21 (br s, 4H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.02 (br dd, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 1H), 2.87 (br dd, *J* = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 4H) LCMS (ES): m/z 639.0 [M+H]$^+$.

[0461]

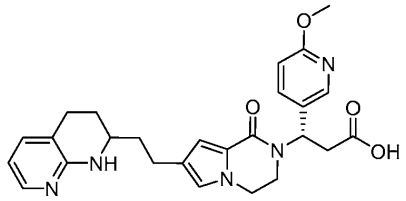
[0462] 실시예 9의 부분입체이성질체의 분리.



[0463]

[0464] 실시예 11, 피크 1

[0465] (3S)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



실시예 11, 피크 1

[0466]

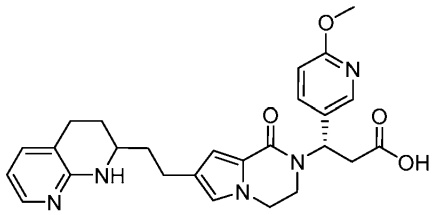
[0467] 실시예 11: 실시예 9 (디오넥스 얼티메이트 3000; 칼럼: 키랄팩 ID 21 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: (50% MeOH, 50% 아세토니트릴) 중 10 mM 아세트산암모늄; 유량 조건: 20 mL/분; 검출기 파장: 220 nm; 주입 세부사항: MeOH 중 40 mg/mL의 600 uL)의 키랄 SFC 분리에 의해 실시예 11을 백색 고체로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였다. 피크 1, 보다 빠르게 용리하는 피크.

[0468] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.53, 8.69 Hz, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.43 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 6.61 (t, J = 6.16 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 2.71-2.99 (m, 4H), 2.61 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.57-1.68 (m, 1H).

[0469] LCMS (ES): m/z 476.4 $[M+H]^+$.

[0470] 실시예 12, 피크 2

[0471] (3S)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



실시예 12, 피크 2

[0472]

[0473] 실시예 12: 실시예 9 (디오넥스 얼티메이트 3000; 칼럼: 키랄팩 ID 21 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: (50% MeOH, 50% 아세토니트릴) 중 10 mM 아세트산암모늄; 유량 조건: 20 mL/분; 검출기 파장: 220 nm; 주입 세부사항: MeOH 중 40 mg/mL의 600 uL)의 키랄 SFC 분리에 의해 실시예 12를 백색 고체로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였다. 피크 2, 보다 느리게 용리하는 피크.

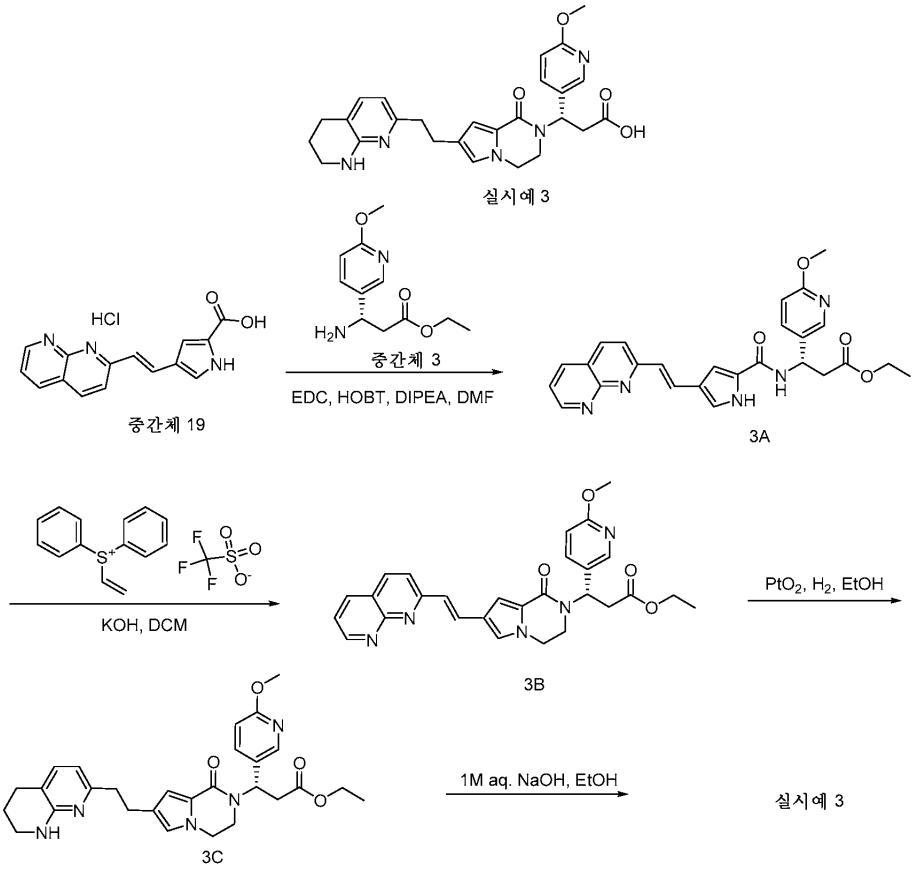
[0474] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.53, 8.69 Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.26 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 4.84 Hz, 2H), 6.58 (br. s., 1H), 6.25 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.56-1.67 (m. 1H).

[0475] LCMS (ES): m/z 476.4 $[M+H]^+$.

[0476] 실시예 3의 대안적 제조.

[0477] 실시예 3

[0478] (S)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0479]

[0480] 3A. 에틸 (S,E)-3-(4-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1H-피롤-2-카르복스아미도)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로파노에이트. 3A를 1A에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0481] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br. s., 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.32 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0482] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.332분;

[0483] LCMS (ES): m/z 472.7 $[M+H]^+$.

[0484] 3B. 에틸 (S,E)-3-(7-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로파노에이트. DCM (35.3 mL) 중 3A (0.250 g, 0.530 mmol)의 0℃ 용액에 KOH (0.074 g, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, DCM (8.83 mL) 중 디페닐술포늄 트리플레이트 (0.231 g, 0.636 mmol)의 용액을 적가하고, 교반을 0℃에서 10분 동안 계속하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (루나-악시아 C18 21.5 x 250 mm 5 μm, 25분 구배, 31분 실행, 15%에서 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H_2O-10 mM NH_4OAc, 용매 A = 10% MeOH-90% H_2O-10 mM NH_4OAc)에 의해 정제하여 3B (0.168 g, 64 %)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0485] ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.98 (dd, J = 4.4, 1.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (ddd, J = 12.9, 7.2, 4.1 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 3.10

(m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0486] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.438분;

[0487] LCMS (ES): m/z 498.4 $[M+H]^+$.

[0488] 3C. 에틸 (S)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트, 2 TFA. EtOH (1.10 mL) 중 3B (30 mg, 0.060 mmol)의 용액에 PtO_2 (2.7 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 H_2 분위기 (1 atm, 풍선) 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 슬러리를 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm, 10분 구배, 12분 실행, 10%에서 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 3C (36.6 mg, 83%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0489] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.33 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.92 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.26 - 1.11 (m. 3H).

[0490] LCMS (ES): m/z 504.2 $[M+H]^+$.

[0491] 실시예 3

[0492] 실시예 3을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0493] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (br. s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.30 - 6.24 (m, 2H), 6.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 3H), 3.07 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H).

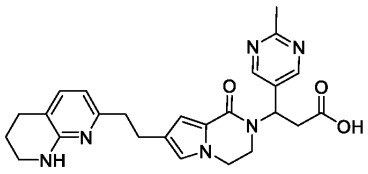
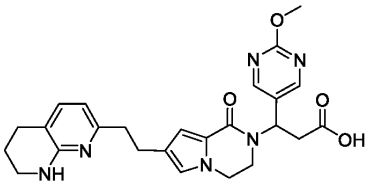
[0494] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.245분;

[0495] LCMS (ES): m/z 476.5 $[M+H]^+$

[0496] 하기 표 중 실시예 (표 3)를 실시예 3의 대안적 제조와 유사한 방식으로 제조하였다.

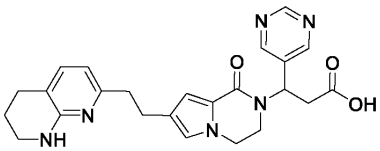
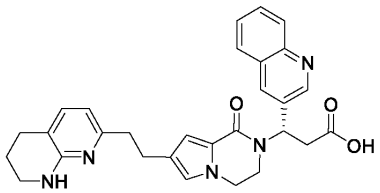
[0497] ^1H NMR을 달리 나타내지 않는 한, 500 MHz, DMSO-d_6에서 측정하였다.

[0498] 표 3

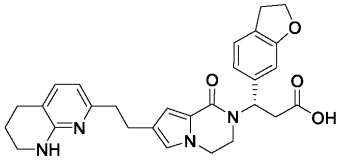
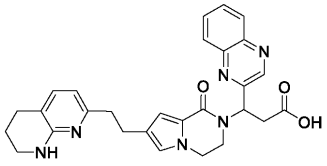
실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
13	 (±)-3-(2-메틸피리미딘-5-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.23 (br. s., 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.61 - 2.57 (m, 5H), 1.79 - 1.67 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 461.2 $[M+H]^+$.
14	 (±)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.24 (br. s., 3H), 3.08 (br. s., 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.76 - 2.64 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H). LCMS (ES): m/z 477.1 $[M+H]^+$.

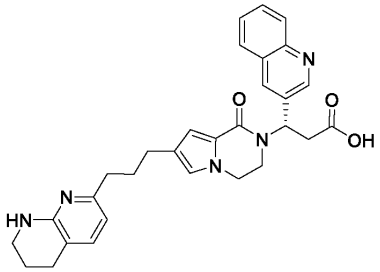
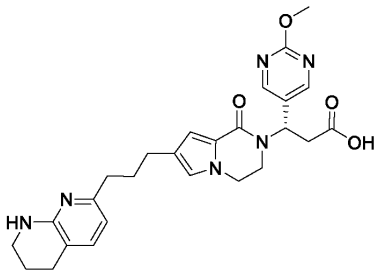
[0499]

[0500]

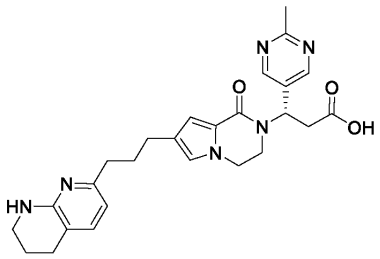
실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
15	 (±)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)-3-(피리미딘-5-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.96 - 5.86 (m, 1H), 4.00 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 2H), 2.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.65 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 5.5 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 447.1 $[M+H]^+$.
16	 (*S*)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)-3-(퀴놀린-3-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 - 6.15 (m, 2H), 3.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.29 - 3.12 (m, 4H), 2.94 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.69 (d, J = 5.2 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 496.2 $[M+H]^+$.

[0501]

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
17	 (*S*)-3-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산, TFA	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.37 (br. s., 1H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 3.01 (dd, *J* = 15.4, 7.9 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 4H), 1.80 (br. s., 2H). LCMS (ES): m/z 487.1[M+H]$^+$.
18	 (±)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)-3-(퀴녹살린-2-일)프로판산, TFA	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (br dd, *J* = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.13 (dd, *J* = 16.2, 7.4 Hz, 1H), 2.92 (br d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.94 (quin, *J* = 5.9 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 497.4 [M+H]$^+$.

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
19	 (*S*)-3-(1-옥소-7-(3-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)-3-(퀴놀린-3-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (br. s., 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.11 (br. s., 1H), 4.03 (br. s., 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 4H). LCMS (ES): m/z 510.5 $[M+H]^+$.
20	 (*S*)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3-(1-옥소-7-(3-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 - 8.56 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.90 (br t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 3H), 3.62 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.13 (br dd, *J* = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.59 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 4H). LCMS (ES): m/z 491.4 $[M+H]^+$.

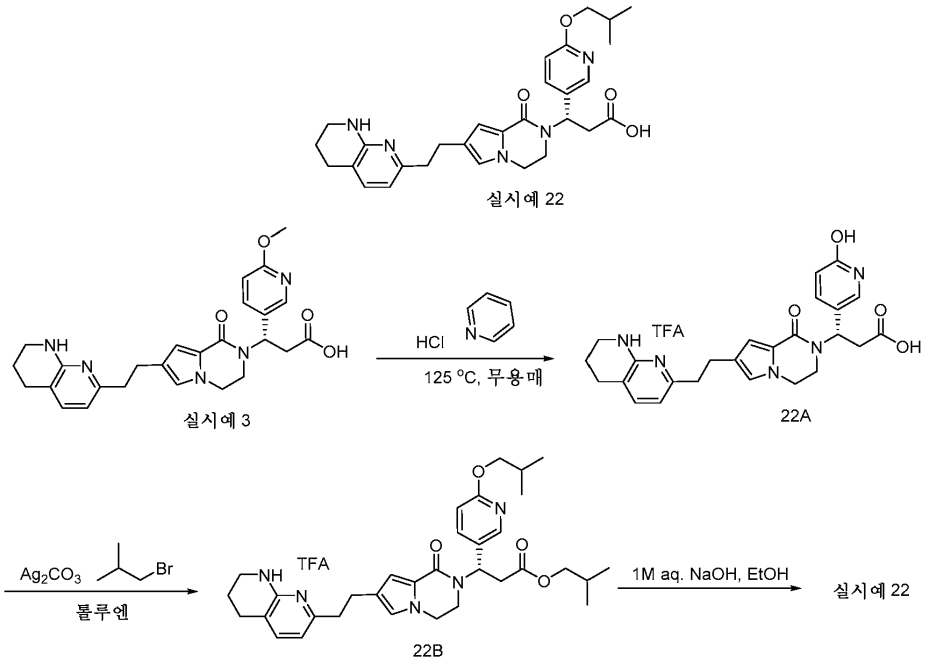
[0502]

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
21	 (*S*)-3-(2-메틸피리미딘-5-일)-3-(1-옥소-7-(3-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 2H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.91 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 5H), 2.41 (br t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (br t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 4H). LCMS (ES): m/z 475.5 [M+H]$^+$.

[0503]

[0504] 실시예 22

[0505] (S)-3-(6-이소부톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0506]

[0507] 22A. (S)-3-(6-히드록시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산, TFA: 실시예 3 (25 mg, 0.053 mmol) 및 피리딘 히드로클로라이드 (75 mg, 0.65 mmol)를 밀봉된 반응 바이알 중에서 125℃에서 7.5분 동안 교반하였다. (순수한 용융물). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm, 10분 구배, 12분 실행, 0%에서 100% 용매 B = 90% ACN-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% ACN-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 22A (23 mg, 63%)를 투명한 고체로서 수득하였다.

[0508] ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.62 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5

Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.41 (dt, J = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 6.2, 5.4 Hz, 2H).

[0509] HPLC 체류 시간 (방법 #2) 0.823분;

[0510] LCMS (ES): m/z 462.3 $[M+H]^+$.

[0511] 22B. 이소부틸 (S)-3-(6-이소부톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트, TFA: 탄산은 (104 mg, 0.377 mmol)을 톨루엔 (0.510 mL) 중 22A (26.0 mg, 0.038 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밀봉된 반응 바이알에서 22시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (엑스브리지 정제용 C18 5u OBD 19 x 100 mm, 10분 구배, 15분 실행, 5%에서 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 22B (2.8 mg, 9.3%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0512] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.87 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 6H).

[0513] HPLC 체류 시간 (방법 #2) 1.633분;

[0514] LCMS (ES): m/z 574.5 $[M+H]^+$.

[0515] 실시예 22

[0516] 실시예 22를 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0517] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.70 (ddd, J = 12.9, 6.9, 4.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

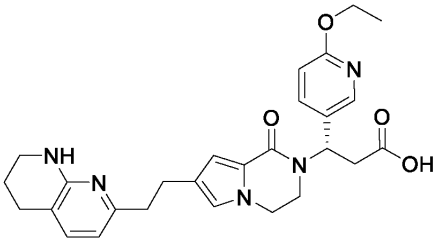
[0518] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.707분;

[0519] LCMS (ES): m/z 518.5 $[M+H]^+$

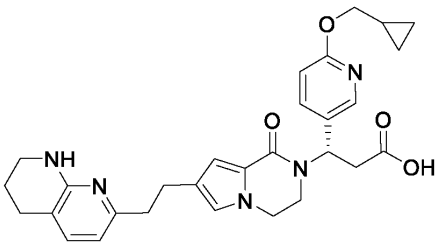
[0520] 하기 표 중 실시예 (표 4)을 실시예 22와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0521] ^1H NMR을 달리 나타내지 않는 한 500 MHz, CD_3OD에서 측정하였다.

[0522] 표 4

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
23	 (*S*)-3-(6-에톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (ES): m/z 490.2 $[M+H]^+$.

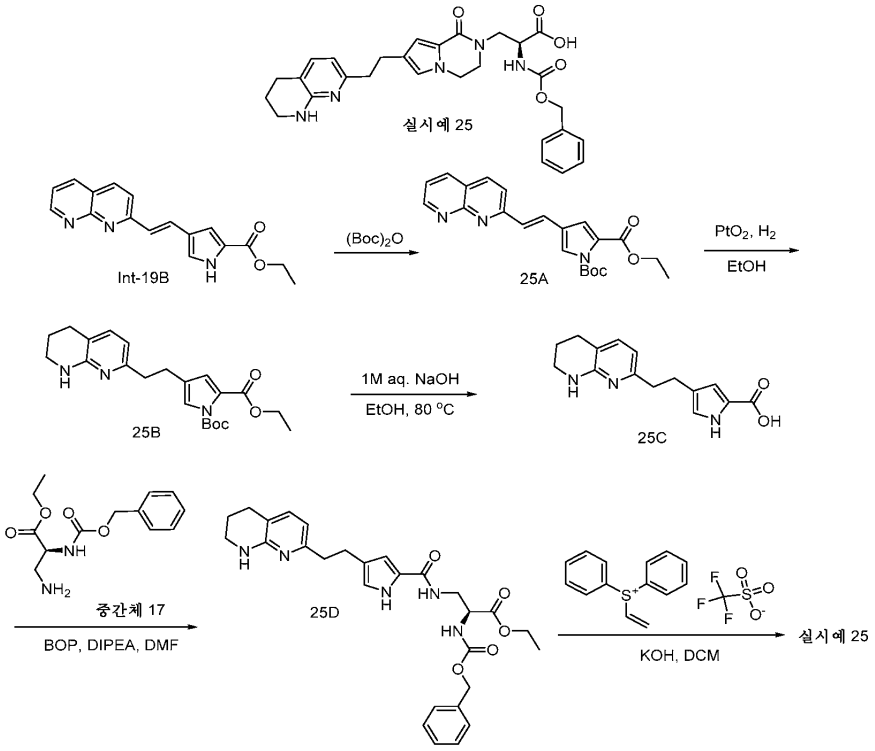
[0523]

실시예 번호	구조 및 명칭	분석 데이터
24	 (*S*)-3-(6-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1*H*)-일)프로판산	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.71 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 1H), 6.65 (br d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 6.34 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.31 - 6.21 (m, 1H), 4.07 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.02 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.56 (m, 4H), 1.99 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 4H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.66 - 0.46 (m, 2H), 0.32 (br d, *J* = 4.7 Hz, 1H. LCMS (ES): m/z 516.2 $[M+H]^+$.

[0524]

[0525] 실시예 25

[0526] (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0527]

[0528] 25A. 1-(tert-부틸) 2-에틸 (E)-4-(2-(1,8-나프티리딘-2-일)비닐)-1H-피롤-1,2-디카르복실레이트: ACN (17.2 mL) 중 Int-19B (2.50 g, 8.52 mmol)의 용액에 DMAP (0.104 g, 0.852 mmol) 및 BOC_2O (2.42 g, 11.1 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:EtOAc, 100:0에서 50:50)에 의해 정제하여 25A (2.40 g, 72%)를 담녹색 고체로서 수득하였다.

[0529] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 7.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0530] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.973분;

[0531] LCMS (ES): m/z 394.2 $[M+H]^+$.

[0532] 25B. 1-(tert-부틸) 2-에틸 4-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-1H-피롤-1,2-디카르복실레이트: EtOH (81 mL) 중 25A (2.40 g, 6.10 mmol)의 용액에 PtO_2 (0.277 g, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 H_2 분위기 (1 atm, 풍선) 하에 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 슬러리를 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:MeOH, 100:0에서 95:5)에 의해 정제하여 25B (1.46 g, 60%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0533] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.92 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.35 (t, J = 7 .2 Hz, 3H).

[0534] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 2.080분;

[0535] LCMS (ES): m/z 400.3 $[M+H]^+$.

[0536] 25C. 4-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-1H-피롤-2-카르복실산, HCl: 물 (2.78 mL) 중

NaOH (1.50 g, 37.5 mmol)의 용액을 EtOH (52.8 mL) 중 25B (5.00 g, 12.5 mmol)의 실온 용액에 적가하였다. 반응물을 80℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, EtOH을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 1M 수성 HCl을 사용하여 pH ~6으로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 이 물질을 디옥산 중 4M HCl (2 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 25C (2.03 g, 53%)를 HCl 염으로서 오렌지색 고체로서 수득하였다. 여과물을 진공 하에 농축시킨 다음, 역상 이스코 크로마토그래피 (50g 칼럼 - HPC 18 Aq 실리카 겔 카트리지, 24분 실행)에 의해 정제하고, 10% ACN/H_2O/TFA (5%/95%/0.05%)에서 100% ACN/H_2O/TFA (95%.5%/0.05%)의 구배로 용리시켜 25C (0.679 g, 14%)를 TFA 염으로서 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0537] ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 2H), 6.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.74 (s, 4H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H).

[0538] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 0.930분;

[0539] LCMS (ES): m/z 272.1 $[M+H]^+$.

[0540] 25D. 에틸 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(4-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-1H-피롤-2-카르복스아미도)프로파노에이트, TFA: DMF (4.65 mL) 중 25C (HCl 염) (0.750 g, 2.44 mmol) 및 중간체 17 (0.738 g, 2.44 mmol)의 용액에 BOP (1.62 g, 3.66 mmol) 및 DIPEA (2.13 mL, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:MeOH, 100:0에서 90:10)에 의해 정제하여 25D (1.1 g, 87%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0541] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (br. s., 1H), 7.97 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.35 (br. s., 1H), 6.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.25 (br. s., 2H), 2.69 (s, 4H), 2.62 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0542] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.815분;

[0543] LCMS (ES): m/z 520.3 $[M+H]^+$.

[0544] 실시예 25. DCM (4.50 mL) 중 25D (50 mg, 0.067 mmol)의 0℃ 용액에 KOH (16.9 mg, 0.301 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. DCM (1.12 mL) 중 디페닐비닐술포늄 트리플레이트 (29.1 mg, 0.080 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 빙조를 제거하고, 교반을 실온에서 3.5시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm, 10분 구배, 12분 실행, 5%에서 100% 용매 B = 90% ACN-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% ACN-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 실시예 25 (17.3 mg, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다.

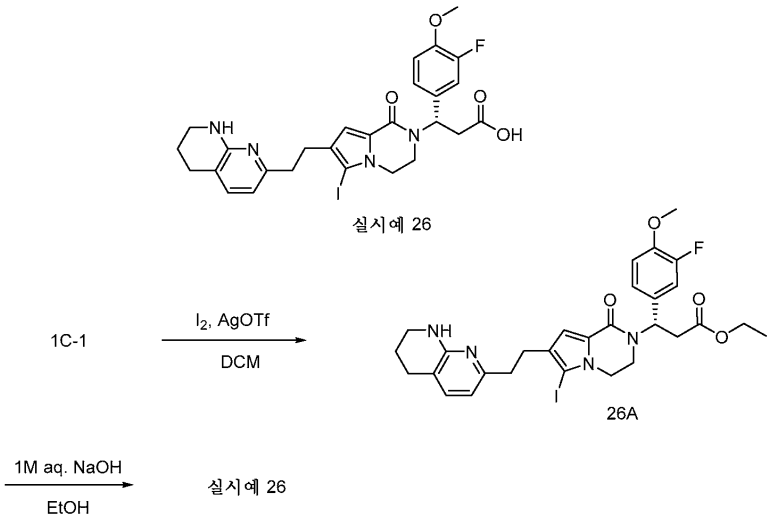
[0545] ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 13.9, 9.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.94 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.93 (quin, J = 5.9 Hz, 2H).

[0546] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.467분;

[0547] LCMS (ES): m/z 518.4 $[M+H]^+$.

[0548] 실시예 26

[0549] (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(6-아이오도-1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0550]

[0551] 26A. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(6-아이오도-1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: I2 (0.024 g, 0.096 mmol)를 DCM (1.0 mL) 중 1C-1 (0.050 g, 0.096 mmol) 및 은 트리플루오로아세테이트 (0.021 g, 0.096 mmol)의 5℃ 용액에 조금씩 첨가하였다. 5℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 교반을 1시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 5% $Na_2S_2O_3$ (2x)에 이어서 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 41-77% B, 이어서 100% B에서 8-분 유지; 유량: 20 mL/분)로 정제하여 26A (23 mg, 35%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0552] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 - 7.04 (m, 3H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.27 (ddd, J = 12.5, 7.7, 4.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.90 (dt, J = 11.7, 6.0 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0553] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.620분;

[0554] LCMS (ES): m/z 647.1 $[M+H]^+$.

[0555] 실시예 26

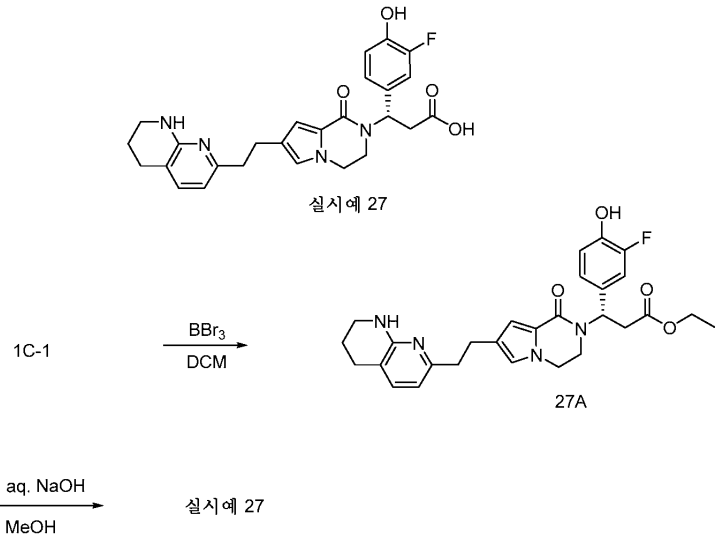
[0556] 실시예 26을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0557] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.05 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 1.81 (br. s., 2H).

[0558] LCMS (ES): m/z 619.3 $[M+H]^+$.

[0559] 실시예 27

[0560] (S)-3-(3-플루오로-4-히드록시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0561]

[0562] 27A. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-히드록시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)에틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 트리브로모보란 (헥산 중 1.0 M) (0.958 mL, 0.958 mmol)을 DCM (0.915 mL) 중 1C-1 (0.050 g, 0.096 mmol)의 0℃ 용액에 적가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 EtOH로 천천히 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$으로 조심스럽게 세척하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm, 10분 구배, 12분 실행, 10%에서 100% 용매 B = 90% ACN-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% ACN-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 27A (22.1 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0563] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 4.11 (qd, J = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.25 (ddd, J = 12.4, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 4H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0564] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.062분;

[0565] LCMS (ES): m/z 507.1 $[M+H]^+$.

[0566] 실시예 27. 실시예 27을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

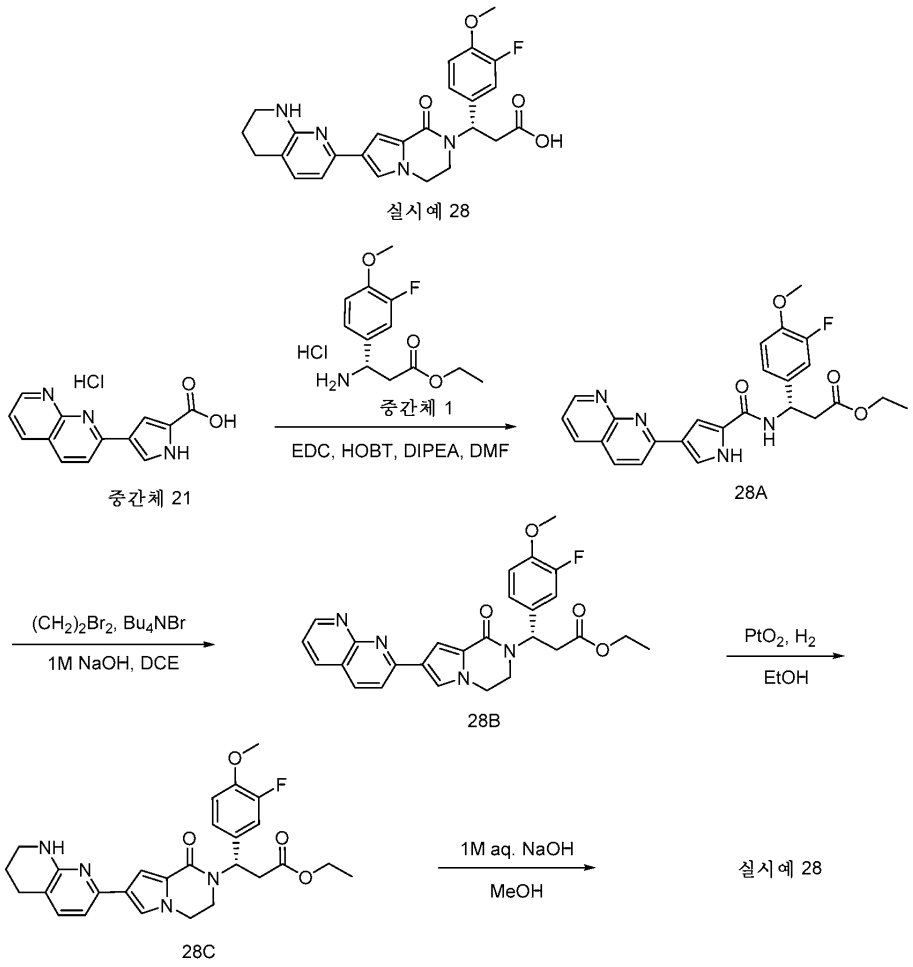
[0567] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 - 11.76 (m, 1H), 10.09 - 9.61 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 2H), 3.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.13 (ddd, J = 13.0, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.72 - 2.56 (m, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 2H).

[0568] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.188분;

[0569] LCMS (ES): m/z 479.2 $[M+H]^+$.

[0570] 실시예 28

[0571] (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0572]

[0573] 28A. 에틸 (S)-3-(4-(1,8-나프티리딘-2-일)-1H-피롤-2-카르복스아미도)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: 28A를 1A에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0574] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (br. s., 1H), 8.99 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.42 - 8.29 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 12.7, 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 6.99 (m, 3H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0575] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.395분;

[0576] LCMS (ES): m/z 463.1 $[M+H]^+$.

[0577] 28B. 에틸 (S)-3-(7-(1,8-나프티리딘-2-일)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: 28B를 1B에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0578] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 3H).

[0579] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.438분;

[0580] LCMS (ES): m/z 489.1 $[M+H]^+$.

[0581] 28C. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: EtOH (3.90 mL) 중 28B (70.4 mg, 0.144 mmol)의 용액에

PtO_2 (6.56 mg, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 H_2 분위기 (1 atm, 풍선) 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 슬러리를 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 28C (63 mg, 88%)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0582] LCMS (ES): m/z 493.2 $[M+H]^+$.

[0583] 실시예 28

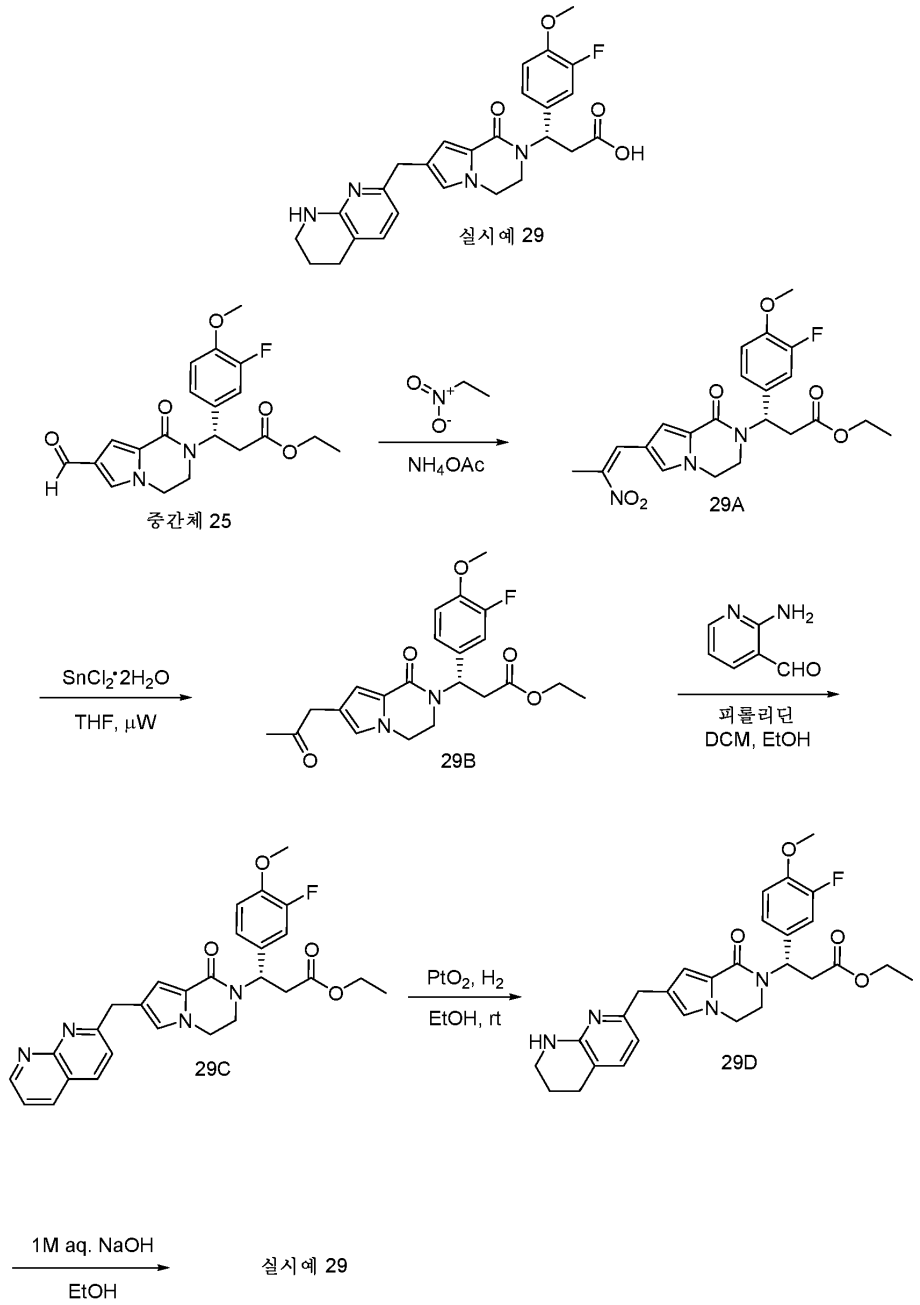
[0584] 실시예 28을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0585] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 - 11.59 (m, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 - 3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 3.08 (dd, J = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 15.4, 8.3 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H).

[0586] LCMS (ES): m/z 465.1 $[M+H]^+$.

[0587] 실시예 29

[0588] (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-((5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)메틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0589]

[0590] 29A. 에틸 (S,Z)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(7-(2-니트로프로프-1-엔-1-일)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 니트로에탄 (1.11 mL, 15.5 mmol) 중 중간체 25 (0.215 g, 0.554 mmol) 및 NH_4OAc (0.043 g, 0.554 mmol)의 용액을 110℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc, 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 29A (0.204 g, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0591] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.36 - 6.25 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 4.03 (ddd, J = 12.2, 7.4, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.33 (ddd, J = 12.4, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.07 - 2.90 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0592] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 2.482분;

[0593] LCMS (ES): m/z 446.3 $[M+H]^+$.

[0594] 29B. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(2-옥소프로필)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: THF (2.05 mL) 중 29A (0.204 g, 0.458 mmol) 및 염화주석 (II) 2수화물 (1.03 g, 4.58 mmol)의 혼합물을 μW 조사 하에 100℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 DCM의 1:1 혼합물 (25 mL)로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 조심스럽게 포화 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc, 100:0에서 25:75)에 의해 정제하여 29B (97 mg, 51%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0595] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.60 - 3.48 (m, 3H), 3.27 (ddd, J = 12.2, 7.5, 4.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0596] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.958분;

[0597] LCMS (ES): m/z 417.3 $[M+H]^+$.

[0598] 29C. 에틸 (S)-3-(7-((1,8-나프티리딘-2-일)메틸)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: 29C를 Int-22D에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0599] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.618분;

[0600] LCMS (ES): m/z 503.4 $[M+H]^+$.

[0601] 29D. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-((5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)메틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 29D를 28C에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0602] LCMS (ES): m/z 507.3 $[M+H]^+$.

[0603] 실시예 29: 실시예 29를 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

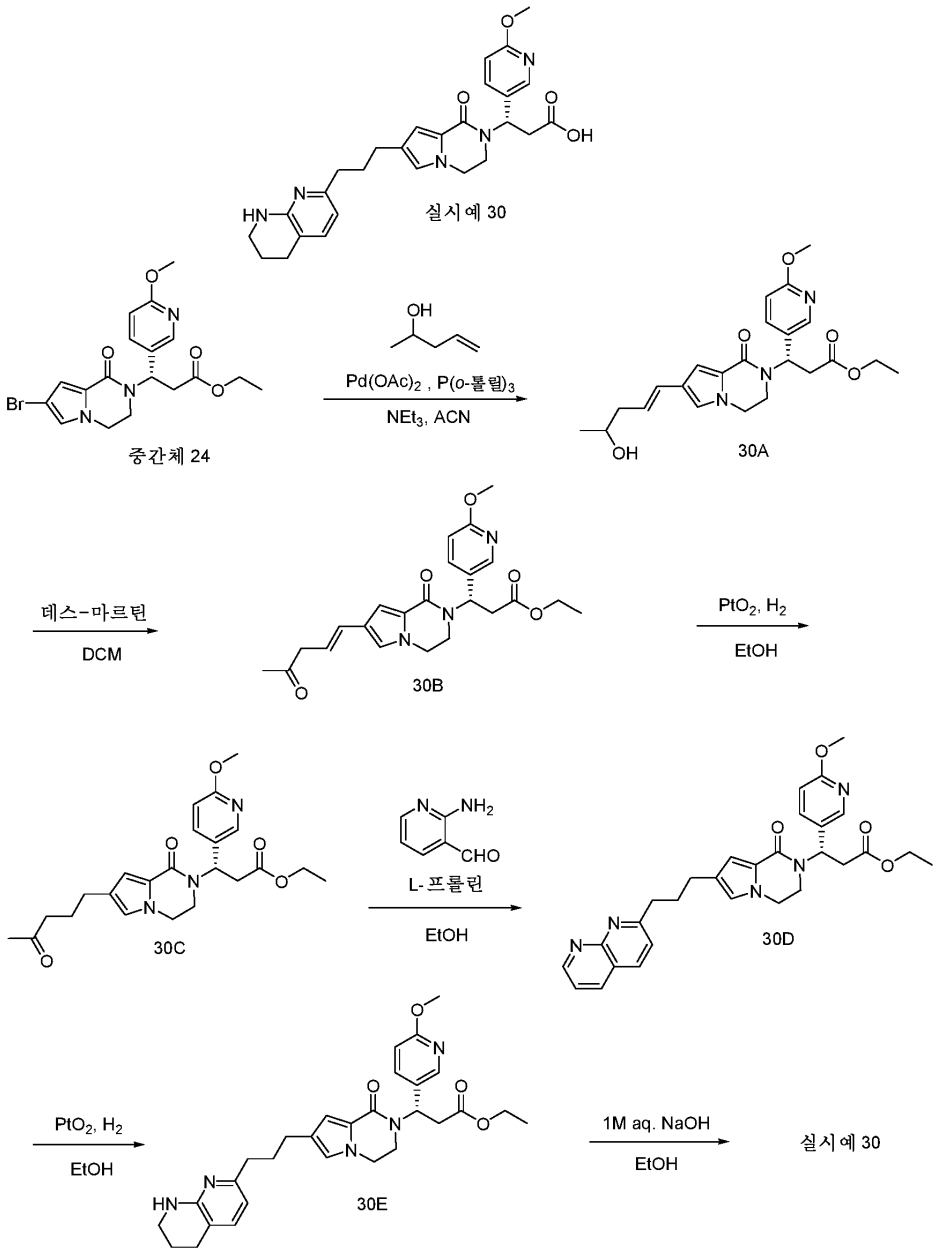
[0604] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (td, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 3H), 3.40 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.87 (quin, J = 5.9, Hz, 2H).

[0605] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.383분;

[0606] LCMS (ES): m/z 479.2 $[M+H]^+$.

[0607] 실시예 30

[0608] (S)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(3-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0609]

[0610] 30A. 에틸 (3S)-3-(7-((E)-4-히드록시펜트-1-엔-1-일)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로파노에이트: 30A를 Int-1A에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0611] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J =1.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.23 (m, 2H), 5.95 (dd, J = 15.4, 8.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 5H), 3.61 (ddd, J = 12.3, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 6H).

[0612] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.587분;

[0613] LCMS (ES): m/z 428.3 $[M+H]^+$.

[0614] 30B. 에틸 (S,E)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(4-옥소펜트-1-엔-1-일)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 데스-마르틴 퍼아이오디난 (0.089 g, 0.211 mmol)을 DCM (1.64 mL) 중 30A (0.075 g, 0.175 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 디에틸 에테르로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피

(실리카 겔, DCM:EtOAc, 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 30B (41.1 mg, 55%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0615] LCMS (ES): m/z 426.3 $[M+H]^+$.

[0616] 30C. 에틸 (S)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(4-옥소펜틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 30C를 28C에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0617] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (td, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 4H), 3.58 (ddd, J = 12.3, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.29 (ddd, J = 12.3, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.45 (td, J = 7.3, 3.6 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0618] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.717분;

[0619] LCMS (ES): m/z 428.3 $[M+H]^+$.

[0620] 30D. 에틸 (S)-3-(7-(3-(1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)프로파노에이트: 30D를 Int-19E에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0621] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.98 (td, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.27 (ddd, J = 12.4, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 4H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 - 1.26 (m, 3H).

[0622] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.342분;

[0623] LCMS (ES): m/z 514.4 $[M+H]^+$.

[0624] 30E. 에틸 (S)-3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(1-옥소-7-(3-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)프로필)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 30E를 28C에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0625] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.21 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.58 (ddd, J = 12.3, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.29 (ddd, J = 12.3, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 2.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0626] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.612분;

[0627] LCMS (ES): m/z 518.4 $[M+H]^+$.

[0628] 실시예 30: 실시예 30을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

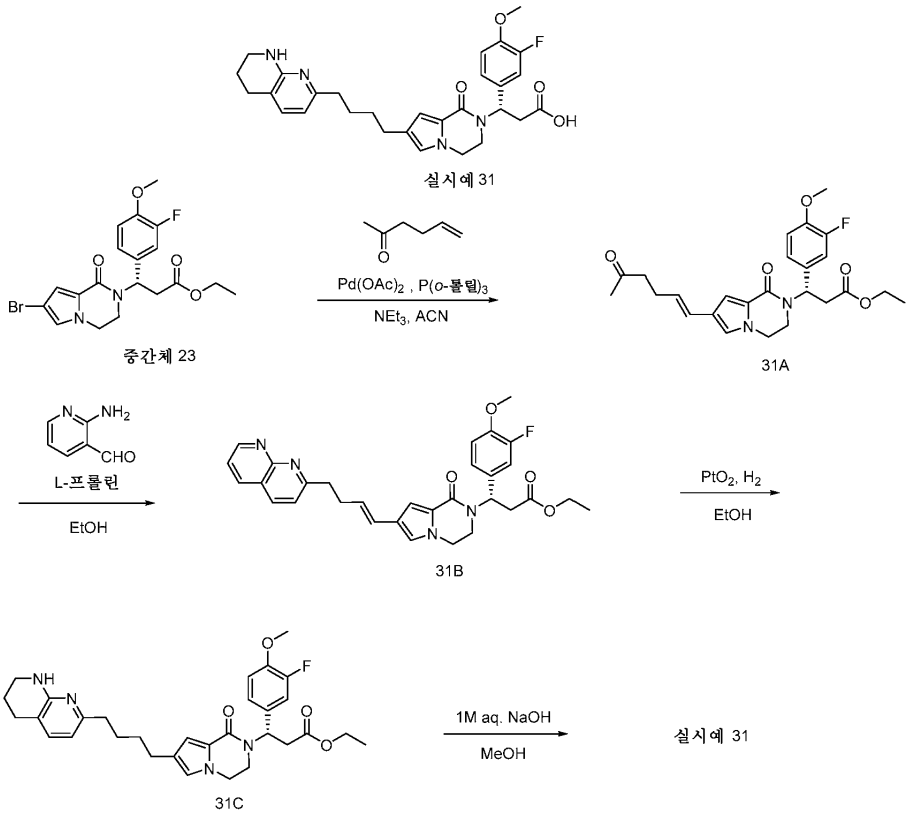
[0629] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 14.57 (br. s., 1H), 9.47 (br. s., 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.49 (br. s., 2H), 3.29 (ddd, J = 12.3, 7.8, 4.1 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H).

[0630] HPLC 체류 시간 (방법 #2): 1.290분;

[0631] LCMS (ES): m/z 490.1 $[M+H]^+$.

[0632] 실시예 31

[0633] (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산



[0634]

[0635] 31A. 에틸 (S,E)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(5-옥소헥스-1-엔-1-일)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 31A를 Int-1A에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0636] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 3.068분;

[0637] LCMS (ES): m/z 457.2 $[M+H]^+$.

[0638] 31B. 에틸 (S,E)-3-(7-(4-(1,8-나프티리딘-2-일)부트-1-엔-1-일)-1-옥소-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)프로파노에이트: EtOH (0.194 mL) 중 31A (17.7 mg, 0.039 mmol), 2-아미노니코틴알데히드 (6.16 mg, 0.050 mmol) 및 L-프롤린 (4.46 mg, 0.039 mmol)의 용액을 환류 하에 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm, 10분 구배, 12분 실행, 0%에서 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA, 용매 A = 10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA)에 의해 정제하여 31B의 TFA 염 21.2 mg을 수득하였다. 이 물질을 MeOH (0.250 mL) 중에 용해시키고, 100 mg 디아니온 WA21J 수지를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 수지를 여과에 의해 제거하고, MeOH로 잘 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 31B (15.0 mg, 71%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0639] LCMS (ES): m/z 543.3 $[M+H]^+$.

[0640] 31C. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: 31C를 28C에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0641] HPLC 체류 시간 (방법 #1): 2.660분;

[0642] LCMS (ES): m/z 549.3 $[M+H]^+$.

[0643] 실시예 31

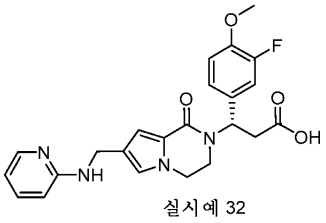
[0644] 실시예 31을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0645] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 - 7.06 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 2H), 3.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.72 (br. s., 2H), 1.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 2H).

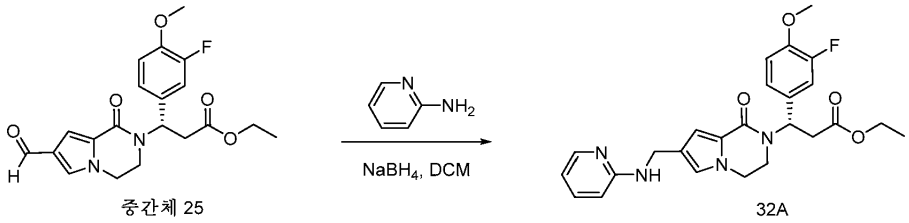
[0646] LCMS (ES): m/z 521.5 $[M+H]^+$.

[0647] 실시예 32

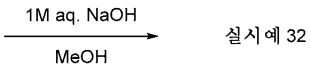
[0648] (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로판산, TFA



실시예 32



중간체 25 32A



실시예 32

[0649]

[0650] 32A. 에틸 (S)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소-7-((피리딘-2-일아미노)메틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)프로파노에이트: DCM (0.257 mL) 중 중간체 25 (10 mg, 0.026 mmol), 피리딘-2-아민 (2.42 mg, 0.026 mmol) 및 $NaBH_4$ (1.95 mg, 0.051 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 32A (11.2 mg, 93%)를 조 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0651] LCMS (ES): m/z 467.1 $[M+H]^+$.

[0652] 실시예 32

[0653] 실시예 32를 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0654] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 4H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.79 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.02 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.17 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.10 -

3.01 (m, 1H), 2.91 (br dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H).

[0655] LCMS (ES): m/z 439.4 $[M+H]^+$.

[0656] 본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 제공되고 그에 제한되지 않는 것으로 의도되는 상기 예시적인 실시양태의 기재에 따라 명백해질 것이다. 본 발명은 그의 취지 또는 본질적 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 추가로, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.