



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0140849
(43) 공개일자 2020년12월16일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7031434</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년04월08일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년10월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/081785</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/196803
국제공개일자 2019년10월17일</p> <p>(30) 우선권주장
PCT/CN2018/082140 2018년04월08일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
베이진 엘티디
케이맨 제도, 케이맨 제도, 그랜드 케이맨 케이와
이1-1108, 카마나 베이, 솔라리스 애비뉴 94, 무
런트 오자네스 코포레이티드 서비스즈 (케이맨)
리미티드 내</p> <p>(72) 발명자
장, 구오리양
중국, 베이징 102206, 창펑, 종관춘 라이프 사이
언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
조우, 창유
미국 뉴저지 08540 프리스톤 4 카셀베리 웨이</p> <p>(74) 대리인
이처영, 장제환</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 A2A 수용체 길항제로서의 피라졸로트리아졸로피리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 A2A 수용체 길항제로서 유용한 피라졸로트리아졸로피리미딘 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다. 또한 피라졸로트리아졸로피리미딘 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 A2A 수용체 길항제로서 사용하여 암을 치료하는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

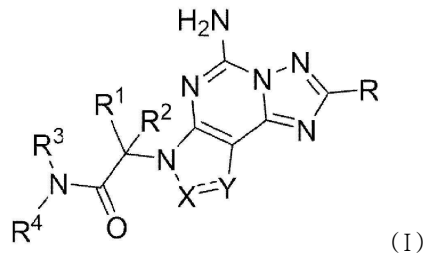
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



여기서,

X는 N 또는 C(=O) 또는 CR^a이고;

Y는 CH 또는 NR^a이며;

===== 는 단일 또는 이중결합이고;

R^a는 독립적으로 수소, -C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₈ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

R은 아릴기 또는 -N= 또는 =N-, -NH-, -O-, -S-, -SO-또는 -SO₂-로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴기이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴기는 하나 이상의 치환기 R¹⁵로 임의로 치환되고;

동일하거나 상이할 수 있는 R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 치환기 R¹⁵로 임의로 치환되며, 단 R¹ 및 R²가 둘 다 수소가 아니며; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 -N= 또는 =N-, -NH-, -O-, -S-, -SO-또는 -SO₂-로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 12원 포화, 부분 또는 완전 불포화 고리를 형성하고, 상기 고리는 하나 이상의 치환기 R¹⁵로 임의로 치환되며;

R³은 수소이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 각각은 독립적으로 그리고 임의로 1개 또는 2개의 치환기 R⁵로 치환되고; 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리 상의 2개의 인접한 치환기 R⁵가 이들이 부착된 원자와 함께 융합 고리를 형성하며;

R⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 할로C₁₋₆ 알킬, 할로C₂₋₆ 알케닐, 할로C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -CN, -NO₂, 옥소, -OR^b, -SO₂R^b, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -C(=NR^b)NR^cR^d, -NR^bR^c, -NR^bCOR^c, -NR^bCONR^cR^d, -NR^bCO₂R^c, -NR^bSONR^cR^d, -NR^bSO₂NR^cR^d, 또는 -NR^bSO₂R^c이

고, 여기서 상기 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, 할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{2-6} 알케닐, 할로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 하나 또는 두개의 치환기 R^6 로 독립적이고 임의로 치환되며;

R^6 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, 할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{2-6} 알케닐, 할로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-CN$, $-NO_2$, 옥소(oxo), 또는 $-OR^e$ 이고, 여기서 R^6 으로서, 각각의 상기 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, 할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{2-6} 알케닐, 할로 C_{2-6} 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 1개 또는 2개의 치환기 R^7 로 독립적이고 임의로 치환되며;

R^7 은 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-CN$, $-NO_2$, 옥소, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-6}$ 알콕시- C_{1-6} 알콕시 또는 하이드록실이고;

동일하거나 상이할 수 있는 R^b , R^c , R^d , R^e 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 치환기 R^{15} 로 임의로 치환되고; 및

R^{15} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, 할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{2-6} 알케닐, 할로 C_{2-6} 알키닐, $-C_{1-6}$ 알콕시, C_{3-8} 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 N이고 Y는 CR^a 이며, 따라서 X 및 Y는 $-N=CR^{a-}$ 모이어티를 형성하고, 여기서 R^a 는 화학식 (I)에서와 같이 정의되며; 바람직하게는 R^a 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고; 더 바람직하게는 R^a 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, X는 $C(=O)$ 이고 Y는 NR^a 이며, 여기서 R^a 는 화학식 (I)에서와 같이 정의되고; 바람직하게는 각각의 R^a 는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X는 CR^a 이고 Y는 CR^a 이며, 따라서 X 및 Y는 $-CR^a=CR^{a-}$ 모이어티를 형성하고, 여기서 R^a 는 화학식 (I)에서와 같이 정의되고; 바람직하게는 R^a 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고; 더 바람직하게는 R^a 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R이 $-N=$ 또는 $=N-$, $-NH$, $-O-$ 또는 $-S-$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 함

유하는 C-연결된 5 또는 6-원 헤테로아릴기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R이 푸라닐(furanyl), 피라지닐(pyrazinyl) 또는 티아졸릴(thiazolyl)이고; 바람직하게는 푸란-2-일, 3-메틸피라진-2-일 또는 티아졸-2-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R¹이 수소이고 R²가 페닐이며; 또는 R¹은 수소이고 R²는 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 프로필 또는 부트-2-일)이며; 또는 R¹은 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸)이고 R²는 페닐이며; 또는 R¹은 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸)이고 R²는 피리디닐이며; 또는 R¹은 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸)이고 R²는 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 치환된 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 페닐기, 예를 들어 벤질로 치환된 C₁₋₄ 알킬)이며, 또는 R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 0개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 12원 포화 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R⁴는 1개 또는 2개의 치환기 R⁵로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₃ 알킬)이고, 여기서 각각의 R⁵는 화학식 (I)에 정의된 바와 같이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, -OR^b 또는 NR^bR^c로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R⁴는 R⁵로서 아릴기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₃ 알킬)이고, 상기 아릴기는 할로젠, -C₁₋₆ 알킬, 할로C₁₋₆ 알킬 또는 -OR^e로 임의로 치환되고, 여기서 R^e는 할로젠으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며, 추가의 바람직한 실시예에서, 상기 아릴기는 페닐 또는 치환된 페닐(예를 들어, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 페닐기가 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로C₁₋₆ 알킬, 할로C₁₋₆ 알콕시, F, Cl 또는 Br로 임의로 치환되고, 보다 바람직하게는, 페닐기는 메톡시, 플루오로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸 또는 메틸로 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서, R⁴가 페닐메틸, 2-메톡시페닐메틸, 3-메톡시페닐메틸, 4-메톡시페닐메틸, 2-플루오로페닐메틸, 2-(트리플루오로메톡시)페닐메틸, 4-(트리플루오로메톡시)페닐메틸, 1-페닐에틸, (S)-1-페닐에틸, (R)-1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-(트리플루오로메틸)페닐메틸, 4-(트리플루오로메틸)페닐메틸, 3-메틸페닐메틸, 4-메틸페닐메틸, 4-플루오로페닐메틸 또는 (벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R^4 가 R^5 로서 헤테로사이클릴기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 상기 헤테로사이클릴기는 아릴 및 $-OR^6$ 로 임의로 치환되며, 여기서 상기 아릴은 R^7 로 임의로 치환되고, R^6 및 R^7 은 화학식 (I)로 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴기는 모노사이클릭, 바이사이클릭 중 하나로 3원 내지 12원 헤테로사이클릴, 바람직하게는 $-N=$ 또는 $=N-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴 고리가 옥세타닐(oxetanyl), 피페라지닐(piperaziny), 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 피라닐(pyranly) 또는 모르폴리노(morpholino)이고, 이들 각각은 하이드록실로 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제12항에 있어서, R^4 가 (3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸, 옥세탄-3-일메틸, 2-(4-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸, 2-(피페라진-1-일)에틸, (4-메틸피페라진-1-일)에틸, (테트라하이드로푸란-2-일)메틸, ((S)-테트라하이드로푸란-3-일)메틸, ((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸, ((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸, ((R)-테트라하이드로푸란-3-일)메틸, 2-(테트라하이드로푸란-3-일)에틸, (테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸, 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, (4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, 또는 2-모폴리노에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, R^4 가 R^5 로서 C_{3-8} 사이클로알킬기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 상기 C_{3-8} 사이클로알킬기는 하이드록실로 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 C_{3-8} 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이고; 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로헥실인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서, R^4 가 (1-하이드록시사이클로프로필)메틸, (1-하이드록시사이클로부틸)메틸 또는 (1-하이드록시사이클로헥실)메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^4 는 R^5 로서 헤테로아릴기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 상기 헤테로아릴기는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 $-OR_e$ 로 임의로 치환되며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬은 하이드록시로 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 헤테로아릴기는 하이드록시사이클로부틸, 메틸, 메톡시 또는 할로젠으로 임의로 치환된 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일을 포함하는 피리디닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, R^4 가 피리딘-2-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 피리딘-3-일메틸, (6-(1-하이드록시사이클로부틸)피리딘-2-일)메틸, (6-메틸피리딘-2-일)메틸, (5-메틸피리딘-2-일)메틸, (4-메틸피리딘-2-일)메틸, (3-메틸피리딘-2-일)메틸, (6-메톡시피리딘-2-일)메틸, (5-메톡시피리딘-2-일)메틸, (4-메톡시피리딘-2-일)메틸, (3-메톡시피리딘-2-일)메틸, (6-플루오로피리딘-2-일)메틸, (5-플루오로피리딘-2-일)메틸, (4-플루오로피리딘-2-일)메틸 또는 (3-플루오로피리딘-2-일)메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, R^4 가 R^5 로서 $-OR^b$ 또는 $-NR^bR^c$ 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 여기서 R^b 및 R^c 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^4 가 2-메톡시에틸, 2-(디메틸아미노)에틸, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 2-하이드록시프로필, (R)-2-하이드록시프로필, 또는 2-하이드록시에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, R^4 가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 하이드록실로 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬이고, 상기 C_{3-8} 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택되며; 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R^4 가 4-치환된 사이클로헥실이고, 위치 4의 치환기 및 위치 1에 부착된아미노기가 (시스) 또는 (트랜스) 배열, 바람직하게는 (시스) 배열인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제24항에 있어서, R^4 가 3-치환된사이클로부틸이고, 위치 3의 치환체 및 위치 1에 부착된아미노 그룹이 (시스) 또는 (트랜스) 배열, 바람직하게는 (시스) 배열인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제24항에 있어서, R^4 가 2-하이드록시사이클로헥실, 3-하이드록시사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실, 5-하이드록시사이클로헥실, 사이클로헥실, 4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (trans)-4-하이드록시사이클로헥실, (cis)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (cis)-4-하이드록시사이클로헥실, (1S,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실, (1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실, (1S,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실, (1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실, (trans)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, 3-하이드록시사이클로헥실, (1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실, (1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실, (1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실, (1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실, 4-옥소사이클로헥실, 아세틸옥시사이클로헥실, 사이클로펜틸, 2-하이드록시사이클로펜틸, 3-하이드록시사이클로펜틸, (1S,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸, (1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸, (1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸, (1R,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸, (1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸, (1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸, (1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸, (trans)-3-하이드록시사이클로부틸, (cis)-3-하이드록시사이클로부틸, (cis)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸, 1-(하이드록시메틸)사이클로프로필, 사이클로프로필, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일 또는 2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, R^4 가페닐기인 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, R^4 가 피리디닐인 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R^4 가 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 또는 피리딘-2-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, R^4 가 피라닐(pyranlyl), 피페리디닐(piperidinyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 테트라하이드로푸라닐, 크로만-4-일(chroman-4-yl) 또는 디하이드로벤조푸란-3-일로부터 선택된 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 화학식 (I)로 정의된 바와 같이 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴은 아릴, 옥소 또는 하이드록시로 임의로 치환되고, 여기서 아릴이 $-C_{1-6}$ 알콕시- C_{1-6} 알콕시로 추가로 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, R⁴가 테트라하이드로-2H-피란-4-일, (S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일, (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, (R)-크로만-4-일, (S)-크로만-4-일, 2,3-디하이드로벤조푸란-3-일, 1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페리딘-4-일, (R)-피페리딘-3-일(E652), (S)-피페리딘-3-일, 4-하이드록시피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, (S)-5-옥소피롤리딘-3-일, (S)-2-옥소피롤리딘-3-일, (R)-2-옥소피롤리딘-3-일, 4-옥소사이클로헥산-1-일, (3S,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일, (3S,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일, (3S,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일, 또는 (3R,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, 실시예 1, 1A, 1B, 2, 3, 4, 4A, 4B, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 17A, 17B, 18, 18A, 18B, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 31A, 31B, 32, 33, 33A, 33B, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 48A, 48B, 49, 50, 51, 52, 52B, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 58A, 58B, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 66B, 67, 68, 69, 69A, 69B, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 76A, 76B, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 82A, 82B, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 92A, 92B, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 102B, 103, 104, 104B, 105, 105B, 106, 106B, 107, 107B, 108, 108B, 109, 109B, 110, 110B, 111, 111B, 112, 112B, 113B, 114, 114B, 115, 115B, 116, 117, 117B, 118, 118B, 119, 119B, 123, 128, 128B, 130, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141B, 142B, 143B, 144B, 145B, 146B-1, 146B-2, 147, 147B, 148B, 149B, 150B 또는 151B인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35

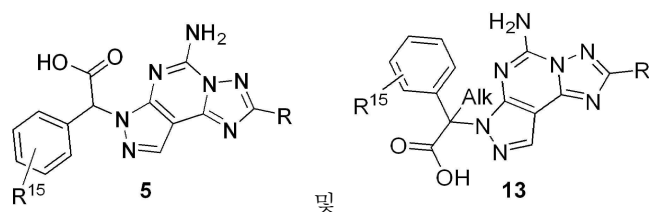
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 입체 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 입체 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료방법.

청구항 37

화학식 5 및 13의 화합물:



여기서, R 및 R¹⁵는 화학식 (I)로 정의된 바와 같다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2018년 4월 8일에 출원된 국제 특허 출원번호 PCT/CN2018/082140의 이점을 주장하고, 그 개시 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0002] 본원에는 A2A 수용체 길항제로서 유용한 피라졸로트리아졸로피리미딘 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 이를 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다. 또한, 피라졸로트리아졸로피리미딘 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 A2A 수용체 길항제로서 사용하여 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

배경 기술

[0003] 세포의 아데노신은 여러 생리적 활동의 핵심 내인성 조절제이다. 그것은 4개의 아데노신 수용체, A1, A2A, A2B 및 A3와 상호 작용하여 조절 기능을 발휘한다. 4개의 수용체는 모두 G-단백질-결합 수용체 수퍼패밀리에 속하지만 다른 리간드 친화성, 조직 분포 및 이펙터 반응(effector responses)을 가지고 있다. 다른 G 단백질과 결합함으로써, 이들은 다운스트림 아데닐릴 사이클라제 활성(downstream adenylyl cyclase activity)을 자극(A2A 및 A2B)하거나 억제(A1 및 A3)할 수 있으며, 포스포리파제 C (PLC), Ca^{2+} 및 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MAPKs)와 같은 다른 경로를 조절하는 데에도 관여한다.

[0004] 면역 체계는 미생물의 침입으로부터 숙주를 방어하는 데에 책임이 있을 뿐만 아니라 항-종양 면역 메커니즘이 존재하는 유기체에서 변경된 숙주 성분을 제거할 수도 있다. 면역 체계 자체나 종양 세포에 의해 면역 감시 기능이 약화될 경우 종양의 발생과 진행에 유리한 조건이 제공된다. 아데노신-A2A 수용체 신호 전달은 면역-내성 종양 미세환경의 생성에 참여하는 새로운 대사 면역 체크포인트 경로로 등장한다. 종양 조직의 저산소증은 더 높은 농도의 아데노신(생리학적 수준에서 ~10 μ M 대 ~20 nM)의 축적을 유도한다는 것이 입증되었다. 저산소증-매개 아데노신 생산은 비-조혈 및 조혈 세포 서브세트 모두에서 CD39 및 CD73 엑토뉴클레오타제(ectonucleotidase)의 상향 조절에 의해 야기되었으며, 이는 순차적으로 세포의 ATP에서 아데노신으로의 전환을 촉매하였다.

[0005] A2A (고친화도) 및 A2B (저친화도) 수용체 (면역 세포 서브세트의 주요 아데노신 수용체)를 통한 아데노신 신호 전달은 면역계의 공격으로부터 암 조직을 보호하는 데 중요한 역할을 한다. T 이펙터 세포에서 활성화된 A2A 수용체는 세포내 cAMP를 증가시키고, 이는 차례로 감소된 T 세포 확장, IFN- γ 방출 및 면역억제성 PD-1, LAG3, IL-10 및 TGF- β 의 발현 증가를 포함하여 TCR-유발 신호 전달 및 항-종양 이펙터 기능을 억제한다. T 세포에서 증가된 cAMP는 또한, 조절 T 세포 표현형을 유도하는 FoxP3와 같은 cAMP-반응 요소(cAMP-response element, CRE)-매개 전사를 촉진한다. 또한, 아데노신은 자연 살해(NK) 세포의 세포 독성 이펙터 기능을 무력화시키고 면역억제성 M2 대식세포 분극화 및 골수 유래 억제 세포(myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 확장을 조절함으로써 항-종양 면역 반응을 억제한다. 따라서 A2A 수용체를 발현하는 면역 세포는 종양 미세환경에서 아데노신-매개 면역억제를 방해하는 잠재적인 표적으로 조사되었다. A2AR의 유전적 결실 또는 약리학적인 길항 작용이 내인성 항종양 면역을 향상시키고 확립된 면역원성 마우스 종양에서 종양 성장 또는 전이를 효과적으로 억제할 수 있다는 것이 입증되었다.

[0006] W00192264호는 중추 신경계 질환, 특히 파킨슨병의 치료를 위한 5-아미노-피라졸로-[4,3-e]-1,2,4-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 아데노신 A2a 수용체 길항제를 개시하고, 혈액-뇌 장벽 투과성(Blood-brain Barrier Permeability)이 높은 것으로 입증되었다.

[0007] 그러나 항암 요법을 위한 면역 조절제로서 A2A 수용체의 소분자 길항제가 요구된다(Robert D. Leone, Ying-Chun Lo, Jonathan D. Powell, Mini Review, A2aR antagonists: Next generation checkpoint blockade for cancer immunotherapy, Computational and Structural Biotechnology Journal 13 (2015) 265-272).

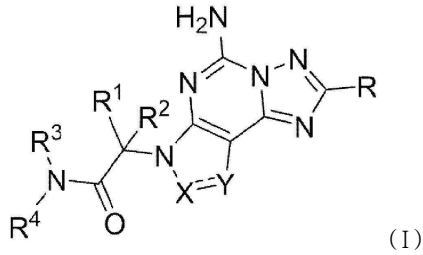
발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 예기치 않게 그리고 놀랍게도, 본원에 개시된 피라졸로트리아졸로피리미딘 유도체는 항암 요법에서 면역 조절 효능을 갖고 암 치료에서 잠재적인 CNS 부작용을 감소시킴으로써 치료 창(therapeutic window)을 증가시킬 것으로 예상되는 비교적 낮은 혈액-뇌 장벽 투과성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

과제의 해결 수단

[0009] 본원에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 개시된다:



[0010]

[0011] 여기서,

[0012] X는 N 또는 C(=O) 또는 CR^a이고;

[0013] Y는 CH 또는 NR^a이며;

[0014] ===== 는 단일 또는 이중결합이고;

[0015] R^a는 독립적으로 수소, -C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₈ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0016] R은 아릴기 또는 -N= 또는 =N-, -NH-, -O-, -S-, -SO- 또는 -SO₂-로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴기이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴기는 하나 이상의 치환기 R¹⁵로 임의로 치환되고;

[0017] 동일하거나 상이할 수 있는 R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 치환기 R¹⁵로 임의로 치환되며, 단 R¹ 및 R²가 둘 다 수소가 아니며; 또는

[0018] R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 -N= 또는 =N-, -NH-, -O-, -S-, -SO-또는 -SO₂-로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 12원 포화, 부분 또는 완전 불포화 고리를 형성하고, 상기 고리는 하나 이상의 치환기 R¹⁵로 임의로 치환되며;

[0019] R³은 수소이고;

[0020] R⁴는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 각각은 독립적으로 그리고 임의로 1개 또는 2개의 치환기 R⁵로 치환되고; 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리 상의 2개의 인접한 치환기 R⁵가 이들이 부착된 원자와 함께 융합 고리를 형성하며;

[0021] R⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 할로C₁₋₆ 알킬, 할로C₂₋₆ 알케닐, 할로C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -CN, -NO₂, 옥소, -OR^b, -SO₂R^b, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -C(=NR^b)NR^cR^d, -NR^bR^c, -NR^bCOR^c, -NR^bCONR^cR^d, -NR^bCO₂R^c, -NR^bSONR^cR^d, -NR^bSO₂NR^cR^d, 또는 -NR^bSO₂R^c이고, 여기서 상기 -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 할로C₁₋₆ 알킬, 할로C₂₋₆ 알케닐, 할로C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 하나 또는 두개의 치환기 R⁶로 독립적이고 임의로 치환되며;

[0022] R⁶은 독립적으로 수소, 할로젠, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 할로C₁₋₆ 알킬, 할로C₂₋₆ 알케닐, 할로C₂₋₆

알킬닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -CN, -NO₂, 옥소(oxo), 또는 -OR^e이고, 여기서 R^e으로서, 각각의 상기 -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 할로C₁₋₆ 알킬, 할로C₂₋₆ 알케닐, 할로C₂₋₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 1개 또는 2개의 치환기 R⁷로 독립적이고 임의로 치환되며;

[0023] R⁷은 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로젠, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -CN, -NO₂, 옥소, -C₁₋₆ 알콕시, -C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알콕시 또는 하이드록실이고;

[0024] 동일하거나 상이할 수 있는 R^b, R^c, R^d, R^e는 각각 독립적으로 수소, -C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬-, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 치환기 R¹⁵로 임의로 치환되고; 및

[0025] R¹⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, 할로C₁₋₆ 알킬, 할로C₂₋₆ 알케닐, 할로C₂₋₆ 알키닐, -C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

[0026] 일 실시예에서, X는 N이고 Y는 CR^a이며, 따라서 X 및 Y는 -N=CR^{a-} 모이어티를 형성하고, R^a는 화학식 (I)에서와 같이 정의되며; 바람직하게는 R^a는 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고; 더 바람직하게는 R^a는 수소이다. 바람직한 실시예에서 X는 N이고 Y는 CH이며, 따라서 X 및 Y는 -N=CR^{a-} 모이어티를 형성한다.

[0027] 다른 실시예에서, X는 C(=O)이고 Y는 NR^a이며, R^a는 화학식 (I)에서와 같이 정의되고; 바람직하게는 R^a는 수소 및 메틸이다.

[0028] 또 다른 실시예에서, X는 CR^a이고 Y는 CR^a이며, 따라서 X 및 Y는 -CR^a=CR^{a-} 모이어티를 형성하고, R^a는 화학식 (I)에서와 같이 정의되고; 바람직하게는 각각의 R^a는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬에서 선택되며; 더 바람직하게는 R^a는 수소이다.

[0029] 일 실시예에서, R이 -N= 또는 =N-, -NH-, -O- 또는 -S-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C-연결된 5 또는 6-원 헤테로아릴기이다. 바람직한 실시예에서 R이 푸라닐(furanyl), 피라지닐(pyrazinyl) 또는 티아졸릴(thiazolyl)이고; 바람직하게는 푸란-2-일, 3-메틸피라진-2-일 또는 티아졸-2-일이다.

[0030] 일 실시예에서, R¹이 수소이고 R²가 페닐이며; 또는 R¹은 수소이고 R²는 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 프로필 또는 부트-2-일)이며; 또는 R¹은 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸)이고 R²는 페닐이며; 또는 R¹은 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸)이고 R²는 피리디닐이며; 또는 R¹은 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸)이고 R²는 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 치환된 C₁₋₆ 알킬(바람직하게는 페닐기, 예를 들어 벤질로 치환된 C₁₋₄ 알킬)이다.

[0031] 일 실시예에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 0개의 헤테로 원자를 포함하는 3원 내지 12원 포화 고리를 형성한다.

[0032] 바람직한 실시예에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일기를 형성한다.

- [0033] 일 실시예에서, R^4 는 1개 또는 2개의 치환기 R^5 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 여기서 각각의 R^5 는 화학식 (I)에 정의된 바와 같이 아틸, 헤테로아틸, 헤테로사이클틸, 사이클로알킬, $-OR^b$ 또는 NR^cR^c 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0034] 바람직한 실시예에서, R^4 는 R^5 로서 아틸기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 상기 아틸기는 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^e$ 로 임의로 치환되고, 여기서 R^e 는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 바람직한 실시예에서, 상기 아틸기는 페닐 또는 치환된 페닐(예를 들어, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)이다. 다른 추가의 바람직한 실시예에서, 페닐기는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알콕시, F, Cl, 또는 Br로 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, 페닐기는 메톡시, 플루오로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸 또는 메틸로 임의로 치환된다.
- [0035] 특히 R^4 가 페닐메틸, 2-메톡시페닐메틸, 3-메톡시페닐메틸, 4-메톡시페닐메틸, 2-플루오로페닐메틸, 2-(트리플루오로메톡시)페닐메틸, 4-(트리플루오로메톡시)페닐메틸, 1-페닐에틸, (S)-1-페닐에틸, (R)-1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-(트리플루오로메틸)페닐메틸, 4-(트리플루오로메틸)페닐메틸, 3-메틸페닐메틸, 4-메틸페닐메틸, 4-플루오로페닐메틸 또는 (벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸이다.
- [0036] 바람직한 실시예에서, R^4 가 R^5 로서 헤테로사이클틸기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 상기 헤테로사이클틸기는 아틸 및 $-OR^e$ 로 임의로 치환되며, 여기서 상기 아틸은 R^7 로 임의로 치환되고, R^e 및 R^7 은 화학식 (I)로 정의된 바와 같다. 추가의 바람직한 실시예에서, 상기 헤테로사이클틸기는 모노사이클릭, 바이사이클릭 중 하나로 3원 내지 12원 헤테로사이클틸, 바람직하게는 $-N=$ 또는 $=N-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노사이클릭 헤테로사이클틸 고리이다. 다른 추가의 바람직한 실시예에서, 상기 헤테로사이클틸 고리가 옥세타닐(oxetanyl), 피페라지닐(piperaziny), 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 피라닐(pyranly) 또는 모르폴리노(morpholino)이고, 이들 각각은 하이드록실로 임의로 치환된다.
- [0037] 특히 R^4 가 (3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸, 옥세탄-3-일메틸, 2-(4-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸, 2-(피페라진-1-일)에틸, (4-메틸피페라진-1-일)에틸, (테트라하이드로푸란-2-일)메틸, ((S)-테트라하이드로푸란-3-일)메틸, ((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸, ((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸, ((R)-테트라하이드로푸란-3-일)메틸, 2-(테트라하이드로푸란-3-일)에틸, (테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸, 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, (4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, 또는 2-모폴리노에틸이다.
- [0038] 바람직한 실시예에서, R^4 가 R^5 로서 C_{3-8} 사이클로알킬기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 상기 C_{3-8} 사이클로알킬기는 하이드록실로 임의로 치환된다. 추가의 바람직한 실시예에서, 상기 C_{3-8} 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이고; 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로헥실이다. 특히 R^4 가 (1-하이드록시사이클로프로필)메틸, (1-하이드록시사이클로부틸)메틸 또는 (1-하이드록시사이클로헥실)메틸이다.
- [0039] 바람직한 실시예에서, R^4 는 R^5 로서 헤테로아틸기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 상기 헤테로아틸기는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 로 임의로 치환되며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬은 하이드록시로 임의로 치환된다. 추가의 바람직한 실시예에서, 상기 헤테로아틸기는 하이드록시사이클로부틸, 메틸, 메톡시 또는 할로젠으로 임의로 치환된 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일을 포함하는 피리디닐이다. 특히, R^4 가 피리딘-2-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 피리딘-3-일메틸, (6-(1-하이드록시사이클로부틸)피리딘-2-일)메틸, (6-메틸피리딘-2-일)메틸, (5-메틸피리딘-2-일)메틸, (4-메틸피리딘-2-일)메틸, (3-메틸피리딘-2-일)메틸, (6-메톡시피리딘-2-일)메틸, (5-메톡시피리딘-2-일)메틸, (4-메톡시피리딘-2-일)메틸, (3-메톡시피리딘-2-일)메틸, (6-플루오로피리딘-2-일)메틸, (5-플루오로피리딘-2-일)메틸, (4-플루오로피리딘-2-일)메틸 또는 (3-플루오로피리딘-2-일)메틸이다.

- [0040] 바람직한 실시예에서, R^4 가 R^5 로서 $-OR^b$ 또는 $-NR^bR^c$ 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(바람직하게는 C_{1-3} 알킬)이고, 여기서 R^b 및 R^c 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬이다. 특히, R^4 가 2-메톡시에틸, 2-(디메틸아미노)에틸, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 2-하이드록시프로필, (R)-2-하이드록시프로필, 또는 2-하이드록시에틸이다.
- [0041] 다른 실시예에서, R^4 가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 하이드록실로 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬이고, 상기 C_{3-8} 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택되며; 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸로부터 선택된다. 추가의 바람직한 실시예에서, R^4 가 4-치환된 사이클로헥실이고, 위치 4의 치환기 및 위치 1에 부착된 아미노기가 (시스) 또는 (트랜스) 배열, 바람직하게는 (시스) 배열이다. 추가의 바람직한 실시예에서, R^4 가 3-치환된 사이클로부틸이고, 위치 3의 치환체 및 위치 1에 부착된 아미노 그룹이 (시스) 또는 (트랜스) 배열, 바람직하게는 (시스) 배열이다.
- [0042] 특히, R^4 가 2-하이드록시사이클로헵틸, 3-하이드록시사이클로헵틸, 4-하이드록시사이클로헵틸, 5-하이드록시사이클로헵틸, 사이클로헥실, 4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (trans)-4-하이드록시사이클로헥실, (cis)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (cis)-4-하이드록시사이클로헥실, (1S,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실, (1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실, (1S,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, (1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실, (1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실, (trans)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실, 3-하이드록시사이클로헥실, (1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실, (1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실, (1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실, (1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실, 4-옥소사이클로헥실, 아세틸옥시사이클로헥실, 사이클로펜틸, 2-하이드록시사이클로펜틸, 3-하이드록시사이클로펜틸, (1S,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸, (1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸, (1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸, (1R,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸, (1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸, (1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸, (1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸, (trans)-3-하이드록시사이클로부틸, (cis)-3-하이드록시사이클로부틸, (cis)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸, 1-(하이드록시메틸)사이클로프로필, 사이클로프로필, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일 또는 2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일이다.
- [0043] 다른 실시예에서, R^4 가 페닐기인 아릴이다.
- [0044] 다른 실시예에서, R^4 가 피리디닐인 헤테로아릴이다. 바람직한 실시예에서, R^4 가 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 또는 피리딘-2-일이다.
- [0045] 다른 실시예에서, R^4 가 피라닐(pyranyl), 피페리디닐(piperidinyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 테트라하이드로푸라닐, 크로만-4-일(chroman-4-yl) 또는 디하이드로벤조푸란-3-일로부터 선택된 헤테로사이클릴이고, 이들 각은 화학식 (I)로 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0046] 일 실시예에서, 상기 헤테로사이클릴은 아릴, 옥소 또는 하이드록시로 임의로 치환되고, 여기서 아릴이 $-C_{1-6}$ 알콕시- C_{1-6} 알콕시로 추가로 임의로 치환된다. 특히, R^4 가 테트라하이드로-2H-피란-4-일, (S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일, (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, (R)-크로만-4-일, (S)-크로만-4-일, 2,3-디하이드로벤조푸란-3-일, 1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페리딘-4-일, (R)-피페리딘-3-일(E652), (S)-피페리딘-3-일, 4-하이드록시피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, (S)-5-옥소피롤리딘-3-일, (S)-2-옥소피롤리딘-3-일, (R)-2-옥소피롤리딘-3-일, 4-옥소사이클로헥산-1-일, (3S,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일, (3S,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일, (3S,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일, 또는 (3R,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일이다.
- [0047] 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0048] 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료방법을 제공한다. 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물

또는 그의 입체 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 또는 종양을 가진 대상체의 면역 조절방법을 제공한다.

[0049] 또한, 화학식 5 및 13의 화합물이 본원에 개시된다.



[0051] 2. 여기서 R 및 R¹⁵는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0052] 또한, 화학식 4의 화합물을 염기를 사용하여 화학식 5의 유리산으로 가수분해하는 것을 포함하는, 화학식 5의 화합물을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



[0054] 3. 여기서 Alk는 알킬기이고, R 및 R¹⁵는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0055] 일 관점에서, 상기 염기는 수산화나트륨 또는 포타슘 tert-부톡사이드이나, 이에 제한되지 않는다.

[0056] 일 실시예에서, 공정은 화학식 3을 2-할로-2-페닐아세트레이트 에스테르와 반응시켜 화학식 4를 형성하는 것을 추가로 포함한다.

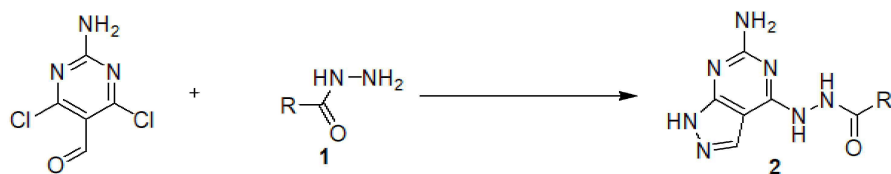


[0058] 일 관점에서, 2-할로-2-페닐아세트레이트 에스테르는 메틸 2-브로모-2-페닐아세트레이트이나, 이에 제한되지 않는다.

[0059] 일 실시예에서, 상기 방법은 산성 조건의 존재하에 화학식 2의 화합물을 재배열하여 화학식 3을 수득하는 것을 추가로 포함한다.



[0061] 일 실시예에서, 상기 방법은 알데히드를 카보하이드라지드 1과 반응시켜 화학식 2를 형성하는 것을 추가로 포함한다.



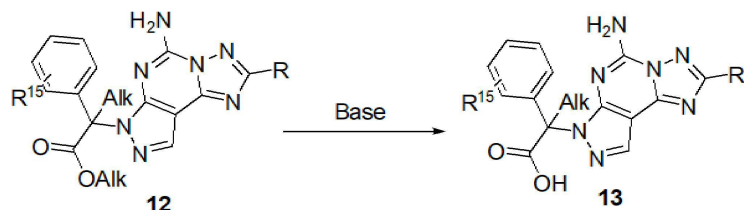
[0062]

[0063]

일 관점에서, 카보하이드라지드는 푸란-2-카보하이드라지드이나, 이에 제한되지 않는다.

[0064]

또한, 염기를 사용하여 에스테르 **12**를 화학식 **13**의 유리산으로 가수분해하는 것을 포함하는 화학식 **13**의 화합물을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



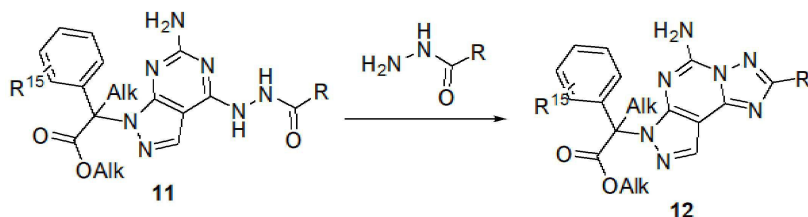
[0065]

[0066]

일 관점에서, 염기는 수산화나트륨 또는 포타슘 tert-부톡사이드이나, 이에 제한되지 않는다.

[0067]

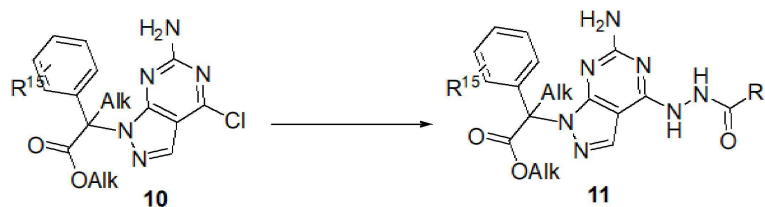
일 실시예에서, 상기 방법은 산성 조건의 존재하에 화합물 **11**을 재배열하여 화학식 **12**를 수득하는 것을 추가로 포함한다.



[0068]

[0069]

일 실시예에서, 상기 방법은 화학식 **10**의 화합물을 카보하이드라지드와 반응시켜 화학식 **11**의 화합물을 수득하는 것을 추가로 포함한다.



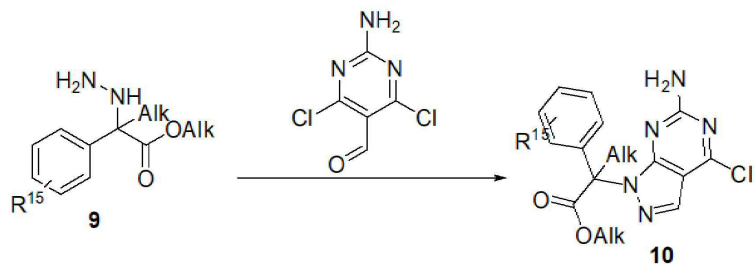
[0070]

[0071]

일 관점에서, 카보하이드라지드는 푸란-2-카보하이드라지드이나, 이에 제한되지 않는다.

[0072]

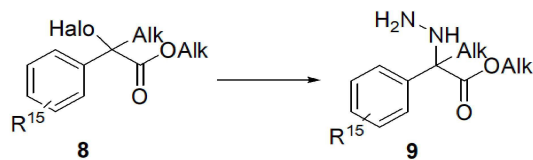
일 실시예에서, 상기 방법은 화학식 **9**를 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카르발데히드(2-amino-4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde)와 반응시켜 화학식 **10**의 화합물을 수득하는 것을 추가로 포함한다.



[0073]

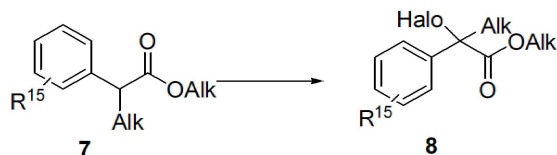
[0074]

일 실시예에서, 상기 방법은 화학식 **8**의 화합물을 하이드라진 수화물과 반응시켜 화학식 **9**를 형성하는 단계를 추가로 포함한다.



[0075]

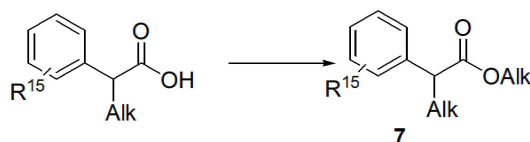
[0076] 일 실시예에서, 상기 방법은 할로젠화 시약과 함께 화학식 7의 화합물의 알파 위치에 하나의 할로 원자를 도입하는 것을 추가로 포함한다.



[0077]

[0078] 일 관점에서, 할로젠화 시약은 N-브로모숙신이미드이나, 이에 제한되지 않는다.

[0079] 일 실시예에서, 상기 방법은 산을 에스테르화하는 단계를 추가로 포함하며, 이는 당업계에 공지된 표준 조건하에 에스테르화되어 화학식 7의 화합물을 수득한다.



[0080]

[0081] 일 관점에서, 상기 산은 2-페닐프로판산이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 다음 용어는 명세서 전체에서 기재된 의미를 갖는다:

[0083] 본원에 사용된 바와 같이, 첨부된 청구범위를 포함하여 "하나의(a, an)" 및 "그(the)"와 같은 단어의 단수 형태는 문맥상 달리 명확하게 지시하지 않는 한 대응하는 복수를 포함한다.

[0084] 용어 "또는(or)"은 문맥상 달리 명확하게 지시하지 않는 한 "및/또는(and/or)"이라는 용어를 의미하는데 사용되며 그와 상호교환적으로 사용된다.

[0085] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬(alkyl)"은 1 내지 18개, 예컨대 1 내지 12개, 추가로 예컨대 1 내지 10개, 더욱 추가로 예컨대 1 내지 8개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 선형 및 분지형 포화 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 지칭한다. 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기(즉, C₁₋₆ 알킬)의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필 또는 n-프로필("n-Pr"), 2-프로필 또는 이소프로필("i-Pr"), 1-부틸 또는 n-부틸("n-Bu"), 2-메틸-1-프로필 또는 이소부틸("i-Bu"), 1-메틸프로필 또는 s-부틸("s-Bu"), 1,1-디메틸에틸 또는 t-부틸("t-Bu"), 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸 및 3,3-디메틸-2-부틸기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0086] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠(halogen)"은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 및 요오도(I)를 지칭한다.

[0087] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로알킬(haloalkyl)"은 하나 이상의 수소가 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도와 같은 하나 이상의 할로젠 원자로 대체된 알킬기를 지칭한다. 할로알킬의 예는 할로C₁₋₈ 알킬, 할로C₁₋₆ 알킬 또는 할로C₁₋₄ 알킬, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CCl₂, CF₃을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0088] 본 명세서에서 사용된 용어 "알케닐(alkenyl)"은 하나 이상의 C=C 이중 결합을 포함하고, 2 내지 18개, 예컨대 2 내지 8개, 추가로 예컨대 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 및 분지형 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 지칭한다. 알케닐기, 예컨대 C₂₋₆ 알케닐의 예는 에틸 또는 비닐, 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐, 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 헥스-

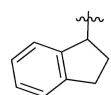
1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐 및 헥사-1,3-디에닐기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0089] 본 명세서에서 사용된 용어 "알키닐(alkynyl)"은 하나 이상의 $C\equiv C$ 삼중 결합을 포함하고, 2 내지 18개, 예컨대 2 내지 8개, 추가로 예컨대 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 및 분지형 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 지칭한다. 알키닐기, 예컨대 C_{2-6} 알키닐의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐(프로파길(propargyl)), 1-부티닐, 2-부티닐 및 3-부티닐기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0090] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬옥시(alkyloxy)" 또는 "알콕시(alkoxy)"는 산소 원자를 통해 모분자 모이어티에 부착된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알킬옥시, 예를 들어 C_{1-6} 알킬옥시 또는 C_{1-4} 알킬옥시의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시 및 헥소시 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0091] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 모노사이클릭 및 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 및 트리사이클릭)기를 포함하는 포화 및 부분 불포화 사이클릭 탄화수소기에서 선택된 탄화수소기를 지칭한다. 예를 들어, 사이클로알킬기는 3 내지 12, 예컨대 3 내지 10, 추가로 3 내지 8, 추가로 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 더욱더 예를 들어, 사이클로알킬기는 3 내지 12, 예컨대 3 내지 10, 추가로 3 내지 8, 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 모노사이클릭기로부터 선택될 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실기를 포함한다. 특히, 포화 모노사이클릭 사이클로 알킬기, 예를 들어 C_{3-8} 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸기를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 실시예에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 모노사이클릭 고리(C_{3-6} 사이클로알킬로 약칭됨)이다. 바이사이클릭 사이클로알킬기의 예는 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템에서 선택된 바이사이클릭 고리로서 배열된 7 내지 12개의 고리 원자를 갖거나 또는 바이사이클로 [2.2.1]헵탄, 바이사이클로 [2.2.2]옥탄 및 바이사이클로 [3.2.2]노난에서 선택된 가교된 바이사이클릭 고리를 포

함한다. 바이사이클릭 사이클로알킬기의 추가의 예는 [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템, 예컨대



에서 선택되는 바이사이클릭 고리로서 배열된 것을 포함하고, 여기서 물결선은 결합점을 나타낸다. 고리는 포화되거나 적어도 하나의 이중 결합(즉, 부분 불포화)을 가질 수 있지만, 방향족이 여기에 정의된 바와 같이 완전히 공액되지 않고 방향족이 아니다.

[0092] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "아릴(aryl)"은 다음으로부터 선택된 기를 지칭한다:

[0093] 5-및 6-원-1-카보사이클릭 방향족 고리, 예를 들어 페닐;

[0094] 하나 이상의 고리가 카보사이클릭 및 방향족, 예를 들어 나프틸 및 인다닐인 바이사이클릭 고리 시스템, 예컨대 7 내지 12원 바이사이클릭 고리 시스템; 및

[0095] 하나 이상의 고리가 카보사이클릭 및 방향족, 예를 들어 플루오레닐인 10 내지 15원 트리사이클릭 고리 시스템과 같은 트리사이클릭 고리 시스템.

[0096] 용어 "방향족 탄화수소 고리(aromatic hydrocarbon ring)" 및 "아릴(aryl)"은 본 명세서 전체에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시예에서, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 고리는 5 내지 10개의 고리-형성 탄소 원자 (즉, C_{5-10} 아릴)를 갖는다. 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 고리의 예는 페닐, 나프-1-일, 나프트-2-일, 안트라세닐, 페난트레닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시예에서, 방향족 탄화수소 고리는 나프탈렌 고리(나프트-1-일 또는 나프트-2-일) 또는 페닐 고리이다. 일부 실시예에서, 방향족 탄화수소 고리는 페닐 고리이다.

[0097] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 하기로부터 선택된 기를 지칭한다:

- [0098] a) 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 1 내지 4개, 또는 일부 실시예에서 1 내지 3개, 일부 실시예에서 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 5-, 6- 또는 7-원 방향족 모노사이클릭 고리;
- [0099] b) N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 1 내지 4개, 또는 일부 실시예에서 1 내지 3개, 일부 실시예에서 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 8- 내지 12-원 바이사이클릭 고리이고, 여기서 하나 이상의 고리는 방향족이고, 하나 이상의 헤테로 원자는 방향족 고리에 존재한다; 및
- [0100] c) 고리 원자로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 1 내지 4개, 또는 일부 실시예에서 1 내지 3개, 일부 실시예에서 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 11-내지 14-원 트리사이클릭 고리이고, 여기서 하나 이상의 고리는 방향족이고, 하나 이상의 헤테로 원자는 방향족 고리에 존재한다.
- [0101] 헤테로아릴기에서 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과하면, 이들 헤테로 원자는 서로 인접하지 않는다. 일부 실시예에서, 헤테로아릴기에서 S 및 O 원자의 총수는 2 이하이다. 일부 실시예에서, 방향족 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총수는 1 이하이다. 헤테로아릴기가 하나를 초과하는 헤테로 원자 고리 멤버를 포함할 때, 헤테로 원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 고리(들) 내의 질소 원자는 산화되어 N-옥사이드를 형성할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "C-연결된 헤테로아릴(C-linked heteroaryl)"은 헤테로아릴기가 헤테로아릴 고리의 C-원자로부터의 결합에 의해 코어 분자에 연결됨을 의미한다.
- [0102] 용어 "방향족 헤테로사이클릭 고리(aromatic heterocyclic ring)" 및 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 본 명세서 전체에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시예에서, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리는 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자 고리 멤버를 갖고 나머지 고리 멤버는 탄소인 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-고리 형성 멤버를 갖는다. 일부 실시예에서, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리는 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자 고리 멤버를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리이다. 일부 실시예에서, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리는 5-내지 6-원 헤테로 아릴 고리이며, 이는 모노사이클릭이고, 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 실시예에서, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리는 바이사이클릭이고 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자 고리 구성원을 갖는 8 내지 10-원 헤테로아릴 고리이다.
- [0103] 헤테로 아릴기 또는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리의 예는 (우선순위 1로 지정된 연결 위치로부터 번호가 정해지는 바와 같이) (2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜과 같은) 피리딜, 시놀리닐, 피라지닐, 2,4-피리미디닐, 3,5-피리미디닐, 2,4-이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, (1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴 또는 1,3,4-티아디아졸릴과 같은) 티아디아졸릴, 테트라졸릴, (티엔-2-일, 티엔-3-일과 같은) 티엔일, 트리아지닐, 벤조티엔일, 푸릴 또는 푸라닐, 벤조푸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, (1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 또는 1,3,4-옥사디아졸릴과 같은) 옥사디아졸릴, 프탈라지닐, 피라지닐, 피라다지닐, 피롤릴, (1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 또는 1,3,4-트리아졸릴과 같은) 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피라졸릴, (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일과 같은) 피라졸로피리디닐, (1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일과 같은) 피롤로피리디닐, (벤조[d]옥사졸-6-일과 같은) 벤조옥사졸릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 1-옥사-2,3-디아졸릴, 1-옥사-2,4-디아졸릴, 1-옥사-2,5-디아졸릴, 1-옥사-3,4-디아졸릴, 1-티아-2,3-디아졸릴, 1-티아-2,4-디아졸릴, 1-티아-2,5-디아졸릴, 1-티아-3,4-디아졸릴, (푸라잔-2-일, 푸라잔-3-일과 같은) 푸라잔일, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 푸로피리디닐, (벤조[d]티아졸-6-일과 같은) 벤조티아졸릴, (1H-인다일-5-일과 같은) 인다졸릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0104] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클릭(heterocyclic)" 또는 "헤테로사이클(heterocycle)" 또는 "헤테로사이클릴(heterocyclyl)"은 고리 원자로서 질소(N), 황(S), 산소(O), -S- 또는 -SO₂-로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 1-4개, 추가로 1-3 또는 더욱 추가로 1 또는 2개의 헤테로 원자에 더하여 하나 이상의 탄소 원자를 포함하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-또는 12-원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭, 포화 및 부분 불포화 고리를 지칭한다.

- [0105] 일부 실시예에서, 헤테로사이클릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노사이클릭 고리이다. 일부 바람직한 실시예에서, 헤테로사이클릴기는 하나의 질소 헤테로 원자를 포함하는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 포화 모노사이클릭 고리이다. 예시적인 헤테로사이클릴기는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐 및 아조카닐이다. 다른 실시예에서, 헤테로사이클릴기는 하나의 질소 원자 및 -NH-, -O-, -S-, -SO- 또는 -SO₂-로부터 선택된 1개의 추가 헤테로 원자를 포함하는 5-, 6-, 7- 또는 8-원 포화 모노사이클릭 고리이다. 예시적인 헤테로사이클릴기는 모르폴리노, 모르폴리닐 또는 피페라지닐 고리이다. 일부 실시예에서, 헤테로사이클릴기는 하나의 질소 원자 및 -NH-, -O-, -S-, -SO- 또는 -SO₂-로부터 선택된 0 또는 1 또는 2개의 추가 헤테로 원자를 포함하는 7- 내지 12-원 포화 바이사이클릭 고리이다. 일부 바람직한 실시예에서, 헤테로사이클릴기는 바이사이클릭 브리지(bridged) 또는 스피로-고리(spiro-ring)이다.
- [0106] 본 명세서에서 "헤테로사이클(heterocycle)"은 또한 5-, 6- 및/또는 7-원 사이클로알킬, 카보사이클릭 방향족 또는 헤테로 방향족 고리와 융합된 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로 사이클릭 고리를 지칭하는데, 단, 헤테로 사이클릭 고리가 카보사이클릭 방향족 또는 헤테로 방향족 고리와 융합될 때 결합점이 헤테로 사이클릭 고리에 있고, 헤테로 사이클릭 고리가 사이클로알킬과 융합될 때 결합점이 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 고리에 있을 수 있는 경우에 한한다. 본 명세서에서 "헤테로사이클"은 또한 결합점이 헤테로사이클릭 고리에 있는 경우 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 지방족 스피로 사이클릭 고리를 지칭한다. 고리는 포화되거나 하나 이상의 이중결합(즉, 부분 불포화)을 가질 수 있다. 헤테로사이클은 옥소로 치환될 수 있다. 결합점은 헤테로사이클릭 고리에서 탄소 또는 헤테로 원자일 수 있다. 헤테로사이클은 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로 아틸이 아니다.
- [0107] 헤테로사이클의 예는 (우선순위 1로 지정된 연결 위치로부터 번호가 정해지는 바와 같이) 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 2,4-이미다졸리디닐, 2,3-피라졸리디닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2,5-피페라지닐, 피라닐, 모르폴리닐, 모르폴리노, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 옥시라닐, 아지리디닐, 티라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2-디티에타닐, 1,3-디티에타닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 티오모르폴리닐, 티오옥닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티파닐, 1,4-옥사티아닐, 1,4-디옥세파닐, 1,4-옥사티에파닐, 1,4-옥사제파닐, 1,4-디티에파닐, 1,4-티아제파닐 및 1,4-디아제파닐, 1,4-디티아닐, 1,4-아자티아닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 디티아닐, 디티오라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 피리미디노닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 3-아자비사이코[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵 타닐 및 아자비사이클로[2.2.2]헥사닐을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 치환된 헤테로사이클은 또한 피페리디닐 N-옥사이드, 모르폴리닐-N-옥사이드, 1-옥소-1-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-1-티오모르폴리닐과 같은 하나 이상의 옥소 잔기로 치환된 고리 시스템을 포함한다.
- [0108] 본 명세서에 개시된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있고 따라서 거울상 이성질체로서 존재할 수 있다. "거울상 이성질체(enantiomers)"는 서로 중첩될 수 없는 거울상인 화합물의 2개의 입체 이성질체를 지칭한다. 본 명세서에 개시된 화합물이 둘 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 이들은 부분 입체 이성질체로서 추가로 존재할 수 있다. 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체(diastereomers)는 광범위한 부류의 입체 이성질체에 속한다. 실질적으로 순수한 분해된 거울상 이성질체, 라세미 혼합물 및 부분 입체 이성질체 혼합물과 같은 모든 가능한 입체 이성질체가 포함되는 것으로 의도된다. 본 명세서에 개시된 화합물의 모든 입체 이성질체 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 포함되는 것으로 의도된다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 하나의 이성질체에 대한 언급은 가능한 모든 이성질체에 적용된다. 이성질체 조성물이 특정되지 않을 때마다, 모든 가능한 이성질체가 포함된다.
- [0109] 본 명세서에서 사용된 용어 "실질적으로 순수한(substantially pure)"은 표적 입체 이성질체가 중량 기준으로 35% 이하, 예를 들어 30% 이하, 추가로 25% 이하, 더욱 추가로 20% 이하의 임의의 다른 입체 이성질체를 함유함을 의미한다. 일부 실시예에서, 용어 "실질적으로 순수한(substantially pure)"은 표적 입체 이성질체가 중량을 기준으로 10% 이하, 예를 들어 5% 이하, 예컨대 1% 이하의 임의의 다른 입체 이성질체(들)를 함유함을 의미한다.
- [0110] 본 명세서에 개시된 화합물이 올레핀성 이중결합을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 이러한 이중결합은 E 및 Z 기하 이성질체 모두를 포함하는 것으로 의미된다.

- [0111] 본원에 개시된 화합물이 이치환된 사이클로헥실 또는 사이클로부틸기를 함유하는 경우, 사이클로헥실 또는 사이클로부틸 고리에서 발견되는 치환기는 시스(*cis*) 및 트랜스(*trans*) 형성을 채택할 수 있다. 시스 형성은 두 치환기가 고리에 있는 2개의 치환기 배치가 위쪽에서 발견된다는 것을 의미하며 트랜스는 이들이 고리의 반대쪽에 있음을 의미한다.
- [0112] 반응 생성물을 서로 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 원하는 생성물은 당업계의 일반적인 기술에 의해 원하는 균질도로 분리 및/또는 정제(이하 분리)된다. 전형적으로 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는 예를 들어 역상 및 정상 상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모의 이동층(simulated moving bed, "SMB") 및 제조용 박층 또는 후층 크로마토그래피뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래시 크로마토그래피 기술을 포함한다. 당업자는 원하는 분리를 달성할 가능성이 가장 높은 기술을 적용할 것이다.
- [0113] "부분 입체 이성질체(diastereomers)"는 2개 이상의 키랄 중심을 갖지만 서로 거울상이 아닌 화합물의 입체 이성질체를 지칭한다. 부분 입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별의 부분 입체 이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 적절한 광학 활성 화합물(예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알코올 또는 모셔 산 클로라이드(Mosher's acid chloride))과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분 입체 이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분 입체 이성질체를 분리하고 순수한 거울상 이성질체에 상응하는 개별 부분 입체 이성질체를 전환(예를 들어, 가수분해)함으로써 거울상 이성질체를 분리할 수 있다. 거울상 이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다.
- [0114] 단일 입체 이성질체, 예를 들어 실질적으로 순수한 거울상 이성질체는 광학 활성 분해제를 사용하는 부분 입체 이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다[Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; L^oChmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." *J. Chromatogr.*, 113(3) (1975): pp. 283-302]. 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물과 이온성, 부분 입체 이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화제를 이용한 부분 입체 이성질체 화합물의 형성, 부분 입체 이성질체의 분리 및 순수한 입체 이성질체로의 전환, (3) 키랄 조건하에서 직접적으로 순수하거나 농축된 입체 이성질체의 분리를 포함한 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다. **See:** Wainer, Irving W., Ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.
- [0115] "약학적으로 허용가능한 염(Pharmaceutically acceptable salts)"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 부합된다. 약학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에 개시된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 인시츄(in situ) 제조될 수 있거나 자유 염기 기능을 적합한 유기산과 반응시키거나 산성기를 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0116] 또한, 본 명세서에 개시된 화합물이 산부가염으로서 수득되는 경우, 유리 염기는 산업의 용액을 염기성화함으로써 수득될 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 유리 염기를 적합한 유기용매에 용해시키고 상기 용액을 산으로 처리함으로써, 염기 화합물로부터의 산 부가염을 제조하는 통상적인 제조방법에 따라 부가염, 예컨대 약학적으로 허용가능한 부가염이 제조될 수 있다. 당업자는 비독성의 약학적으로 허용가능한 부가염을 제조하기 위해 과도한 실험 없이 사용될 수 있는 다양한 합성방법을 인식할 것이다.
- [0117] 본 명세서에 정의된 "약학적으로 허용가능한 그 염(a pharmaceutically acceptable salt thereof)"은 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물의 염 및 화학식 (I)의 화합물의 입체 이성질체의 염, 예컨대 거울상 이성질체의 염 및/또는 부분 입체 이성질체의 염을 포함한다.
- [0118] 본 명세서에서 사용된 용어 "투여(administration)", "투여하는(administering)", "치료(treating)" 및 "치료하는(treating)"는 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용될 때 외인성 약제, 치료제, 진단제의 접촉을 의미한다. 세포의 처리는 시약이 세포에 접촉할 뿐만 아니라 시약이 유체에 접촉하는 것을 포함하며, 여기서 유체는 세포와 접촉한다. 용어 "투여(administration)" 및 "치료(treatment)"는 또한 예를 들어 시약, 진단, 결합 화합물 또는 다른 세포에 의한 세포의 시험관내(in vitro) 및 생체외(ex vivo) 치료를 의미한다. 본원에서 용어 "대상체(subject)"는 임의의 유기체, 바람직하게는 동물, 보다 바람직하게는 포유

동물(예를 들어, 랫트, 마우스, 개, 고양이, 토끼) 및 가장 바람직하게는 인간을 포함한다.

- [0119] 용어 "유효량(effective amount)" 또는 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 질병, 또는 질병 또는 질환의 임상 증상 중 하나 이상을 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때, 질병, 질환 또는 증상의 치료에 영향을 주기에 충분한 화합물과 같은 활성성분의 양을 지칭한다. "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 화합물, 질병, 질환 및/또는 질병 또는 질환의 증상, 치료 대상체의 나이 및/또는 치료 대상체의 체중에 따라 달라질 수 있다. 임의의 주어진 예에서 적절한 양은 당업자에게 명백하거나 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시예에서, "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 상기 정의된 바와 같은 대상체의 질병 또는 질환을 "치료(treat)"하기에 효과적인 본원에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 입체 이성질체 및/또는 그의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염의 양이다. 병용 요법의 경우, "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 질병, 질환 또는 상태의 효과적인 치료를 위한 병용 대상체의 총량을 지칭한다.
- [0120] 본 명세서에 개시된 용어 "적어도 하나의 치환기(at least one substituent)"는 원자가가 허용하는 한, 예를 들어 1 내지 5, 예컨대 1 내지 4, 추가로 1, 2 또는 3개의 치환기를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 "적어도 하나의 치환기 R^{15} "는 본원에 개시된 R^{15} 의 목록으로부터 선택된 1 내지 4, 예컨대 1 내지 3, 추가로 1 또는 2의 치환기를 포함한다.
- [0121] 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 경구, 흡입, 직장, 비경구 또는 국소 투여를 통해 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해, 약학 조성물은 정제, 분말, 과립, 캡슐 등과 같은 규칙적인 고체 제형, 물 또는 오일 현탁액과 같은 액체 제형 또는 시럽, 용액, 현탁액 등과 같은 다른 액체 제형; 비경구 투여를 위해, 약학 조성물은 용액, 수용액, 오일 현탁액 농축물, 동결건조된 분말 등일 수 있다. 바람직하게는, 약학 조성물의 제형은 정제, 코팅 정제, 캡슐, 좌제, 코 스프레이 또는 주사, 보다 바람직하게는 정제 또는 캡슐로부터 선택된다. 약학적 조성물은 정확한 투여량으로 단일 단위 투여될 수 있다. 또한, 약학 조성물은 추가의 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다.
- [0122] 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 모든 제형은 약학 분야의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분을 하나 이상의 부형제와 혼합한 다음, 원하는 제형을 제조할 수 있다. "약학적으로 허용가능한 부형제(pharmaceutically acceptable excipient)"는 원하는 약학적 제형에 적합한 통상적인 약학적 담체, 예를 들어 희석제, 물, 다양한 유기용매 등과 같은 비히클, 전분, 수크로스 등과 같은 충전제, 셀룰로오스 유도체, 알지네이트, 젤라틴 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)와 같은 결합제; 글리세롤과 같은 습윤제; 아가, 탄산칼슘 및 중탄산나트륨과 같은 붕해제; 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수증강제; 헥사데칸올과 같은 계면활성제; 카올린 및 비누 점토와 같은 흡수 담체; 탈크, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 윤활제를 지칭한다. 또한, 약학적 조성물은 분산제(decentralized agent), 안정화제, 증점제, 착화제, 완충제, 침투증강제, 중합제, 방향족 물질, 감미제 및 염료와 같은 기타 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함한다.
- [0123] 용어 "질병(disease)"은 임의의 질병, 불편함, 질병, 증상 또는 적응증을 나타내며, "질환(disorder)" 또는 "조건(condition)"이라는 용어와 호환될 수 있다.
- [0124] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 하기 청구범위를 통틀어 용어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 그 이후에 특징의 존재를 특정하도록 의도되지만, 존재 또는 하나 이상의 다른 기능 추가를 배제하지는 않는다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 "함유하는(containing)", "포함하는(including)" 또는 때때로 "갖는(having)"이라는 용어로 치환될 수 있다.
- [0125] 본 명세서 및 하기 청구범위에서, 용어 " C_{n-m} "은 중점을 포함하는 범위를 나타내며, 여기서 n 및 m은 정수이고 탄소수를 나타낸다. 예는 C_{1-8} , C_{1-6} 등을 포함한다.
- [0126] 본 문서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 다른 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다.
- [0127] **일반 합성**
- [0128] 그의 염을 포함하여 본원에 개시된 화합물은 공지된 유기합성기술을 사용하여 제조될 수 있고, 수많은 가능한 합성 경로 중 임의의 것에 따라 합성될 수 있다.

[0129] 본원에 개시된 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어 용매의 비등점 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질, 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다.

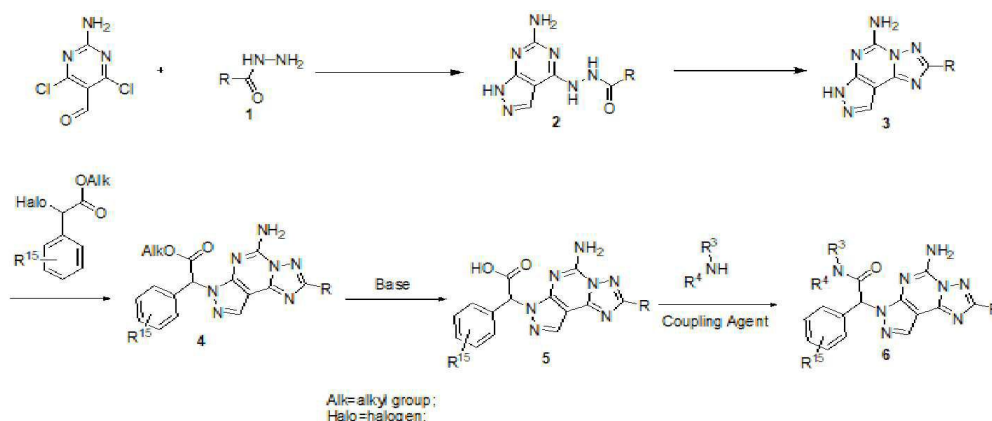
[0130] 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0131] NMR, UV, HPLC, LC-MS 및 TLC와 같은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 반응을 모니터링할 수 있다. 화합물은 HPLC 및 정상 상 실리카 크로마토그래피를 비롯한 다양한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0132] 키랄 분석 HPLC는 상이한 키랄 실시예의 체류시간의 분석을 위해 사용되었고, 조건은 사용된 칼럼, 이동상, 용매 배급량에 따라 하기와 같은 방법으로 분류되었다.

[0133] 본 명세서에 개시된 화합물은 반응식 I 및 반응식 II에 따라 제조될 수 있다.

[0134] **반응식 I**

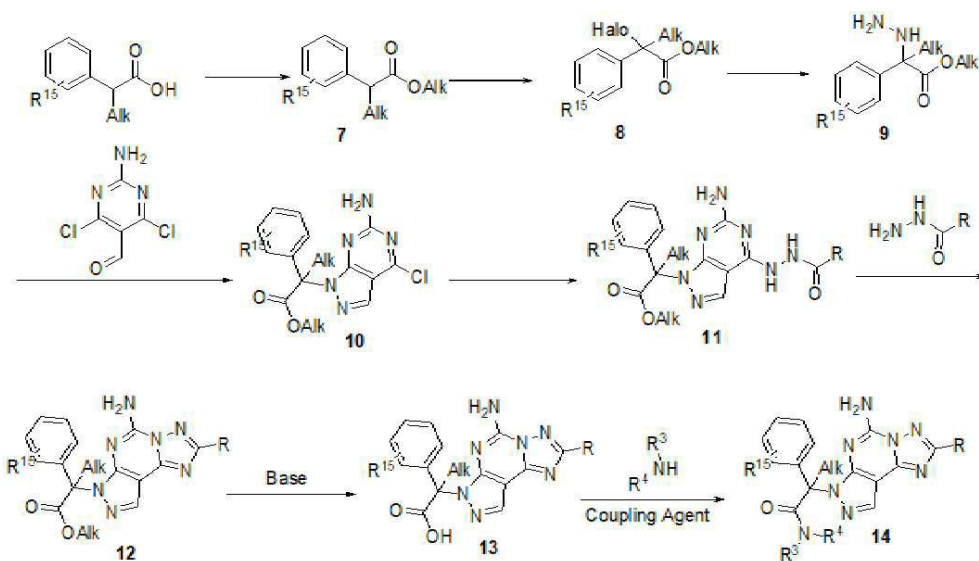


[0135]

[0136] 여기서 R 및 R¹⁵는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0137] 반응식 I에서, 시판되는 알데히드를 카보하이드라지드 1(예를 들면, 푸란-2-카보하이드라지드)과 반응시켜 화학식 2를 형성하고, 이는 산성 조건의 존재하에 재배열되어 화학식 3을 수득한다. 그런 다음 화학식 3을 2-할로-2-페닐아세테이트 에스테르(예를 들면, 메틸 2-브로모-2-페닐아세테이트)와 반응시켜 화학식 4를 형성하고, 이후에 수산화나트륨 또는 포타슘 tert-부톡사이드와 같은 염기를 사용하여 화학식 5의 유리산으로 가수분해시킨다. 화학식 6의 화합물을 제공하기 위해 당업계에 공지된 표준 조건 하에서 산 5의 추가 커플링이 달성된다.

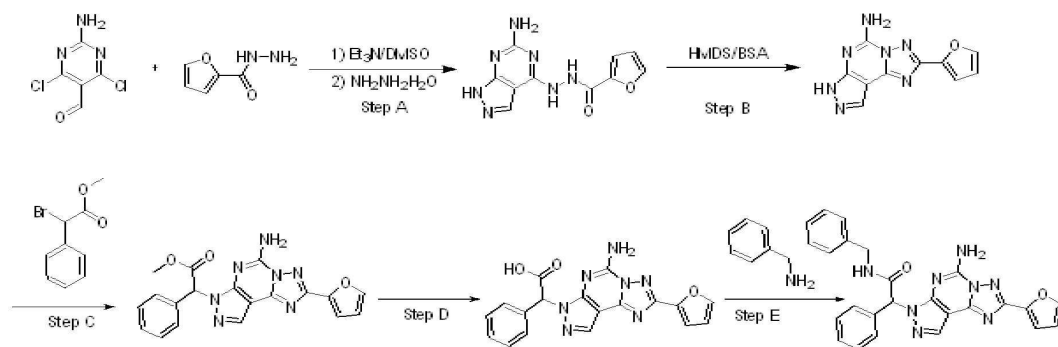
[0138] **반응식 II**



[0139]

- [0140] 여기서 R 및 R¹⁵는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.
- [0141] 반응식 II에서, 상업적으로 입수가능한 산(예를 들면, 2-페닐프로판산)은 당 업계에 공지된 표준 조건하에 에스테르화되어 하나의 할로 원자를 알파 위치에 도입하기 위해 N-브로모숙신이미드와 같은 할로겐화 시약과 반응되는 하나의 화학식 7의 화합물을 제공한다. 화학식 8의 화합물을 하이드라진 수화물과 반응시켜 화학식 9를 형성한다. 화학식 9를 시판되는 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카보알데히드와 반응시켜 화학식 10을 수득하고, 이는 카보하이드라지드(예를 들면, 푸란-2-카보하이드라지드)와 반응하고, 산성 조건의 존재하에 추가로 재배열하여 화학식 12를 수득한다. 이어서 에스테르 12를 수산화나트륨 또는 포타슘 tert-부톡사이드와 같은 염기를 사용하여 화학식 13의 유리산으로 가수분해한다. 화학식 14의 화합물을 제공하기 위해 당업계에 공지된 표준 조건하에서 산 13의 추가 커플링이 달성된다.
- [0142] **실시예**
- [0143] 하기 실시예는 순전히 예시를 위한 것이며 어떤 식으로든 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 달리 명시되지 않는 한, 하기 실시예의 실험 방법은 통상적인 방법이다. 달리 명시되지 않는 한, 시약과 재료는 모두 시판 중인 것들이다. 사용되는 모든 용매 및 화학 물질은 분석 등급 또는 화학적 순도를 갖는다. 용매는 사용하기 전에 모두 재증류된다. 무수 용매는 모두 표준 방법 또는 참조 방법에 따라 준비된다. 컬럼 크로마토그래피용 실리카겔(100-200 메쉬) 및 박층 크로마토그래피(TLC)용 실리카겔(GF254)은 Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. 또는 Yantai Chemical Co., Ltd.에서 시판되고 있다. 모두 석유 에테르 (60-90 °C)/에틸아세테이트(v/v)로 용출되고, 달리 명시되지 않는 한 요오드 또는 에탄올의 몰리브드인산(molybdphosphoric acid) 용액으로 시각화된다. 달리 명시되지 않는 한 모든 추출 용매는 무수 Na₂SO₄로 건조된다. ¹H NMR 스펙트럼은 TMS (tetramethylsilane)를 내부 표준으로 사용하여 Bruker-400 핵 자기 공명 분광계에 기록된다. LC/MS 데이터는 214 nm 및 254 nm에서 감지된 다이오드 어레이 검출기(diode array detector, DAD)와 이온 트랩(ion trap, ESI 소스)이 장착된 Agilent1100 고성능 액체 크로마토그래피-이온 트랩 질량 분석기(LC-MSD 트랩)를 사용하여 기록된다. 시약을 제외한 모든 화합물 이름은 ChemDraw® 버전 14.0에서 생성되었다.
- [0144] 하기 실시예에서는 다음 약어가 사용된다.
- [0145] AcOH 아세트산(Acetic acid)
- [0146] ACN 아세트니트릴(Acetonitrile)
- [0147] Aq 수용성(Aqueous)
- [0148] 염수(Brine) 염수 포화 염화나트륨 수용액(Saturated aqueous sodium chloride solution)
- [0149] Bn 벤질(Benzyl)
- [0150] BnBr 벤질브로마이드(Benzyl Bromide)
- [0151] BPO 벤조일 퍼옥사이드(Benzoyl peroxide)
- [0152] BSA N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(N,O-Bis(trimethylsilyl) acetamide)
- [0153] CH₂Cl₂ or DCM 디클로로메탄(Dichloromethane)
- [0154] DMF N,N-디메틸포름아마이드(N,N-Dimethylformamide)
- [0155] Dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(1,1"-bis(diphenylphosphino) ferrocene)
- [0156] DBU 1,8-디아자바이사이클로[5,4,0]운데크-7-엔(1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene)
- [0157] DIEA or DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민(N,N-diisopropylethylamine)
- [0158] DMAP 4-N,N-디메틸아미노피리딘(4-N,N-dimethylaminopyridine)
- [0159] DMF N, N- 디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide)
- [0160] DMSO 디메틸 설펍사이드(Dimethyl sulfoxide)
- [0161] EtOAc 에틸 아세테이트(Ethyl acetate)

[0162]	EtOH 에탄올(Ethanol)
[0163]	Et ₂ O or 에테르 디에틸에테르(Diethyl ether)
[0164]	g 그램(Grams)
[0165]	h or hr 시간(Hour)
[0166]	HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate)
[0167]	Hex 헥산(Hexane)
[0168]	HCl 염산(Hydrochloric acid)
[0169]	HMDS 헥사메틸디실라잔(Hexamethyldisilazane)
[0170]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피(High-performance liquid chromatography)
[0171]	IPA 이소프로필 알코올(Isopropyl alcohol)
[0172]	i-PrOH 이소프로필 알코올(Isopropyl alcohol)
[0173]	LCMS Liquid chromatography?mass spectrometry
[0174]	mg 밀리그램(milligrams)
[0175]	mL 밀리리터(milliliters)
[0176]	mmol 밀리몰(millimole)
[0177]	MeCN 아세토니트릴(Acetonitrile)
[0178]	MeOH 메탄올(Methanol)
[0179]	Min 분(minutes)
[0180]	ms or MS 질량 스펙트럼(Mass spectrum)
[0181]	Na ₂ SO ₄ 소듐 설페이트(Sodium sulfate)
[0182]	NBS N-브로모숙신이미드(N-Bromosuccinimide)
[0183]	PE 석유 에테르(petroleum ether)
[0184]	prep 분취(preparative)
[0185]	Rt 체류시간(Retention time)
[0186]	RT or rt 실온(Room temperature)
[0187]	TBAF 테트라-부틸 암모늄 플루오라이드(Tetra-butyl ammonium fluoride)
[0188]	TBSCl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(tert-Butyldimethylsilyl chloride)
[0189]	TFA 트리플루오로아세트산(Trifluoroacetic acid)
[0190]	THF 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran)
[0191]	TLC 박막 크로마토그래피(thin layer chromatography)
[0192]	μL 마이크로리터(Microliters)
[0193]	실시예 1: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-벤질-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-benzyl-2-phenylacetamide)



[0194] **단계 A:** N'-(6-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)푸란-2-카보하이드라지드(N'-(6-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)furan-2-carbohydrazide)

[0195] DMSO (600mL) 중의 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카보알데히드(50 g, 0.26 mol) 및 Et₃N (28.9 g, 0.28 mol)의 교반된 용액에 푸란-2-카보하이드라지드(32.8 g, 0.26 mol)를 부분적으로 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 중간체로 전환되었음을 보여주었다. NH₂NH₂.H₂O (14 mL, 0.31 mol)를 첨가하고 용액을 70 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 증발시킨 후 (65 °C에서 오일펌프), 잔류물을 물(500 mL)과 함께 첨가하고 슬러리화하고 여과하였다. 케이크를 물(300 mL)로 한 번 더 슬러리화하고, 여과하고 건조하여 노란색 고체의 생성물을 얻었다. MS: M/e 260 (M+1)⁺.

[0196] **단계 B:** 2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민(2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine)

[0197] BSA (136mL) 및 HMDs (160mL) 중의 N'-(6-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)푸란-2-카보하이드라지드 (17g, 65mmol)의 용액을 110 °C에서 밤새 가열하였다. 용액을 감압하에 60 °C에서 농축시켰다. 잔류물에 물(200 mL)을 첨가하고 1시간 동안 슬러리화하였다. 고체를 여과하고 물로 세척한 후 건조하여 원하는 생성물을 갈색 고체(13.1 g, 83%)로 얻었다. MS: M/e 242 (M+1)⁺.

[0198] **단계 C:** 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세테이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylacetate)

[0199] DMF (50 mL) 중의 2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민(1.0 g, 4.2 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (1.3 g, 9.4 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-페닐아세테이트(1.0 g, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=2:1~1:3)로 정제하여 흰색 고체의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세테이트(200 mg, 24.5%)를 얻었다. MS: M/e 390 (M+1)⁺.

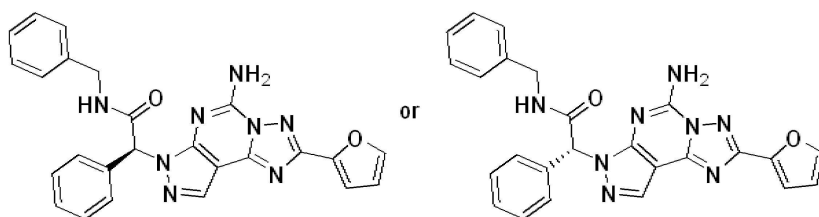
[0200] **단계 D:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylacetic acid)

[0201] MeOH/H₂O (3mL/1mL) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세테이트(200 mg, 0.51 mmol)의 교반된 혼합물에 aq. NaOH (2.0 M, 2 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 대부분의 용매를 제거하여 수층을 얻은 다음 aq. HCl으로 pH = 3~4로 산성화하고, 여과하고, 케이크를 수집하고, 건조하여 흰색 고체로서 목적 화합물(150 mg, 78.2%)을 얻었다. MS: M/e 376 (M+1)⁺.

[0202] **단계 E:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-벤질-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-benzyl-2-phenylacetamide)

[0203] DMF (15 mL) 중의 페닐메탄아민(285 mg, 2.66 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(500 mg, 1.33 mmol), DIEA (1.0 g, 7.75 mmol) 혼합물을 실온에서 HATU (760 mg, 2.0 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 50 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물을 염수(25 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 PE/EtOAc (3:1)로 용리된 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 수득하고, 20 mL의 2-메톡시-2-메틸프로판올을 첨가하고 20 분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 고진공하에 건조시키고 동결 건조하여 목적 화합물(375 mg, 수율: 61%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 4H), 6.70 (dd, *J* = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). MS: M/e 465 (M+1)⁺.

[0204] 실시예 1은 키랄 분취-HPLC(chiral prep-HPLC)에 의해 2개의 거울상 이성질체 입체 이성질체, 실시예 1A (이전 피크) 및 실시예 1B (이후 피크)로 분리되었다. 키랄 분리 조건은 다음과 같다.



[0205]

칼럼 (Column)	CHIRAL ART Cellulose-SB
칼럼 크기(Column size)	2cm × 25 cm, 5um
주입(Injection)	0.8 ML
이동상(Mobile phase)	Hex:EtOH=70:30
흐름속도(Flow rate)	20ml/min
파장(Wave length)	UV 220 nm
온도(Temperature)	25 °C
샘플 용액(Sample solution)	22.9mg/ml in DCM:EtOH=1:3
Prep-HPLC 장비	BJ-Prep-Gilson-HPLC

[0206]

[0207] 실시예 2: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-사이클로헥실-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-cyclohexyl-2-phenylacetamide)

[0208]

DMF (10mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(20 mg, 0.05 mmol), 사이클로헥산아민(10 mg, 0.10 mmol), HATU (22 mg, 0.06 mmol) 및 DIEA (15 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(10 mg, 43.8%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 6.38 (br.s, 1H), 3.60 (s, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 5H), 1.29 - 1.18 (m, 5H)ppm. MS: M/e 457 (M+1)⁺.

[0209]

실시예 3: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N,2-디페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N,2-diphenylacetamide)

[0210]

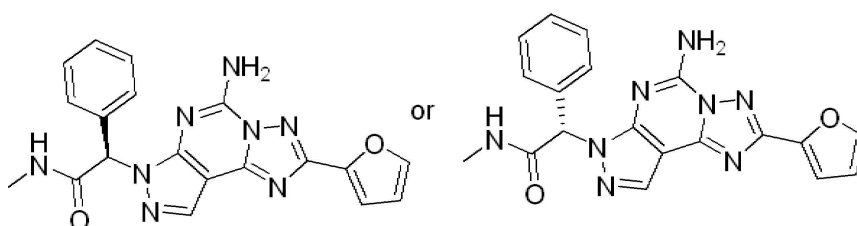
DMF (1 mL) 중의 아닐린(12 mg, 0.13 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(30 mg, 0.08 mmol), DIEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 HATU (36 mg, 0.09 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 5 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물

을 NaHCO_3 (3 mL x 2), 염수(3 mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 생성 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(10.0 mg, 수율: 30%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.6 (s, 1H). MS: M/e 451 ($M+1$)⁺.

[0211] **실시예 4:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-메틸-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-methyl-2-phenylacetamide)

[0212] DMF (5mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산 (30 mg, 0.08 mmol), 메탄아민 하이드로클로라이드 (64 mg, 0.96 mmol), HATU (35 mg, 0.09 mmol) 및 DIPEA (30 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(5 mg, 16.7%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (br.s, 2H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (br.s, 1H), 2.64 (d, J = 4.5 Hz, 3H)ppm. MS: M/e 389 ($M+1$)⁺.

[0213] **실시예 4**는 키랄 분취-HPLC에 의해 2개의 거울상 이성질체 입체 이성질체, **실시예 4A** (이전 피크) 및 **실시예 4B** (이후 피크)로 분리되었다. 키랄 분리 조건은 다음과 같다.



[0214]

칼럼 (Column)	Chiralpak IA
칼럼 크기(Column size)	2cm × 25 cm, 5um
주입(Injection)	1.5 ML
이동상(Mobile phase)	Hex:EtOH=70:30
흐름속도(Flow rate)	20ml/min
파장(Wave length)	UV 220 nm
온도(Temperature)	25 °C
샘플 용액(Sample solution)	16mg/ml in EtOH:DCM
Prep-HPLC 장비	Prep-HPLC-04

[0215]

[0216] **실시예 5:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-에틸-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-ethyl-2-phenylacetamide)

[0217] DMF (5mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(30 mg, 0.08 mmol), 에탄아민(30%, 100 mg, 0.73 mmol), HATU (35 mg, 0.09 mmol) 및 DIPEA (30 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(8.7 mg, 27%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (br.s, 2H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 5H), 7.22 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz,

1H), 6.72 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.36 (br.s, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 403 ($M+1$)⁺.

[0218] **실시예 6:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-메톡시벤질)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-methoxybenzyl)-2-phenylacetamide)

[0219] DMF (2 mL) 중의 (2-메톡시페닐)메탄아민(20 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIEA (150 mg, 1.16 mmol)의 혼합물에 HATU (52 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 20 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물을 염수(10 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(25.0 mg, 수율: 49%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H). MS: M/e 495 ($M+1$)⁺.

[0220] **실시예 7:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-플루오로벤질)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-fluorobenzyl)-2-phenylacetamide)

[0221] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), (2-플루오로페닐)메탄아민(20 mg, 0.15 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (39 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100%EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(40 mg, 63.8%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (br.s, 2H), 7.93 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 7H), 7.23 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.47 (br.s, 1H), 4.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H)ppm. MS: M/e 483 ($M+1$)⁺.

[0222] **실시예 8:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)acetamide)

[0223] DMF (2 mL) 중의 (2-(트리플루오로메톡시)페닐)메탄아민(25 mg, 0.13 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 10 mL의 EtOAc EA를 첨가하고 상기 혼합물을 염수(5 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(28.0 mg, 수율: 48%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.94 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 9H), 7.23 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). MS: M/e 549 ($M+1$)⁺.

[0224] **실시예 9:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((S)-1-페닐에틸)아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((S)-1-phenylethyl)acetamide)

[0225] DMF (2 mL) 중의 (S)-1-페닐에탄-1-아민(25.8 mg, 0.21 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(80 mg, 0.21 mmol), HATU (87.8 mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.3 mL, 과량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 목적 화합물(60 mg, 수율: 59.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 -

8.49 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.42 - 7.18 (m, 11H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.51 - 6.42 (m, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 3H)ppm. MS: M/e 479 (M+1)⁺.

[0226] **실시예 10:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((R)-1-페닐에틸)아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((R)-1-phenylethyl)acetamide)

[0227] DMF (2 mL) 중의 (R)-1-페닐에탄-1-아민(25.8 mg, 0.21 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(80 mg, 0.21 mmol), HATU (87.8 mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.3 mL, 과량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 목적 화합물(32 mg, 수율: 31.8%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.29 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.44 - 7.16 (m, 11H), 6.73 (s, 1H), 6.53 - 6.44 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 3H)ppm. MS: M/e 479 (M+1)⁺.

[0228] **실시예 11:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamide)

[0229] DMF (2 mL) 중의 테트라하이드로-2H-피란-4-아민(20 mg, 0.20 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (55mg, 0.14mmol)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 10 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물을 염수(5 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(26.0 mg, 수율: 52%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.46 - 1.29 (m, 2H). MS: M/e 459 (M+1)⁺.

[0230] **실시예 12:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-사이클로펜틸-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-cyclopentyl-2-phenylacetamide)

[0231] DMF (10mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), 사이클로펜탄아민(13 mg, 0.15 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (39mg, 0.39mmol)의 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(24.5 mg, 42.6%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.14 (br.s, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 6H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.64 (br.s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.31 - 4.09 (m, 1H), 2.12 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.48 (m, 5H), 1.47 - 1.38 (m, 1H)ppm. MS: M/e 443 (M+1)⁺.

[0232] **실시예 13:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)아세트아미드

[0233] DMF (2mL) 중의 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민(20 mg, 0.14 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 10 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물을 염수(5 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(41.0 mg, 수율: 74%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 13.6

Hz, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 1.97 - 1.57 (m, 4H). MS: M/e 505 (M+1)⁺.

[0234] **실시예 14:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-phenylacetamide)

[0235] DMF (2 mL) 중의 2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민(20 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (52 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 10 mL의 EtOAc EA를 첨가하고 혼합물을 염수(5 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(33.0 mg, 수율: 61%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.30 - 8.03 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.06 (m, 5H), 6.81 - 6.68 (m, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 1H). MS: M/e 491 (M+1)⁺.

[0236] **실시예 15:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((R)-크로만-4-일)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((R)-chroman-4-yl)-2-phenylacetamide)

[0237] DMF (2 mL) 중의 (R)-크로만-4-아민하이드록사이드(20 mg, 0.13 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 15 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물을 염수(5 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(13.0 mg, 수율: 23%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 - 8.50 (m, 1H), 8.27 - 8.07 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 5H), 7.18 - 6.98 (m, 2H), 6.93 - 6.76 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.27 - 4.00 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 2H). MS: M/e 507 (M+1)⁺.

[0238] **실시예 16:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((S)-크로만-4-일)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((S)-chroman-4-yl)-2-phenylacetamide)

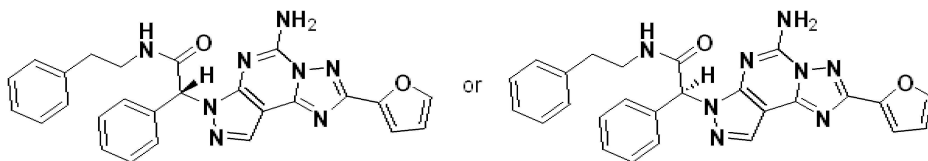
[0239] DMF (2 mL) 중의 (S)-크로만-4-아민하이드록사이드(20 mg, 0.13 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 15 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물을 염수(5 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc EA = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(25.0 mg, 수율: 45%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.05 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 7.17 - 6.98 (m, 2H), 6.91 - 6.76 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 4.26 - 4.03 (m, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 2H). MS: M/e 507 (M+1)⁺.

[0240] **실시예 17:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-펜에틸-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-phenethyl-2-phenylacetamide)

[0241] DMF (8 mL) 중의 2-페닐에탄-1-아민(160 mg, 1.32 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(450 mg, 1.2 mmol), DIEA (650 mg, 5.0 mmol)의 혼합물에 HATU (550mg, 1.4 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 H₂O에 부었다. 흰색 고체가 침전되었고 이를 여과하였다. 고체를 H₂O로 세척하고, 고진공하에 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(385.0 mg, 수율: 67%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 - 8.06 (m, 3H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m,

3H), 6.74 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H). MS: M/e 479 ($M+1$)⁺.

[0242] 실시예 17은 키랄 prep-HPLC에 의해 2개의 거울상 이성질체 입체 이성질체, 실시예 17A (이전 피크) 및 실시예 17B (이후 피크)로 분리되었다. 키랄 분리 조건은 다음과 같다.

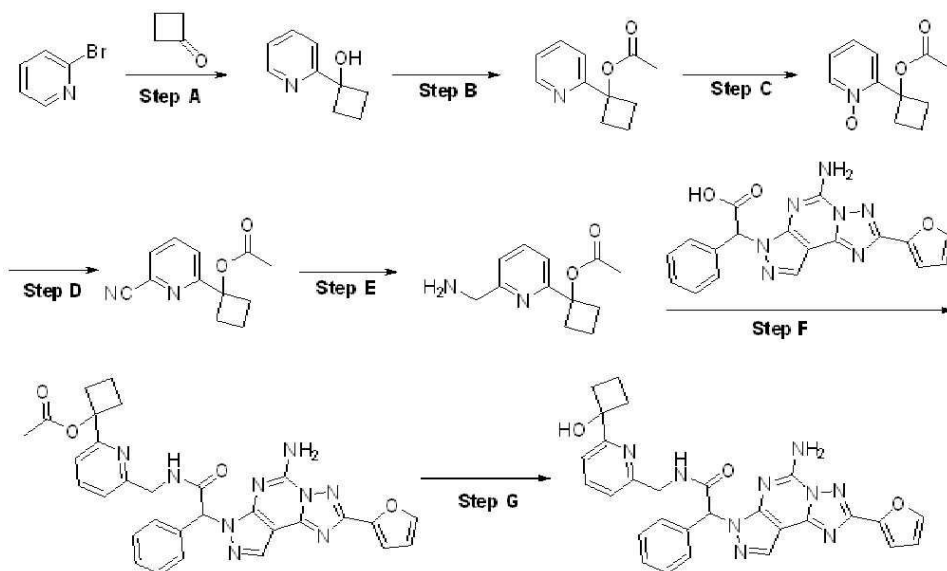


[0243]

칼럼 (Column)	Chiralpak IF
칼럼 크기 (Column size)	2cm × 25 cm, 5μm
주입 (Injection)	1ML
이동상 (Mobile phase)	Hex:EtOH=50:50
흐름속도 (Flow rate)	15mg/min
파장 (Wave length)	UV 220 nm
온도 (Temperature)	25°C
샘플 용액 (Sample solution)	38mg/ml in EtOH:DCM=1:1
Prep-HPLC 장비	Prep-HPLC-04

[0244]

[0245] 실시예 18: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-(1-하이드록시사이클로부틸)피리딘-2-일)메틸)-2-페닐아세트아미드 (2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-(1-hydroxycyclobutyl)pyridin-2-yl)methyl)-2-phenylacetamide)



[0246]

[0247] 단계 A: 1-(피리딘-2-일)사이클로 부탄-1-올(1-(pyridin-2-yl)cyclobutan-1-ol)

[0248] THF (60 mL) 중의 2-브로모피리딘(5.0 g, 31.6 mmol)의 교반된 용액에 n-BuLi (2.4 M, 16 mL) 용액을 N₂하에 -78 °C에서 적가하였다. 20분 동안 교반한 후 -78 °C에서 THF (10 mL) 중의 사이클로부탄올 용액을 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 30분 동안 교반하고 천천히 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50 mL의 NH₄Cl 수용액으로 급냉시키고 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(50 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 노란색 오일의 목적 화합

물(3.5 g, 74%)을 얻었다. MS: M/e 150 (M+1)⁺.

[0249] **단계 B:** 1-(피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(1-(pyridin-2-yl)cyclobutyl acetate)

[0250] CH₂Cl₂ (50 mL) 중의 1-(피리딘-2-일)사이클로부탄-1-올(3.5 g, 23.5 mmol) 및 Et₃N (6.0 g, 59.4 mmol)의 혼합물에 DMAP (550 mg, 4.5 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 AcCl (2.2 g, 28.2 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수(30 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 노란색 오일 형태의 목적 화합물(1.2 g, 27%)을 얻었다. MS: M/e 192 (M+1)⁺.

[0251] **단계 C:** 2-(1-아세톡시사이클로부틸)피리딘 1-옥사이드(2-(1-acetoxycyclobutyl)pyridine 1-oxide)

[0252] CH₂Cl₂ (20 mL) 중의 1-(피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(1.2 g, 6.3 mmol)의 교반된 용액에 고체 m-CPBA (1.6 g, 9.3 mmol)를 0 °C에서 부분적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (30 mL)로 희석하고, NaHCO₃ 수용액 (10 mL x 3), 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 밝은 노란색 오일의 목적 화합물(2.1 g, 조)을 얻었다. MS: M/e 208 (M+1)⁺.

[0253] **단계 D:** 1-(6-시아노피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(1-(6-cyanopyridin-2-yl)cyclobutyl acetate)

[0254] MeCN (20 mL) 중의 2-(1-아세톡시사이클로부틸)피리딘 1-옥사이드(1.7 g, 8.2 mmol) 및 Et₃N (3.0 g, 30 mmol)의 혼합물에 디메틸카르바미드 클로라이드(1.7 g, 16.4 mmol)를 첨가하고 이어서 실온에서 TMSCN (1.6g, 16.4mmol) 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc EA (50 mL)로 희석하고 염수(30 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 노란색 오일의 목적 화합물(420 mg, 24%)을 얻었다. MS: M/e 217 (M+1)⁺.

[0255] **단계 E:** 1-(6-(아미노메틸)피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(1-(6-(aminomethyl)pyridin-2-yl)cyclobutyl acetate)

[0256] NH₂/MeOH (1M, 20 mL) 중의 1-(6-시아노피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(420mg, 1.94mmol) 및 레니 Ni(Raney Ni) (500 mg)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 H₂하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하여 밝은 노란색 오일의 목적 화합물(430 mg, 조생성물)을 얻었다. MS: M/e 221 (M+1)⁺.

[0257] **단계 F:** 1-(6-((2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트아미도)메틸)피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(1-(6-((2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylacetamido)methyl)pyridin-2-yl)cyclobutyl acetate)

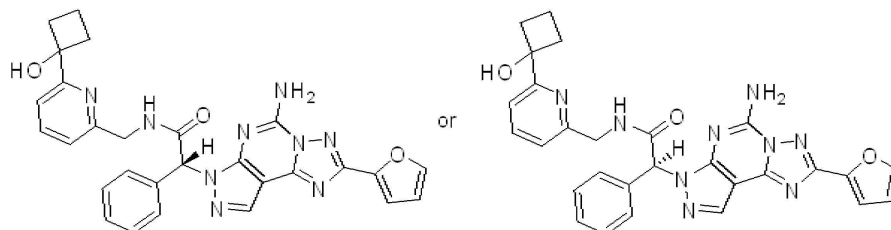
[0258] DMF (10 mL) 중의 1-(6-(아미노메틸)피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(430 mg, 1.95 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(500 mg, 1.33 mmol), DIEA (950 mg, 7.3 mmol)의 혼합물에 HATU (600mg, 1.58mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 H₂O에 붓고 교반하였다. 흰색 고체가 침전되었고 이를 여과하였다. 필터 케이크를 H₂O (20 mL x 2)로 세척하고 공기 중에서 건조하여 무색 오일의 목적 화합물(245 mg, 수율: 32%)을 얻었다. MS: M/e 578 (M+1)⁺.

[0259] **단계 G:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-(1-하이드록시사이클로부틸)피리딘-2-일)메틸)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-(1-hydroxycyclobutyl)pyridin-2-yl)methyl)-2-phenylacetamide)

[0260] MeOH (5 mL) 중의 1-(6-((2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트아미도)메틸)피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(245 mg, 0.42 mmol)의 교반된 용액에 NaOH (2 M, 3 mL) 수용액을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 HCl (1 M)에 의해 pH ~7로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20 mL x 2)로 세척하

고 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 및 *prep*-TLC (EtOAc, 100%)로 정제하여 목적 화합물(135 mg, 59%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.09 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.86 - 1.60 (m, 2H). MS: M/e 536 ($M+1$)⁺.

[0261] 실시예 18은 키랄 *prep*-HPLC에 의해 2개의 거울상 이성질체 입체 이성질체, **실시예 18A** (이전 피크) 및 **실시예 18B** (이후 피크)로 분리되었다. 키랄 분리 조건은 다음과 같다.



[0262]

칼럼 (Column)	chiralpak AS-H
칼럼 크기 (Column size)	2cm × 25 cm, 5 μ m
주입 (Injection)	3.0 mL
이동상 (Mobile phase)	Hex:EtOH=50:50
흐름속도 (Flow rate)	16ml/min
파장 (Wave length)	UV 220 nm
온도 (Temperature)	25°C
샘플 용액 (Sample solution)	8.3mg/ml in EtOH
Prep-HPLC 장비	BJ-Prep-Gilson-HPLC

[0263]

[0264] **실시예 19:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylacetamide)

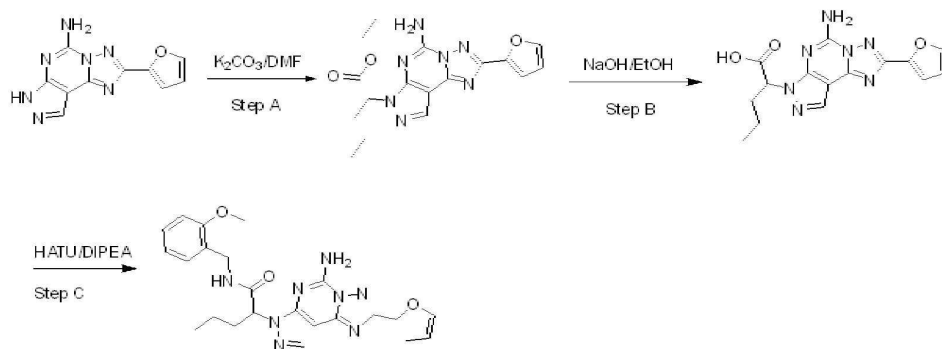
[0265] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(100 mg, 0.27 mmol), NH_3/MeOH (4 N, 5 mL, 20 mmol), HATU (110 mg, 0.29 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.78 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(37 mg, 36.6%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (br.s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.74 (br.s, 2H), 6.36 (s, 1H)ppm. MS: M/e 375 ($M+1$)⁺.

[0266] **실시예 20:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2,3-디하이드로벤조푸란-3-일)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-2-phenylacetamide)

[0267] DMF (1 mL) 중의 2,3-디하이드로벤조푸란-3-아민(20 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(40 mg, 0.11 mmol), DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)을 실온에서 교반하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 10 mL의 EtOAc를 첨가하고 혼합물을 염수(5 mL x 3)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EtOAc = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(25.0 mg, 수율: 46%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (dd, J = 33.2, 7.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.03 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.42 - 7.29

(m, 5H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H). MS: M/e 493 ($M+1$)⁺.

[0268] **실시예 21:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-메톡시벤질)펜타나미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-methoxybenzyl)pentanamide)



[0269]

[0270] **단계 A:** 에틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)펜타노에이트(ethyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)pentanoate)

[0271] DMF (50 mL) 중의 2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민(2 g, 8.3 mmol), 에틸 2-브로모펜타노에이트(2.1 g, 9.9 mmol) 및 K_2CO_3 (2.3 g, 16.6 mmol)를 실온에서 밤새 교반하였다. 용액에 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하고 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 4:1 to 2:1)로 정제하여 에틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)펜타노에이트(600 mg, 20%)를 얻었다. MS: M/e 370 ($M+1$)⁺

[0272] **단계 B:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)펜탄산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)pentanoic acid)

[0273] NaOH 용액 (324 mg, 2 mL의 물)을 에탄올(10 mL) 중의 에틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)펜타노에이트(600 mg, 1.6 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하고 물(10 mL)을 첨가하고 1N HCl 용액으로 pH=5로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하고 건조하여 원하는 생성물을 흰색 고체(475 mg, 86%)로 얻었다. MS: M/e 342 ($M+1$)⁺.

[0274] **단계 C:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-메톡시벤질)펜타나미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-methoxybenzyl)pentanamide)

[0275] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)펜탄산 (50 mg, 0.15 mmol), (2-메톡시벤질)메탄아민(24 mg, 0.18 mmol), HATU (69 mg, 0.18 mmol) 및 DIEA (39 mg, 0.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물(10 mL)로 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 1:1)로 정제하여 원하는 생성물(45 mg, 67%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 3H), 6.95-6.74 (m, 3H), 5.25 (dd, $J=12.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 2H), 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 461 ($M+1$)⁺.

[0276] **실시예 22:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-

c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(3-(trifluoromethyl)benzyl)acetamide)

[0277] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄아민(25.5 mg, 0.13 mmol), HATU (56 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 고체를 시스템으로부터 침전시켰다. 고체를 여과하고 *prep*-TLC로 정제하여 목적 화합물(15 mg, 수율: 21.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.65 - 8.52 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (br.s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 4H), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)ppm. MS: *M/e* 533 (*M*+1)⁺.

[0278] **실시예 23:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(3-메틸벤질)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(3-methylbenzyl)-2-phenylacetamide)

[0279] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), *m*-톨릴메탄아민(16 mg, 0.13 mmol), HATU (56 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 고체를 시스템으로부터 침전시켰다. 고체를 여과하고 *prep*-TLC로 정제하여 목적 화합물을 얻었다(5 mg, 수율: 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.51 - 8.40 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (br.s, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)ppm. MS: *M/e* 479 (*M*+1)⁺.

[0280] **실시예 24:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)acetamide)

[0281] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), (4-(트리플루오로메톡시)페닐)메탄아민(29 mg, 0.15 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(39.3 mg, 55.2%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 9H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.74 (br.s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H)ppm. MS: *M/e* 549(*M*+1)⁺.

[0282] **실시예 25:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(4-메틸벤질)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(4-methylbenzyl)-2-phenylacetamide)

[0283] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), *p*-톨릴메탄아민(19 mg, 0.15 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(15.6 mg, 25.1%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 4H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). MS: *M/e* 479(*M*+1)⁺.

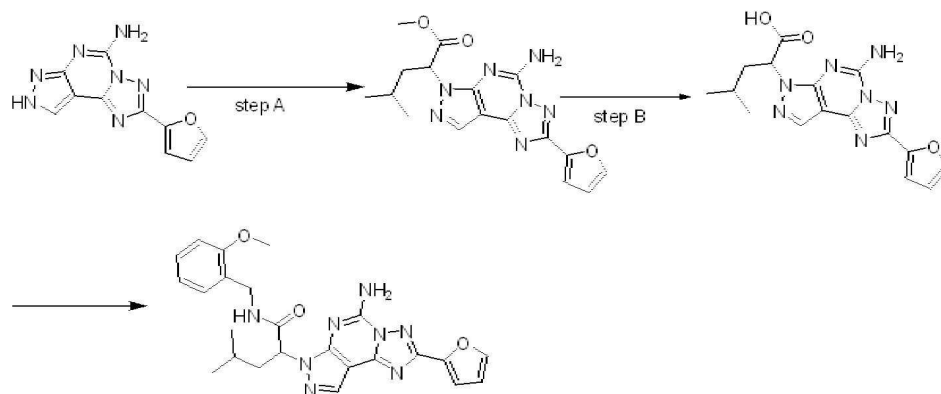
[0284] **실시예 26:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(4-플루오로벤질)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-2-phenylacetamide)

[0285] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-

2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), (4-플루오로페닐)메탄아민(19 mg, 0.15 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(34.7 mg, 55.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (br.s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 - 7.19 (m, 8H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.74 (br.s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 9.7- Hz, 2H). MS: M/e 483(M+1)⁺.

[0286]

실시예 27: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-(2-메톡시벤질)-4-메틸펜타아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide)



[0287]

[0288]

단계 A: 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-4-메틸펜타노에이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-4-methylpentanoate)

[0289]

DMF (10 mL) 중의 2-(푸란-2-일)-8H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-5-아민(482 mg, 2 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃ (552 mg, 4 mmol) 및 메틸 2-브로모-4-메틸펜타노에이트(418 mg, 2 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=3:1~1:1)로 정제하여 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-4-메틸펜타노에이트(280 mg, 37.9%)를 얻었다. MS: M/e 370 (M+1)⁺.

[0290]

단계 B: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-4-메틸펜타산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-4-methylpentanoic acid)

[0291]

MeOH/H₂O (10 mL/5 mL) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-4-메틸펜타노에이트(200 mg, 0.54 mmol)의 교반된 혼합물에 *aq.* NaOH (2.0 M, 4 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 대부분의 용매를 제거하여 수층을 얻은 다음 *aq.* HCl로 pH-3~4로 산성화시키고 여과하고, 케이크를 수집하고, 건조하여 흰색 고체의 목적 화합물(180 mg, 93.8%)을 얻었다. MS: M/e 356 (M+1)⁺.

[0292]

단계 C: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-(2-메톡시벤질)-4-메틸펜타아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide)

[0293]

DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-4-메틸펜타산(36.9 mg, 0.1 mmol), (2-메톡시벤질)메탄아민(13.7 mg, 0.1 mmol), HATU (46 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르

/EtOAc=3:1~1:1)로 정제하여 목적 화합물(35 mg, 74.6%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.09-7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.89-0.83 (m, 6H)ppm. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

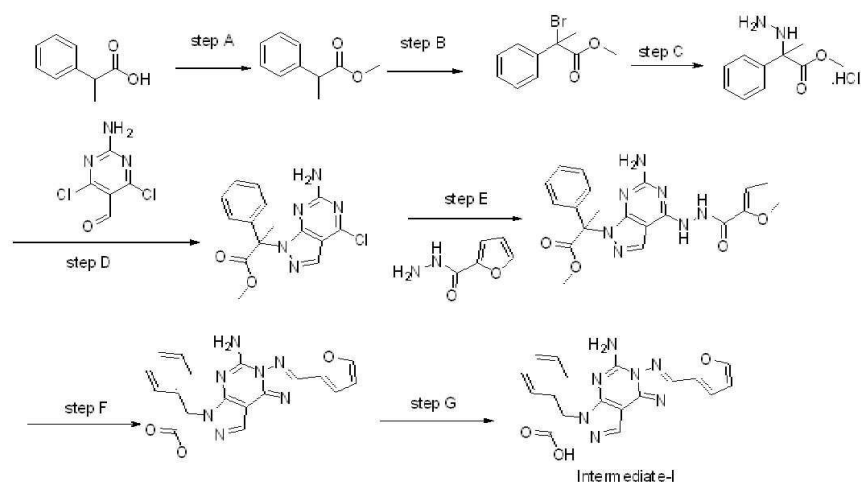
[0294] **실시예 28:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-(4-메톡시벤질)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-2-phenylacetamide)

[0295] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), (4-메톡시벤질)메탄아민(30 mg, 0.15 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(23.6 mg, 36.7%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 7.24 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.74 (br.s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 4H). MS: M/e 495 (M+1)⁺.

[0296] **실시예 29:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)acetamide)

[0297] DMF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), (4-(트리플루오로메틸)벤질)메탄아민(35 mg, 0.15 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1:1~100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(25.7mg, 37.2%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.74 (br.s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 2H). MS: M/e 533 (M+1)⁺.

[0298] **중간체-1:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoic acid)



[0299] **단계 A:** 메틸 2-페닐프로판오에이트(methyl 2-phenylpropanoate)

[0301] MeOH (15 mL) 중의 2-페닐프로판산(5 g, 33.33 mmol) 용액에 염화설포사이드(5.15 g, 50 mmol)를 0 °C에서 적

가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 얼음물(20 mL)로 급냉시키고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=20:1~5:1)로 정제하여 노란색 오일의 메틸 2-페닐프로파노에이트(5.22 g, 95.49%)를 얻었다. MS: M/e 165 (M+1)⁺.

[0302] **단계 B:** 메틸 2-브로모-2-페닐프로파노에이트(methyl 2-bromo-2-phenylpropanoate)

[0303] 아세트화탄소 (20 mL) 중의 메틸 2-페닐프로파노에이트(5.22 g, 31.83 mmol), NBS (6.80 g, 38.19 mmol), BPO (0.385 g, 1.591 mmol)의 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 PE로 세척하고 여과하고, 여과액을 농축하여 노란색 오일의 메틸 2-브로모-2-페닐프로파노에이트(7.57 g, 97.87%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

[0304] **단계 C:** 메틸 2-하이드라지닐-2-페닐프로파노에이트하이드로클로라이드(methyl 2-hydrazinyl-2-phenylpropanoate hydrochloride)

[0305] 아세트니트릴 (200 mL) 중의 메틸 2-브로모-2-페닐프로파노에이트(15 g, 62.2 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 수화물(80%, 15.5 g, 249 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 50 °C로 가온하고 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 H₂O (300 mL)를 첨가하고 EtOAc (200mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)를 첨가하고 0 °C에서 4M HCl/EtOAc 용액 (200 mL)에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 다음 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 EtOAc EA (50 mL)로 세척하고 건조하여 흰색 고체의 목적 생성물(9.8 g, 68.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) ppm. MS: M/e 195 (M+1)⁺.

[0306] **단계 D:** 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylpropanoate)

[0307] 아세트니트릴(30 mL) 중의 메틸 2-하이드라지닐-2-페닐프로파노에이트 하이드로클로라이드(2.38 g, 10.3 mmol)의 교반된 혼합물에 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카보알데히드(1.96 g, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 1M NaHCO₃ 수용액을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 4:1)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물(2.2 g, 64.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H), 7.13-7.11 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (s, 3H) ppm. MS: M/e 332 (M+1)⁺.

[0308] **단계 E:** 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylpropanoate)

[0309] DMSO (20 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로파노에이트(2.03 g, 6.4 mmol)의 교반된 혼합물에 푸란-2-카보하이드라지드(0.85 g, 6.7 mmol) 및 DIEA (2.36 g, 18.3 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 120 °C에서 밤새 교반하였다. 대부분의 용매를 진공에서 농축하고 잔류물에 H₂O (20 mL)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 물로 세척하였다. 조 생성물을 40 °C에서 건조시키고 다음 단계에서 직접 사용하였다(850 mg, 31.5%). MS: M/e 422 (M+1)⁺.

[0310] **단계 F:** 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로파노에이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoate)

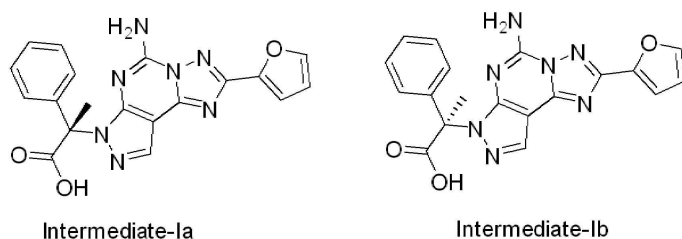
[0311] BSA (7.5 mL) 및 HMDS (7.5 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로파노에이트(750 mg, 1.78 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 BSA 및 HMDS를 제거하였다. 잔류물에 H₂O를 첨가하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한

유기상을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=4:1-2:1)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물(150 mg, 20.9%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.59-6.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)ppm MS: M/e 404 ($M+1$)⁺.

[0312] **단계 G:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판 산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoic acid) (**중간체-I**)

[0313] EtOH (3 mL) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판오에이트 (150 mg, 0.34 mmol)의 교반된 혼합물에 aq. NaOH (2.0 M, 3 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 대부분의 EtOH를 제거하여 수층을 생성한 다음 aq. HCl로 pH=3~4로 산성화시키고 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 건조하여 흰색 고체의 목적 화합물(130 mg, 98.3%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 6H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm. MS: M/e 390 ($M+1$)⁺.

[0314] **중간체-I**는 키랄 *prep*-HPLC에 의해 2개의 거울상 이성질체 입체 이성질체 (**중간체-Ia**, 이전 피크 및 **중간체-Ib**, 이후 피크)로 분리되었다. 키랄 분리 조건은 다음과 같다.

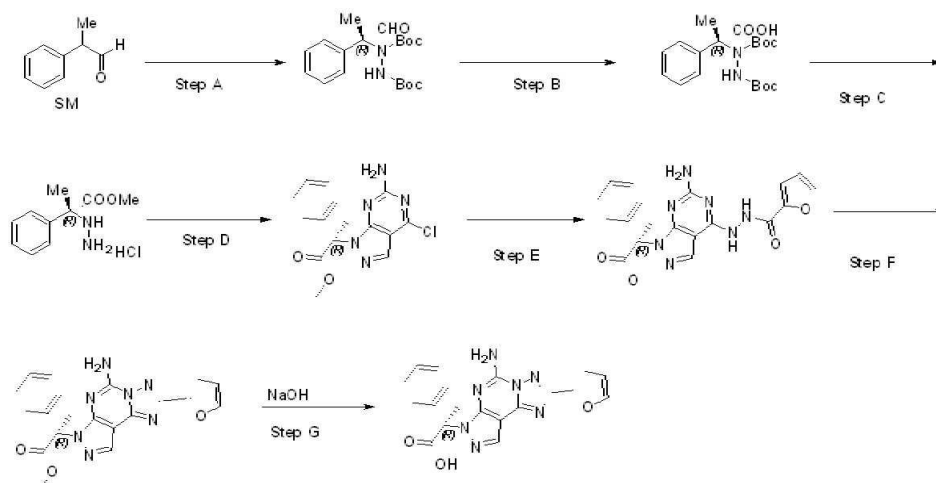


[0315]

칼럼 (Column)	CHIRALPAK-IC
칼럼 크기 (Column size)	5cm × 15 cm, 5um
주입(Injection)	8 ml
이동상(Mobile phase)	$\text{CO}_2:\text{MeOH}(0.1\%\text{DEA})=60:40$
흐름속도(Flow rate)	160ml/min
파장(Wave length)	UV 220 nm
온도(Temperature)	25°C
샘플 용액(Sample solution)	15.1mg/ml in EtOH:ACN:DCM=1:1:1
Prep-SFC 장비	Prep-SFC-350

[0316]

[0317] **중간체-1b**는 다음 경로를 사용하여 합성할 수 있다: (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoic acid)



[0318]

[0319]

단계 A: 디-tert-부틸 1-(1-옥소-2-페닐프로판-2-일)하이드라진-1,2-디카복실레이트(di-tert-butyl 1-(1-oxo-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)

[0320]

건조 THF (0.8 L) 중의 (S)-2-아미노-4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄산(15 g, 0.08 mol)의 교반된 용액에 2-페닐프로판알(53.6 g, 0.4 mol) 및 DTAD (92g, 0.4mol), 0 °C에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응을 천천히 실온으로 가온하고 밤새 N₂하에 교반하였다. 혼합물을 물/염수로 희석하고 EtOAc (600 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 노란색 오일의 목적 화합물(160 g, 조 생성물)을 얻었다.

[0321]

단계 B: 2-(1,2-비스(tert-부톡시카보닐)하이드라지닐)-2-페닐프로판산(2-(1,2-bis(tert-butoxycarbonyl)hydrazinyl)-2-phenylpropanoic acid)

[0322]

DCM (600 mL) 중의 **단계 A** (120g, 0.3mol)의 생성물 용액에 물(150 mL) 중의 NaH₂PO₄ (10.08 g, 0.084 mol) 용액을 첨가하였다. H₂O₂ (150 mL, 1.46 mol 약 4.85 eq))를 0 °C에서 첨가하였다. 그런 다음 물(300 mL) 중의 75% NaClO₂ (46 g, 0.51 mol, 1.275 eq) 용액을 적가하여 온도를 10 °C 이하로 유지하였다. 첨가 후, 반응을 밤새 실온으로 가온시켰다. 교반을 중단하고 수층을 버렸다. 유기층을 10% NaHSO₃ 용액 (300 mL)으로 옮기고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 수집하고 10% NaHSO₃ 용액 (300 mL), 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔류물에 CH₃CN (200 mL)을 첨가하고 혼합물을 다시 농축하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc/PE (1/3~200 mL)로 슬러리화하고 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과하고 EtOAc/PE (1/3, 100 mL)로 세척하여 흰색 고체의 목적 화합물(2 **단계**에 대해 47, 41%)을 얻었다.

[0323]

단계 C: 메틸 2-하이드라지닐-2-페닐프로판노에이트 하이드로클로라이드(methyl 2-hydrazinyl-2-phenylpropanoate hydrochloride)

[0324]

MeOH (1.2 L) 중의 **단계 B** (299 g, 0.787 mol) 생성물의 혼합물에 SOCl₂ (187 g, 1.57 mmol)를 10~30 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 65 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하여 잔류물을 수득하고, 여기에 EtOAc (100 mL)를 첨가하고 다시 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)와 함께 슬러리화하고 여과하고, 케이크를 수집하여 흰색 고체의 목적 화합물(176 g, 97%, ee% = 99.3%)을 얻었다.

[0325]

단계 D: 메틸 (R)-2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로판노에이트(methyl (R)-2-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylpropanoate)

[0326]

CH₃CN (200 mL) 중의 **단계 C** (11.5 g, 50 mmol)의 생성물 및 2-아미노-4,6- 디클로로피리미딘-5-카르보알데히드 (9.6 g, 50 mmol)의 교반된 혼합물에 POCl₃ (7.7 g, 50 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 첨가 후 반응 혼합물을 30 °C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)/수성 시스템에 적가하였다. H₂O (200 mL)에 녹인 K₃PO₄ (37 g, 0.175 mol)를 2시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 EtOAc (40 mL)에 용해시키고, 활성 탄소(5 g)를 첨가하고 석유 에테르 (80 mL)를 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하여 연한 노란색 고체의 목적

화합물(15 g, 90%)을 얻었다.

[0327] **단계 E:** 메틸 (R)-2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로판오에이트(methyl (R)-2-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylpropanoate)

[0328] DMSO (115 mL) 중의 **단계 D** (114 g, 0.344 mol)의 생성물 및 푸란-2-카보하이드라지드(65 g, 0.5166 mol)의 혼합물에 DIPEA (88 g, 0.6888 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N² 하에서 밤새 80 °C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 PE로 희석하였다. PE 층은 버렸다. DMSO 층을 격렬하게 교반하면서 물(1.1L)에 천천히 첨가하였다. 현탁액이 형성되고, 여과되고 물로 세척되었다. 고체는 실온에서 2시간 동안 물(500 mL)로 슬러리화되었고, 여과되고 물로 세척되었으며, 오븐에서 3일에 걸쳐 건조되어 갈색 고체의 목적 화합물(125 g, 86%)을 얻었다.

[0329] **단계 F:** 메틸 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판오에이트(methyl (R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoate)

[0330] BSA (204 g, 1.072 mol) 및 HMDS (161g, 1.072mol)의 혼합물에 **단계 E** (90.3 g, 0.2144 mol)의 생성물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 115 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 EtOH (200 mL)를 실온에서 천천히 첨가하고 생성된 혼합물을 1시간 동안 75 °C에서 가열하였다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 실온에서 밤새 유지하고, 여과하고, 케이크를 PE로 세척하고, 건조시켜 회색 고체(off-white solid)의 목적 화합물(66 g, 76%)을 얻었다.

[0331] **단계 G:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoic acid)

[0332] MeOH/THF (50 mL/150 mL) 중의 **단계 F** (20.4g, 50.62mmol)의 생성물의 혼합물에 4N NaOH (63 mL, 253 mmol)를 첨가하였다. 생성한 혼합물을 30 °C(내온 25~30 °C)에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 농축하였다(욕조 온도 25~30 °C). 잔류물에 pH~3이 될 때까지 물(150 mL) 및 2N HCl을 첨가하였다. 현탁액이 형성되고, 여과되고 물로 세척되었다. 고체를 수집하고 EtOAc (60 mL)로부터 슬러리화하여 고체(10 g)를 얻었다. 모액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)로부터 슬러리화하여 고체(6.5 g)를 얻었다. 여과액을 농축하고 잔류물을 EtOH와 슬러리화하여 생성물(1.1g)을 얻었다. 3-배치 고체를 합하여 총 목적 화합물(17.6 g, 89%)을 얻었다.

[0333] **실시예 30:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-페네틸-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-phenethyl-2-phenylpropanamide)

[0334] THF (15 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(70 mg, 0.18 mmol), HATU (75 mg, 0.20 mmol) 및 DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 교반된 용액에 2-페닐에탄-1-아민(22 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30mL)로 희석한 다음 H₂O (15mL * 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:2)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(53.6 mg, 61%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.62 (t, *J* = 4Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 5H), 6.74 (dd, *J* = 4Hz, 2Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm. MS: *M/e* 493 (*M*+1)⁺.

[0335] **실시예 31:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0336] THF (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(70 mg, 0.18 mmol), HATU (75 mg, 0.20 mmol) 및 DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 교반된 용액에 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(19 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다.

완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(35.1 mg, 41%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.45 (t, *J* = 4Hz, 1H), 7.32-7.10 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 4Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 4Hz, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

[0337] **실시예 31A:** (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((S)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0338] THF (15 ml) 중의 (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.26 mmol), HATU (108 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반된 용액에 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(27 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(53.5 mg, 44%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.46 (t, *J* = 4Hz, 1H), 7.37-7.12 (m, 6H), 6.75 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 4Hz, 2H), 4.26 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

[0339] **실시예 31B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0340] THF (15 ml) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.26 mmol), HATU (108 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반된 용액에 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(27 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)로 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(50.3 mg, 41%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.37-7.10 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

[0341] **실시예 32:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-메틸-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-methyl-2-phenylpropanamide)

[0342] THF (10 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(70 mg, 0.18 mmol), HATU (75 mg, 0.20 mmol) 및 DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 교반된 용액에 메틸아민하이드로클로라이드(12 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(38.3 mg, 53%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (q, *J* = 4Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 4Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 4 Hz, 2Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 4Hz, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm. MS: M/e 403(M+1)⁺.

[0343] **실시예 33:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-(트랜스)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-(trans)-N-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0344] THF (10 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에

trans-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(17 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(35.7 mg, 56%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 4Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 4Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 6H), 0.99 (s, 3H) ppm. MS: M/e 501 (M+1)⁺.

[0345] **실시예 33A:** (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-(트랜스)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((S)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-(trans)-N-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0346] THF (15 ml) 중의 (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 *trans*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(36.6 mg, 57%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.79-3.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 6H), 0.99 (s, 3H) ppm. MS: M/e 501 (M+1)⁺.

[0347] **실시예 33B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-(트랜스)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-(trans)-N-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0348] THF (150 ml) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 *trans*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(40.4 mg, 63%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 4Hz, 2Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.76-3.63 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 6H), 0.99 (s, 3H) ppm. MS: M/e 501 (M+1)⁺.

[0349] **실시예 34:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N,2-디페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N,2-diphenylpropanamide)

[0350] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(30 mg, 0.077 mmol), 아닐린(7.2 mg, 0.077 mmol), HATU (35.3 mg, 0.092 mmol) 및 DIPEA (20mg, 0.154mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(25 mg, 70%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 6H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J*

= 6.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)ppm. MS: M/e 465 (M+1)⁺.

- [0351] **실시예 35:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-벤질-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-benzyl-2-phenylpropanamide)
- [0352] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(30 mg, 0.077 mmol), 페닐메탄아민(8.2 mg, 0.077 mmol), HATU (35.3 mg, 0.092 mmol) 및 DIPEA (20 mg, 0.154 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(18 mg, 48.9%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 11H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)ppm. MS: M/e 479 (M+1)⁺.
- [0353] **실시예 36:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(3-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(3-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)
- [0354] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), 3-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(21 mg, 0.15 mmol), HATU (57 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분취용 TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(23 mg, 38%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J*=12.0Hz, 1H), 7.97 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.74 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.18 (br.s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H) ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.
- [0355] **실시예 37:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(1-(hydroxymethyl)cyclopropyl)-2-phenylpropanamide)
- [0356] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), 1-아미노사이클로프로필)메탄올 하이드로클로라이드(16 mg, 0.13 mmol), DIPEA (60 mg, 0.46 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)을 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc:100%)로 정제하여 동결 건조 후, 목적 화합물(28.0 mg, 수율: 61%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 - 7.82 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.73 - 0.50 (m, 4H). MS: M/e 459 (M+1)⁺.
- [0357] **실시예 38:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((R)-2-hydroxypropyl)-2-phenylpropanamide)
- [0358] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), (R)-1-아미노프로판-2-올(20 mg, 0.26 mmol), DIPEA (60 mg, 0.46 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)을 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15 mL의 EtOAc 및 5 mL의 염수로 처리하였다. 수층을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 mL x 5)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (EtOAc:100%)로 정제하여 동결 건조 후 목적 화합물(12.0 mg, 수율: 27%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.85 (m, 3H), 7.45 - 7.21 (m, 5H), 7.14 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz,

1H), 3.78 - 3.61 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). MS: M/e 447 (M+1)⁺.

[0359] **실시예 39:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-메톡시에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-methoxyethyl)-2-phenylpropanamide)

[0360] DMF (2 mL) 중의 2-메톡시에탄-1-아민(11.6 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc:100%)로 정제하여 목적 화합물(10 mg, 수율: 21.8%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.24 (s, 1H), 7.99 (br.s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 6.78 - 6.64 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)ppm. MS: M/e 447 (M+1)⁺.

[0361] **실시예 40:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-사이클로프로필-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-cyclopropyl-2-phenylpropanamide)

[0362] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), (1-아미노사이클로프로필)메탄올 하이드로클로라이드(10 mg, 0.17 mmol), DIPEA (55 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc:100%)로 정제하여 동결 건조 후 목적 화합물(18.0 mg, 수율: 42%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.21 (s, 1H), 8.11 - 7.87 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.60 - 0.39 (m, 4H). MS: M/e 429 (M+1)⁺.

[0363] **실시예 41:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-모르폴리노에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-morpholinoethyl)-2-phenylpropanamide)

[0364] THF (15 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(80 mg, 0.21 mmol), HATU (86 mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA (80 mg, 0.62 mmol)의 교반된 용액에 2-모르폴리노에탄-1-아민(27 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음 H₂O (15 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (5:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(16.2 mg, 16%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.42-7.23 (m, 5H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.80-6.71 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.27 (s, 3H) ppm. MS: M/e 502 (M+1)⁺.

[0365] **실시예 42:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2-phenylpropanamide)

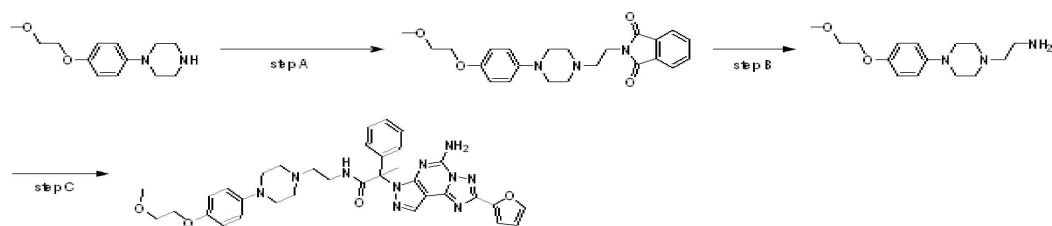
[0366] THF (15 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.26 mmol), HATU (108 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반된 용액에 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메탄아민(43 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음 H₂O (15 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(23.2 mg, 17%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 8$ Hz,

1H), 7.98 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.71 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.31-4.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm. MS: M/e 523 ($M+1$)⁺.

[0367] **실시예 43:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-사이클로헥실-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-cyclohexyl-2-phenylpropanamide)

[0368] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(30 mg, 0.077 mmol), 사이클로헥산아민(7.6 mg, 0.077 mmol), HATU (35.3 mg, 0.092 mmol) 및 DIPEA (20 mg, 0.154 mmol)를 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(19 mg, 52.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 6.74 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H), 1.61 (s, 5H), 1.20 - 1.09 (m, 5H)ppm. MS: M/e 471 ($M+1$)⁺.

[0369] **실시예 44:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(4-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(4-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-2-phenylpropanamide)



[0370]

[0371] **단계 A:** 2-(2-(4-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온(2-(2-(4-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione)

[0372] DMF (20 mL) 중의 1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페라진(1 g, 4.24 mmol), 2-(2-브로모에틸)이소인돌린-1,3-디온(1.08 g, 4.24 mmol) 및 K₂CO₃ (1.17 g, 8.48 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)에 붓고 여과하였다. 케이크를 수집하고, 건조하여 흰색 고체의 목적 화합물(800 mg, 46.1%)을 얻었다. MS: M/e 410 ($M+1$)⁺.

[0373] **단계 B:** 2-(4-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-아민(2-(4-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-amine)

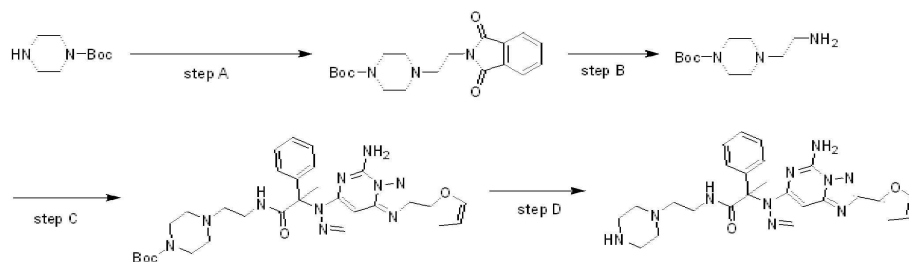
[0374] EtOH (20 mL) 중의 **단계 A**의 생성물(800 mg, 1.96 mmol)의 교반된 용액에 N₂H₄·H₂O (196 mg, 3.91 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후 반응물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 EtOAc (40 mL)로 세척하고 여과하였다. 여과액을 농축하여 하얀색 시럽의 목적 화합물(490 mg, 89.6%)을 얻었다. MS: M/e 280 ($M+1$)⁺.

[0375] **단계 C:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(4-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(4-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-2-phenylpropanamide)

[0376] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), 단계 B (28 mg, 0.1 mmol)의 생성물, HATU (46 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로

정제하여 목적 화합물을 수득하고, 이를 EtOH로 세척하고 여과하여 추가로 정제하였다. 케이크를 수집하고 건조하여 목적 화합물(15 mg, 23%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 7H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 4H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.29 (s, 3H) 2.72-2.58 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 6H), 2.29 (s, 3H)ppm. MS: M/e 651 (M+1)⁺.

[0377] **실시예 45:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(2-(피페라진-1-일)에틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)propanamide)



[0378]

[0379] **단계 A:** tert-부틸 4-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(tert-butyl 4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)piperazine-1-carboxylate)

[0380] DMF (20 mL) 중의 tert-부틸피페라진-1-카복실레이트(1 g, 5.38 mmol), 2-(2-브로모에틸)이소인돌린-1,3-디온(1.36 g, 5.38 mmol) 및 K₂CO₃ (1.48 g, 10.76 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)에 붓고 여과하였다. 케이크를 수집하고 건조하여 흰색 고체의 목적 화합물(700 mg, 36.2%)을 얻었다. MS: M/e 360 (M+1)⁺.

[0381] **단계 B:** tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카복실레이트(tert-butyl 4-(2-aminoethyl)piperazine-1-carboxylate)

[0382] EtOH (20 mL) 중의 **단계 A** (700 mg, 1.95 mmol)의 교반된 용액에 N₂H₄·H₂O (195 mg, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후 반응물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 EtOAc (40 mL)로 세척하고 여과하였다. 여과액을 농축하여 무색 시럽의 목적 화합물(460 mg, 100%)을 얻었다. MS: M/e 230 (M+1)⁺.

[0383] **단계 C:** tert-부틸 4-(2-(2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)에틸)피페라진-1-카복실레이트(tert-butyl 4-(2-(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanamido)ethyl)piperazine-1-carboxylate)

[0384] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(60 mg, 0.154 mmol), **단계 B** (35.3 mg, 0.154 mmol)의 생성물, HATU (70.6 mg, 0.18 mmol) 및 DIPEA (40 mg, 0.308 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 하얀색 고체의 목적 화합물(34 mg, 36.8%)을 얻었다. MS: M/e 601 (M+1)⁺.

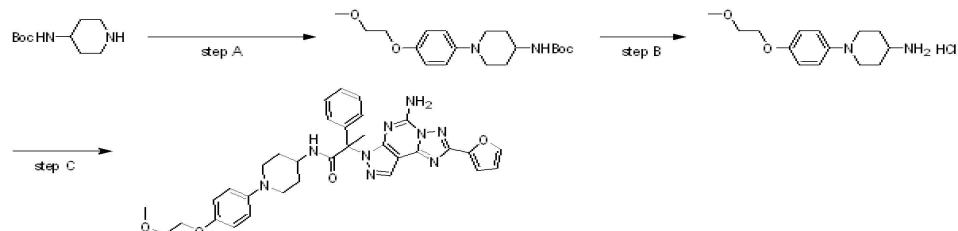
[0385] **단계 D :** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(2-(피페라진-1-일)에틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)propanamide)

[0386] EtOAc (3 mL) 중의 **단계 C** (34 mg, 0.057 mmol)의 생성물의 교반된 용액에 EtOAc/HCl (g) (4.0 M, 3 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 ~3mL로 농축하고 여과하였다. 케이크를 수집하고 건조하여 목적 생성물(28 mg, 52.2%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.83 (s, 1H), 9.55 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 4H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.75

(dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 39.8, 33.2$ Hz, 13H), 2.29 (s, 3H)ppm. MS: M/e 501 ($M+1$)⁺.

[0387]

실시예 46: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페리딘-4-일)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(1-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperidin-4-yl)-2-phenylpropanamide)



[0388]

[0389]

단계 A: tert-부틸 (1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페리딘-4-일)카바메이트(tert-butyl (1-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperidin-4-yl)carbamate)

[0390]

톨루엔(30 mL) 중의 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트(2.3g, 10mmol), 1-브로모-4-(2-메톡시에톡시)벤젠(2 g, 10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.905 g, 1 mmol), X-phos (0.952 g, 2 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6.52 g, 20 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 3시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응을 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 EtOAc/ H_2O (50 mL/20 mL)로 처리하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=8:1~3:1)로 정제하여 노란색 오일의 목적 화합물(0.9 g, 25.8%)을 얻었다. MS: M/e 351 ($M+1$)⁺.

[0391]

단계 B: 1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페리딘-4-아민 하이드로클로라이드(1-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperidin-4-amine hydrochloride)

[0392]

CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 **단계 A**의 생성물(0.9 g, 2.57 mmol)의 교반된 용액에 EtOAc/HCl(g) (4.0 M, 4 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응을 밤새 교반하였다. 반응을 ~5 mL로 농축하고 여과하였다. 케이크를 수집하고 건조하여 흰색 고체의 목적 화합물(680 mg, 92.4%)을 얻었다. MS: M/e 251 ($M+1$)⁺.

[0393]

단계 C: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피페리딘-4-일)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(1-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)piperidin-4-yl)-2-phenylpropanamide)

[0394]

DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), 단계 B (28.6 mg, 0.1 mmol)의 생성물, HATU (46 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(27 mg, 43.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.87 - 6.71 (m, 5H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.91 - 1.69 (m, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H)ppm. MS: M/e 622 ($M+1$)⁺.

[0395]

실시예 47: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0396]

DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(13.7 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고,

prep-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(27 mg, 57%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.54 (m, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 2H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0397] **실시예 48:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0398] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(13.7 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 *prep*-TLC (EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(31 mg, 65%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.54 (m, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 2H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0399] **실시예 48A:** (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드((S)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0400] DMF (4 mL) 중의 (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.26 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(35.3 mg, 0.26 mmol), HATU (120 mg, 0.31 mmol) 및 DIPEA (67 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 *prep*-TLC (EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(53 mg, 52.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.54 (m, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 2H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0401] **실시예 48B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0402] DMF (4 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100mg, 0.26mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(35.3mg, 0.26mmol), HATU (120mg, 0.31mmol) 및 DIPEA (67 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(50 mg, 52.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.54 (m, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 2H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0403] **실시예 49:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)propanamide)

[0404] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.12 mmol), 테트라하이드로푸란-2-일메탄아민(16 mg, 0.15 mmol), HATU (57 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (31 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물(10 mL)로 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분취용 TLC (EtOA

c)로 정제하여 원하는 생성물(20 mg, 33%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (br.s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.74 (d, J =4.0Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.49-1.40 (m, 1H) ppm. MS: M/e 473 (M+1) $^+$.

[0405] **실시예 50:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸)프로판아미드

[0406] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.12 mmol), (R)-(테트라 하이드로푸란-2-일)메탄아민(16 mg, 0.15 mmol), HATU (57 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (31 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물(10 mL)로 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분취용 TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(20 mg, 33%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.94 (br.s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79-1.63 (m, 3H), 1.49-1.40 (m, 1H) ppm. MS: M/e 473 (M+1) $^+$.

[0407] **실시예 51:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(((S)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)propanamide)

[0408] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.12 mmol), (S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메탄아민(16 mg, 0.15 mmol), HATU (57 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (31 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물(10 mL)로 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분취용 TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(26 mg, 43%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.94 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.74 (d, J =4.0Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.49-1.40 (m, 1H) ppm. MS: M/e 473 (M+1) $^+$.

[0409] **실시예 52:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(트랜스)-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(trans)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0410] THF (15 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.26 mmol), HATU (108 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반된 용액에 trnas-4-아미노사이클로헥산-1-올(33 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음 H₂O (15 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)를 사용하는 prep-TLC로 정제하여 생성물(71.0 mg, 57%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 4Hz, 2Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.24-1.11 (m, 4H) ppm. MS: M/e 487 (M+1) $^+$.

[0411] **실시예 52B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((trans)-4-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0412] THF (60 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(6.0 g, 15.4 mmol), (trans)-4-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드(2.7 g, 17.9 mmol), DIPEA (7.9 g, 61.2 mmol)의 혼합물에 HATU (6.4 g, 16.8 mmol)를 실온에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액에 aq. NaHCO₃, 10분 동안 교반하고 EtOAc (50 mL x

2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(50 mL x 2)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6.8 g의 조 생성물을 얻었고, 이를 헵탄/아세톤 (3:7, 100 mL)으로 재결정하였다. 현탁액을 여과하고, 헵탄/아세톤 (1:1, 20 mL)으로 세척하고 고진공 하에서 2시간 동안 건조하여 표제 생성물(4.5 g, 수율: 60%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.13 - 7.82 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.86 - 1.63 (m, 4H), 1.27 - 1.12 (m, 4H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0413] **실시예 53:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(((S)-테트라하이드로푸란-3-일)메틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)methyl)propanamide)

[0414] DMF (2 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*] 피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), (S)-(테트라하이드로푸란-3-일)메탄아민(10 mg, 0.1 mmol) 및 DIPEA (25 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 HATU (38 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 급냉시키고, EtOAc (30 mL x 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 *prep*-TLC (100% EtOAc)로 정제하여 표제 생성물(20 mg, 43%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 10.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 2.95 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.90 - 1.71(m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H). MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0415] **실시예 54:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(((R)-테트라하이드로푸란-3-일)메틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)methyl)propanamide)

[0416] DMF (2 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), (R)-(테트라하이드로푸란-3-일)메탄아민(10 mg, 0.1 mmol) 및 DIPEA (25 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 HATU (38 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 급냉시키고, EtOAc (30 mL x 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 *prep*-TLC (100% EtOAc)로 정제하여 표제 생성물(28 mg, 60%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 10.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 3.70 - 3.46 (m, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 2.95 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.90 - 1.69(m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H). MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0417] **실시예 55:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-phenylpropanamide)

[0418] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), 2-아미노에탄-1-올(10 mg, 0.16 mmol), DIPEA (55 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(7.0 mg, 수율: 16%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.10 - 7.83 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). MS: M/e 433 (M+1)⁺.

[0419] **실시예 56:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((1S, 2R)-2-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-

e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0420] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(30 mg, 0.077 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산-1-올(8.9 mg, 0.077 mmol), HATU (35 mg, 0.092 mmol) 및 DIPEA (30 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(14 mg, 37.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 7.31 (q, *J* = 6.6 Hz, 3H), 7.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.54 - 1.39 (m, 6H), 1.24 (m, 2H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0421] **실시예 57:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드

[0422] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(30 mg, 0.077 mmol), (1S,2S)-2-아미노사이클로헥산-1-올(8.9 mg, 0.077 mmol), HATU (35 mg, 0.092 mmol) 및 DIPEA (30 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(23.5 mg, 62.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.42 (dd, *J* = 22.1, 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 4H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0423] **실시예 58:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0424] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(30 mg, 0.077 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로헥산-1-올(8.9 mg, 0.077 mmol), HATU (35 mg, 0.092 mmol) 및 DIPEA (30 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(22 mg, 58.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.31 (q, *J* = 6.5 Hz, 3H), 7.25 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.54 - 1.39 (m, 6H), 1.23 (m, 2H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0425] **화합물 58A:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0426] DMF (5 mL) 중의 (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.257 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로헥산-1-올(29.5 mg, 0.257 mmol), HATU (117 mg, 0.308 mmol) 및 DIPEA (99mg, 0.77mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(35 mg, 28.2%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.49 - 1.33 (m, 6H), 1.23 (m, 2H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

- [0427] **화합물 58B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)
- [0428] DMF (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.257 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로헥산-1-올(29.5 mg, 0.257 mmol), HATU (117 mg, 0.308 mmol) 및 DIPEA (99mg, 0.77mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(40 mg, 32%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (m, 6H), 1.24 (s, 2H).. MS: M/e 487(M+1)⁺.
- [0429] **실시예 59:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((S)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)propanamide)
- [0430] DMF (5 mL) 중의 (S)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민하이드로클로라이드(21 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 수율: 10.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 - 8.18 (m, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 3H), 7.62 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.90 - 3.59 (m, 3H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.40 (m, 3H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.
- [0431] **실시예 60:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((R)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)propanamide)
- [0432] DMF (5 mL) 중의 (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민하이드로클로라이드(21 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1mmol), HATU (43mg, 0.11mmol) 및 DIPEA (0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 수율: 51.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 - 8.19 (m, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 3H), 7.60 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 3.88 - 3.56 (m, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.35 (m, 3H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.
- [0433] **실시예 61:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)methyl)propanamide)
- [0434] DMF (5 mL) 중의 (테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄아민(18 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 수율: 62.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 7.83 (m, 3H), 7.72 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.86 - 6.62 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.81 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.32 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 1H)ppm. MS: M/e 487 (M+1)⁺.

- [0435] **실시예 62:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-phenylpropanamide)
- [0436] DMF (0.1 mL) 중의 N^1, N^1 -디메틸에탄-1,2-디아민(14 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (MeOH/DCM: 1/5)로 정제하여 표제 화합물(12 mg, 수율: 31.8%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.15 - 7.90 (m, 3H), 7.78 (br.s, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 7.16 - 6.96 (m, 2H), 6.79 - 6.64 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 6H), 2.99 - 2.72 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)ppm. MS: M/e 460 (M+1) $^+$.
- [0437] **실시예 63:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(o-톨릴)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(o-tolyl)propanamide)
- [0438] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(o-톨릴)프로판산(35 mg, 0.09 mmol), 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(14 mg, 0.13 mmol), HATU (50 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA (24 mg, 0.18 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분취용 TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(20 mg, 48%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.00 (br.s, 2H), 7.95 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 4H), 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.74 (br.s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ppm. MS: M/e 489 (M+1) $^+$.
- [0439] **실시예 64:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(pyridin-3-yl)propanamide)
- [0440] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), 피리딘-3-아민(15 mg, 0.16 mmol), DIPEA (75 mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(12 mg, 수율: 26%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.17 - 7.97 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 3.2$, 1.6 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H). MS: M/e 466 (M+1) $^+$.
- [0441] **실시예 65:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-4-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(pyridin-4-yl)propanamide)
- [0442] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), 피리딘-3-아민(15 mg, 0.16 mmol), DIEA (75 mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 HATU (46mg, 0.12 mmol)을 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(25 mg, 수율: 54%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 2.51 (s, 3H). MS: M/e 466

(M+1)⁺.

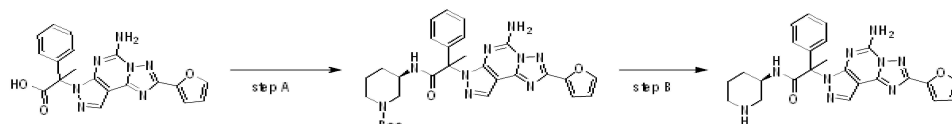
[0443] **실시예 66:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-2-일메틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)propanamide)

[0444] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), 피리딘-2-일메탄아민(10 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(23 mg, 48%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 7H), 6.74 (s, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)ppm. MS: M/e 480 (M+1)⁺.

[0445] **실시예 66B:** (R) -2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-2-일메틸)프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)propanamide)

[0446] DMF (3 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), 피리딘-2-일메탄아민(10 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DMF 내 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(26 mg, 54%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 7H), 6.74 (s, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)ppm. MS: M/e 480 (M+1)⁺.

[0447] **실시예 67:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((R)-피페리딘-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((R)-piperidin-3-yl)propanamide)



[0448] **단계 A:** tert 부틸 (3R)-3-(2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)피페리딘-1-카복실레이트(tert-butyl (3R)-3-(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanamido)piperidine-1-carboxylate)

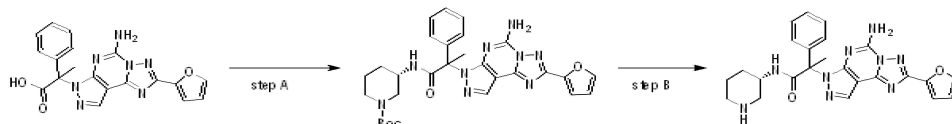
[0450] MF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), tert-부틸(R)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(20 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 하얀색 고체의 목적 화합물(23 mg, 40.3%)을 얻었다. MS: M/e 572 (M+1)⁺.

[0451] **단계 B:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((R)-피페리딘-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((R)-piperidin-3-yl)propanamide)

[0452] CH₂Cl₂ (4 mL) 중의 단계 A (23 mg, 0.04 mmol)의 생성물의 교반된 용액에 EtOAc/HCl(g) (4.0 M, 1 mL)을 첨가

하였다. 첨가 후, 반응을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 목적 화합물(22 mg, 100%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.18 - 8.85 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 25.6, 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 40.8, 12.4 Hz, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.89 - 1.38 (m, 4H)ppm. MS: M/e 472 (M+1) $^+$.

[0453] **실시예 68:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((S)-피페리딘-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((S)-piperidin-3-yl)propanamide)



[0454]

[0455] **단계 A:** tert-부틸 (3S)-3-(2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)피페리딘-1-카복실레이트(tert-butyl (3S)-3-(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanamido)piperidine-1-carboxylate)

[0456] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), tert-부틸(S)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(20 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 하얀색 고체의 목적 화합물(10 mg, 18.7%)을 얻었다. MS: M/e 572 (M+1) $^+$.

[0457] **단계 B:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((R)-피페리딘-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((R)-piperidin-3-yl)propanamide)

[0458] CH₂Cl₂ (4mL) 중의 단계 A (23 mg, 0.04 mmol)의 생성물의 교반된 용액에 EtOAc/HCl(g) (4.0 M, 1 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 목적 화합물(9 mg, 100%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.18 - 8.85 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 25.6, 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 40.8, 12.4 Hz, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.89 - 1.38 (m, 4H)ppm. MS: M/e 472 (M+1) $^+$.

[0459] **실시예 69:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(시스)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0460] THF (15 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 혼합물에 cis-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(17 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음 H₂O (15 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)로 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(39.2 mg, 61%)을 얻었다. ^1H , 7.31-7.23 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8Hz, 2H) 6.73 (dd, J = 4, 2Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.06 (s, 3H) ppm. MS: M/e 501 (M+1) $^+$.

[0461] **실시예 69A:** (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(시스)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((S)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-

phenylpropanamide)

[0462] THF (15 ml) 중의 (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.26 mmol), HATU (108 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반된 혼합물에 *cis*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(33 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:4)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(70.1 mg, 54%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.06-7.88 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.79-6.70 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.05 (s, 3H) ppm. MS: M/e 501 (M+1)⁺.

[0463] **실시예 69B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(시스)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0464] THF (15 ml) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.26 mmol), HATU (108 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반된 용액에 *cis*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(33 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:4)를 사용하여 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(65.5 mg, 51%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.10-7.88 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 4Hz, 2Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.05 (s, 3H) ppm. MS: M/e 501 (M+1)⁺.

[0465] **실시예 70:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(2-메톡시페닐)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(2-methoxyphenyl)propanamide)

[0466] DMF (2 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(2-메톡시페닐)프로판산(50 mg, 0.1 mmol), 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(13 mg, 0.13 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (50 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc/MeOH=2:1)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(16 mg, 수율: 32%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 - 7.83 (m, 3H), 7.37 - 7.19 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS: M/e 505 (M+1)⁺.

[0467] **실시예 71:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1-하이드록시사이클로부틸)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1-hydroxycyclobutyl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0468] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c] 피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), 1-(아미노메틸)사이클로부탄-1-올(12 mg, 0.12 mmol), DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EA100%)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(39 mg, 수율: 83%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.83 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.25 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz,

1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 1H). MS: M/e 473 ($M+1$)⁺.

[0469] **실시예 72:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1-하이드록시사이클로헥실)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1-hydroxycyclohexyl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0470] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), 1-(아미노메틸)사이클로헥산-1-올(20 mg, 0.12 mmol), DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EA100%)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(27 mg, 수율: 54%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.14 - 7.78 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 - 1.02 (m, 10H). MS: M/e 501 ($M+1$)⁺.

[0471] **실시예 73:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)propanamide)

[0472] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.2570 mmol), 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-아민(40 mg, 0.3085 mmol), HATU (146 mg, 0.3856 mmol), DIPEA (99 mg, 0.7712 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=40:1~10:1)로 정제하여 생성물(62 mg, 48.2%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.15 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 23.4, 11.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 1H), 1.02 (ddd, $J = 23.9, 12.0, 4.2$ Hz, 2H). MS: M/e 501 ($M+1$)⁺.

[0473] **실시예 74:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(2-(테트라하이드로푸란-3-일)에틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl)propanamide)

[0474] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.2570 mmol), 2-(테트라하이드로푸란-3-일)에탄-1-아민(35 mg, 0.3085 mmol), HATU (146 mg, 0.3856 mmol), DIPEA (99 mg, 0.7712 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=40:1~10:1)로 정제하여 생성물(64 mg, 51.2%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 14.1, 5.7$ Hz, 4H), 7.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 7.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.47 (dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H). MS: M/e 487 ($M+1$)⁺.

[0475] **실시예 75:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-2-phenylpropanamide)

[0476] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.2570 mmol), 2-(2-메톡시에톡시)에탄-1-아민(37 mg, 0.3085 mmol), HATU (146 mg, 0.3856 mmol), DIPEA (99 mg, 0.7712 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O

(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=40:1~10:1)로 정제하여 표적 생성물(85 mg, 67.48%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.29 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 3H), 3.22 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS: M/e 491 (M+1)⁺.

[0477] **실시예 76:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-(시스)-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0478] THF (15 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50mg, 0.39mmol)의 교반된 용액에 *cis*-4-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드(20 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음 H₂O (15 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:5)로 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(37.4 mg, 60%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.10-7.90 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 8Hz, 2H) 6.74 (dd, *J* = 4Hz, 2Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.56-1.37 (m, 8H) ppm. MS: M/e 487 (M+1)⁺.

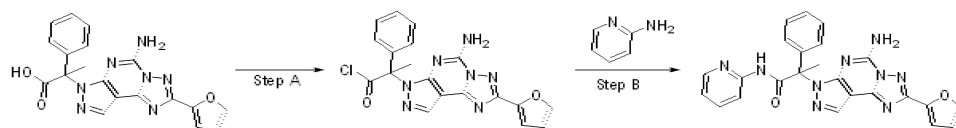
[0479] **실시예 76A:** (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-(시스)-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((S)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0480] THF (20 mL) 중의 (S)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(150 mg, 0.39 mmol), HATU (161 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA (149 mg, 1.16 mmol)의 교반된 용액에 *cis*-4-아미노사이클로헥산-1-올(58 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음 H₂O (15 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:4)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(103.9 mg, 55%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.09-7.90 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.86-6.70 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.59-1.38 (m, 8H) ppm. MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0481] **실시예 76B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-(시스)-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0482] THF (20 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(150 mg, 0.39 mmol), HATU (161 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA (149 mg, 1.16 mmol)의 교반된 용액에 *cis*-4-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드(58 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음 H₂O (15 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:4)로 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(123.1 mg, 66%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.08-7.90 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 4Hz, 2Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 4Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.57-1.38 (m, 8H) ppm. MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0483] **실시예 77:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-2-일)프로판아미드



[0484]

[0485]

단계 A: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판노일 클로라이드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoyl chloride)

[0486]

SOCl_2 (10 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산 40 mg을 70 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 용액을 농축 건조시켰다. 20 mL의 CH_2Cl_2 를 첨가하고 생성된 혼합물을 다시 농축하여 SOCl_2 잔류물을 제거하여 표제 생성물(45 mg, 미정제)을 밝은 갈색 오일로 수득하고 다음에 직접 사용하였다.

[0487]

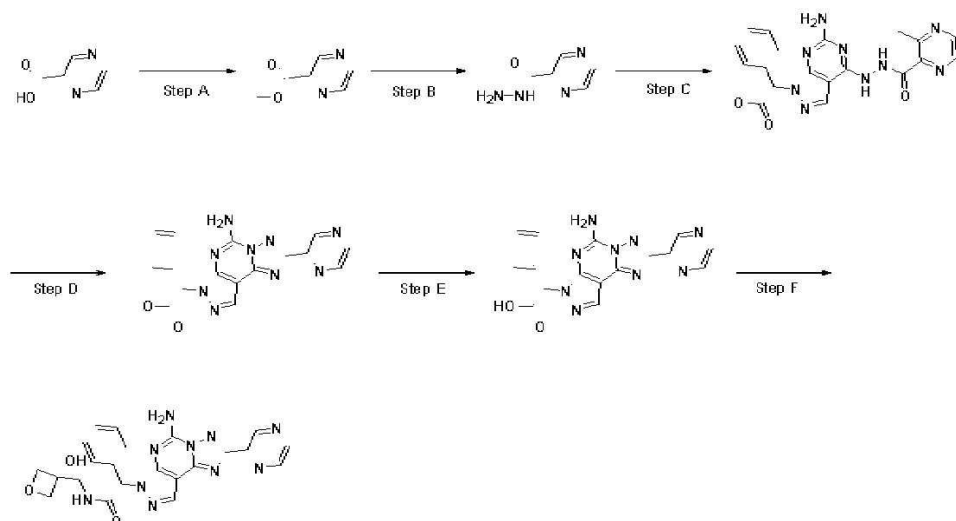
단계 B: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-2-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(pyridin-2-yl)propanamide)

[0488]

CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 피리딘-2-아민(25 mg, 0.27 mmol) 및 DIEA (130 mg, 1.0 mmol)의 교반된 혼합물에 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판노일 클로라이드(45 mg, 미정제)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 CH_2Cl_2 로 희석하고, NaHCO_3 (5 mL x 2), 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(8 mg, 수율: 17%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=2:1$) δ 8.29 (s, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 7.86 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.64 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). MS: M/e 466 ($M+1$)⁺.

[0489]

실시예 78: 2-(5-아미노-2-(3-메틸피라진-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(3-methylpyrazin-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)



[0490]

[0491]

단계 A: 메틸 3-메틸피라진-2-카복실레이트(methyl 3-methylpyrazine-2-carboxylate)

[0492]

MeOH (50 mL)의 교반된 용액에 SOCl_2 (8.6 g, 72.4 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 이어서 3-메틸피라진-2-카복실산(5 g, 36.2 mmol)을 반응에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 EtOAc (50mL)에 용해시켰다. 유기상을 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL)로 세척하였다. 유기상을 염수로 세척

하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피($\text{EtOAc}/\text{PE}=1/1$ 로 용리)로 정제하여 노란색 고체의 표제 화합물(3.9 g, 수율: 70.9%)을 얻었다. MS: M/e 153 ($M+1$)⁺.

[0493] **단계 B:** 3-메틸피라진-2-카보하이드라지드(3-methylpyrazine-2-carbohydrazide)

[0494] MeOH (20 mL) 중의 **단계 A** (0.9 g, 5.9 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 수화물(1.5g, 23.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 EtOAc (30 mL)에 용해시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물(460 mg, 수율: 51.1%)을 다음 **단계**에 직접 사용하였다. MS: M/e 153 ($M+1$)⁺.

[0495] **단계 C:** 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(3-메틸피라진-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로판오에이트(methyl 2-(6-amino-4-(2-(3-methylpyrazine-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylpropanoate)

[0496] DMSO (10 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로판오에이트(1 g, 3 mmol), **단계 B**의 생성물(460 mg, 3 mmol) 및 Et_3N (610 mg, 6 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물(30 mL)에 부었다. 침전물은 시스템에서 형성되었다. 실온에서 30분 동안 교반한 후 혼합물을 여과하였다. 고체를 수집하고 공기 중에서 건조시켰다. 노란색의 고체(1.6g, 미정제)를 다음 **단계**에 직접 사용하였다. MS: M/e 448 ($M+1$)⁺.

[0497] **단계 D:** 메틸 2-(5-아미노-2-(3-메틸피라진-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판오에이트(methyl 2-(5-amino-2-(3-methylpyrazin-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoate)

[0498] BSA (5 mL)와 HMDS (5 mL) 중의 **단계 C**의 생성물(1 g, 2.2 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 H_2O (10 mL) 및 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. MeOH를 제거하고 고체를 시스템에서 침전시켰다. 고체를 여과하고 공기 중에서 건조시켰다. 갈색 고체(300 mg, 두 단계의 수율: 37.5%)를 다음 **단계**에 직접 사용하였다. MS: M/e 430 ($M+1$)⁺.

[0499] **단계 E:** 2-(5-아미노-2-(3-메틸피라진-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(2-(5-amino-2-(3-methylpyrazin-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoic acid)

[0500] MeOH (6 mL) 중의 **단계 D**의 생성물의 교반된 용액에 수성 NaOH (2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 물(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 aq HCl (2M)로 pH = 3~4로 산성화시켰다. 고체는 시스템으로부터 침전되었다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집하였다. 하얀색 고체를 공기 중에서 건조시키고 다음 **단계**에 직접 사용하였다. MS: M/e 416 ($M+1$)⁺.

[0501] **단계 F:** 2-(5-아미노-2-(3-메틸피라진-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(3-methylpyrazin-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0502] DMF (5 mL) 중의 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(33 mg, 0.32 mmol), 2-(5-아미노-2-(3-메틸피라진-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(89 mg, 0.21 mmol), HATU (102 mg, 0.26 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL)의 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 수율: 14.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (br.s, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)ppm. MS: M/e 501 ($M+1$)⁺.

[0503] **실시예 79:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(옥세탄

-3-일메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(oxetan-3-ylmethyl)-2-phenylpropanamide)

[0504] DMF (5 mL) 중의 옥세탄-3-일메탄아민(13.4 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(18 mg, 수율: 38.1%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (br.s, 2H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)ppm. MS: M/e 459 (M+1)⁺.

[0505] **실시예 80:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0506] DMF (5 mL) 중의 4-(아미노메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-올(20 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(22 mg, 수율: 41.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 - 7.87 (m, 3H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 4H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H)ppm. MS: M/e 503 (M+1)⁺.

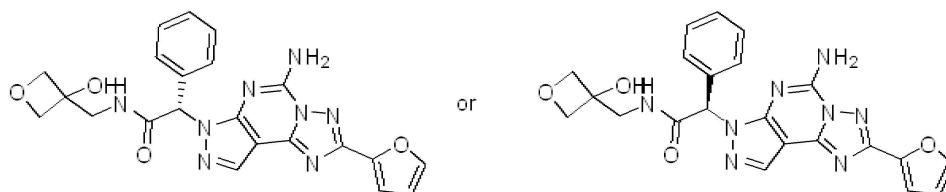
[0507] **실시예 81:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(메틸아미노)에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(methylamino)ethyl)-2-phenylpropanamide)

[0508] N¹-메틸에탄-1,2-디아민(11.4 mg, 0.15 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (43 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 수율: 10.9%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)ppm. MS: M/e 446 (M+1)⁺.

[0509] **실시예 82:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylacetamide)

[0510] DMF (20 mL) 중의 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(132 mg, 1.28 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(400 mg, 1.07 mmol), HATU (43 mg, 1.07 mmol) 및 DIPEA (276 mg, 2.14 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60 mL)에 붓고 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 수율: 24.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (br.s, 2H), 8.09 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 4H), 3.51 - 3.42 (m, 2H)ppm. MS: M/e 461(M+1)⁺.

[0511] 실시예 82는 키랄 prep-HPLC에 의해 2개의 거울상 이성질체 입체 이성질체 (실시예 82A, 이전 피크 및 실시예 82B, 이후 피크)로 분리되었다. 키랄 분리 조건은 다음과 같다.



[0512]

칼럼 (Column)	CHIRALPAK IA
칼럼 크기 (Column size)	2cm × 15 cm, 5μm
주입 (Injection)	0.5ml
이동상 (Mobile phase)	Hex:EtOH=50:50
흐름 속도 (Flow rate)	20ml/min
파장 (Wave length)	UV 220 nm
온도 (Temperature)	25 °C
샘플 용액 (Sample solution)	12.5mg/ml in EtOH:DCM=3:1
Prep-HPLC 장비	Prep-HPLC-Gilson

[0513]

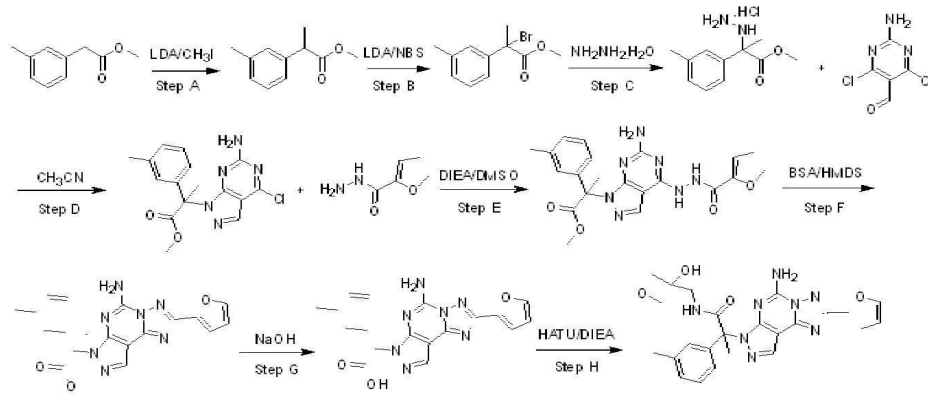
[0514] 실시예 83: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-4-일메틸)프로펜아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(pyridin-4-ylmethyl)propanamide)

[0515] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), 피리딘-4-일메탄아민(10 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8mg, 0.2mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 prep-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(26 mg, 54.2%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.42 - 7.14 (m, 8H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)ppm. MS: M/e 480 (M+1)⁺.

[0516] 실시예 84: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피리딘-3-일메틸)프로펜아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)propanamide)

[0517] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), 피리딘-3-일메탄아민(10 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 prep-TLC (석유 에테르/EtOAc=1:2)로 정제하여 목적 화합물(22 mg, 45.9%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.42 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 7H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)ppm. MS: M/e 480 (M+1)⁺.

[0518] 실시예 85: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(*m*-톨릴)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(*m*-tolyl)propanamide)



[0519]

[0520]

단계 A: 메틸 2-(m-톨릴)프로파노에이트(methyl 2-(m-tolyl)propanoate)

[0521]

N₂ 분위기 하에서 -78 °C에서 THF (60 mL) 중의 리튬 디이소프로필아미드(LDA) (THF 중 2M, 10 mL, 20 mmol)의 냉각된 용액에 THF (5 mL) 중의 메틸 2-(m-톨릴)아세테이트(3 g, 18 mmol)의 용액을 적가하였다. 추가 후, 용액을 추가 20분 동안 교반한 후 CH₃I (7.8 g, 55 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. TLC는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하고 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=50:1)로 정제하여 무색 오일의 생성물(2.6 g, 81%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.49 (d, J=8.0Hz, 3H) ppm.

[0522]

단계 B: 메틸 2-브로모-2-(m-톨릴)프로파노에이트(methyl 2-bromo-2-(m-tolyl)propanoate)

[0523]

N₂ 분위기 하에서 -78 °C에서 THF (30 mL) 중의 리튬 디이소프로필아미드(LDA) (THF 중 2M, 3.1 mL, 6.2 mmol)의 냉각된 용액에 THF (2 mL) 중의 메틸 2-(m-톨릴)프로파노에이트(1 g, 5.6 mmol) 용액을 적가하였다. 용액을 추가 30분 동안 교반하고, 트리메틸 클로로실란(TMSCl)(671 mg, 6.2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. NBS (2g, 11.2mmol)를 조금씩 첨가하고 용액을 -78 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온에 도달하도록 한 다음, 포화 NaHCO₃ 용액으로 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조, 농축 및 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc= 50:1)로 정제하여 생성물(1g, 70%)을 얻었다.

[0524]

단계 C: 메틸 2-하이드라지닐-2-(m-톨릴)프로파노에이트(methyl 2-hydrazinyl-2-(m-tolyl)propanoate)

[0525]

NH₂NH₂.H₂O (625 mg, 10 mmol)를 CH₃CN (5mL) 중의 메틸 2-브로모-2-(m-톨릴)프로파노에이트(500 mg, 2 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 가열하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 용액을 농축하고 물(10 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기상을 농축하고 HCl/EtOAc (2 M, 2 mL)를 첨가하고 증발시켜 HCl 염의 생성물(380 mg, 80%)을 얻었다. MS: M/e 209 (M+)⁺.

[0526]

단계 D: 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(m-톨릴)프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(m-tolyl)propanoate)

[0527]

CH₃CN (10 mL) 중의 메틸 2-하이드라지닐-2-(m-톨릴)프로파노에이트 하이드로클로라이드(380 mg, 1.5 mmol) 및 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카보알데히드(300 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 50 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 물(10 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기상을 건조, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=6:1)로 추가 정제하여 하얀색 고체의 원하는 생성물(300 mg, 56%)을 얻었다. MS: M/e 346 (M+)⁺.

[0528]

단계 E: 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(m-톨릴)프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(m-tolyl)propanoate)

[0529]

DMSO (10 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(m-톨릴)프로파노에이트

(300 mg, 0.87 mmol), 푸란-2-카르보하이드라지드(109 mg, 0.87 mmol) 및 DIPEA (225 mg, 1.74 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 밤새 가열하였다. 용매를 오일 펌프 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물(10 mL)과 함께 첨가하고 슬러리화하고 여과하였다. 케이크를 물로 세척하고 건조하여 조 생성물을 얻었으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다(260 mg, 68%). MS: M/e 436 (M+1)⁺.

[0530] **단계 F:** 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(m-톨릴)프로판오에이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(m-tolyl)propanoate)

[0531] BSA (2 mL) 및 HMDS (2 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(m-톨릴)프로판오에이트(260 mg, 0.60 mmol)의 용액을 120 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 오일 펌프 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물(5 mL)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=5:1)로 정제하여 하얀색 고체의 원하는 생성물(110 mg, 44%)을 얻었다. MS: M/e 418 (M+1)⁺.

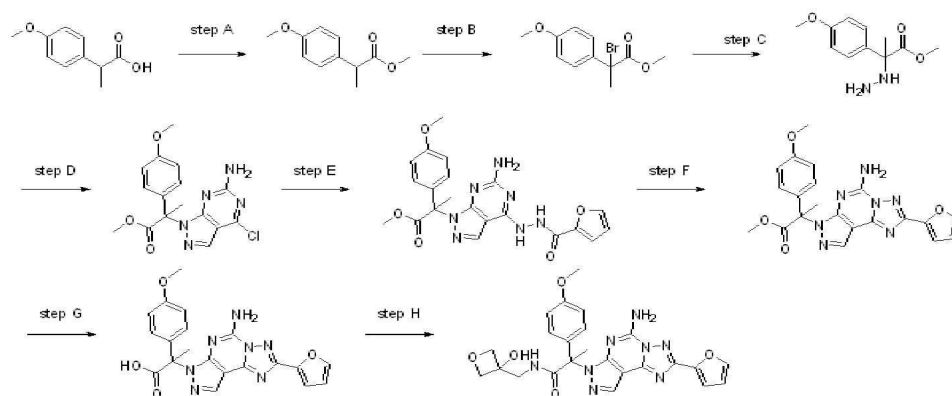
[0532] **단계 G:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(m-톨릴)프로판산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(m-tolyl)propanoic acid)

[0533] NaOH 용액(50 mg, 1.25 mmol, 물 1mL)을 메탄올(5 mL) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(m-톨릴)프로판오에이트(110 mg, 0.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물에 물(5 mL)을 첨가하고, 2 M HCl로 pH=2~3으로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하고 희석하여 하얀색 고체의 생성물(40 mg, 38%)을 얻었다. MS: M/e 404 (M+1)⁺.

[0534] **단계 H:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(m-톨릴)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(m-tolyl)propanamide)

[0535] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(m-톨릴)프로판산(50 mg, 0.12 mmol), 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(19 mg, 0.18 mmol), HATU (69 mg, 0.18 mmol) 및 DIPEA (31 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분취용 TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(25 mg, 42%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.95 (br.s, 3H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (br.s, 1H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.74 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.40 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.43 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) ppm. MS: M/e 489 (M+1)⁺.

[0536] **실시예 86:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(4-메톡시페닐)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(4-methoxyphenyl)propanamide)



단계 A: 메틸 2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(methyl 2-(4-methoxyphenyl)propanoate)

MeOH (15mL) 중의 2-(4-메톡시페닐)프로판산(5 g, 27.78 mmol) 용액에 염화설폭사이드(4.96 g, 41.67 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 얼음물(20 mL)로 급냉시키고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=20:1~5:1)로 정제하여 노란색 오일의 메틸 2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(5.20 g, 96.49%)를 얻었다. MS: M/e 195 (M+1)⁺.

단계 B: 메틸 2-브로모-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(methyl 2-bromo-2-(4-methoxyphenyl)propanoate)

THF (20 mL) 중의 메틸 2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(5.20 g, 26.80 mmol) 용액에 리튬 디소프로필아미드(LDA)(20 mL, 40.21 mmol)를 -78 °C에서 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물에 -78 °C에서 트리메틸 클로로실란(TMCSl)(3.51 g, 32.16 mmol)을 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물에 -78 °C에서 NBS (7.16 g, 40.21 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하고 PE로 세척하고 여과하고, 여과액을 농축하여 노란색 오일의 메틸 2-브로모-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(4.31 g, 58.90%)를 얻었다. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

단계 C: 메틸 2-하이드라지닐-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(methyl 2-hydrazinyl-2-(4-methoxyphenyl)propanoate)

ACN (20 mL) 중의 메틸 2-브로모-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(4.31 g, 15.79 mmol), 하이드로지늄 하이드록사이드(hydrazinium hydroxide, 3.95 g, 63.15 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물(10 mL x 3) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하여 갈색 오일의 메틸 2-하이드라지닐-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(2.36 g, 66.73%)를 얻었다. MS: M/e 225 (M+1)⁺.

단계 D: 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(4-methoxyphenyl)propanoate)

ACN (10 mL) 중의 메틸 2-하이드라지닐-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(2.36 g, 10.54 mmol), 2-아미노-4,6-디클로로-1,6-디하이드로피리미딘-5-카브 알데히드(2.01 g, 10.54 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음 70 °C로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=10:1~2:1)로 정제하여 노란색 고체의 생성물(2.10 g, 55.06%)을 얻었다. MS: M/e 362 (M+1)⁺.

단계 E: 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(4-methoxyphenyl)propanoate)

DMSO (5 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(4-메톡시페닐)프로파노에이

트(2.10 g, 5.801 mmol), 푸란-2-카보하이드라지드(1.46 g, 11.60 mmol), DIPEA (2.24 g, 17.40 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=10:1~1:1)로 정제하여 노란색 고체의 생성물(2.01g, 76.83%)을 얻었다. MS: M/e 452 (M+1)⁺.

[0548] **단계 F:** 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(4-메톡시페닐)프로판노에이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(4-methoxyphenyl)propanoate)

[0549] 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(4-메톡시페닐)프로판노에이트(2.01 g, 4.457 mmol), 트리메틸실릴 (E)-N-(트리메틸실릴)아세티미데이트(3 mL), HMDS (3 mL)의 혼합물을 120 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, MeOH (10 mL) 및 물(2 mL)에서 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=10:1~1:1)로 정제하여 하얀색 고체의 생성물(1.66 g, 86.02%)을 얻었다. MS: M/e 434 (M+1)⁺.

[0550] **단계 G:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(4-메톡시페닐)프로판산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(4-methoxyphenyl)propanoic acid)

[0551] MeOH (5 mL) 및 물(2 mL) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(4-메톡시페닐)프로판노에이트(1.66 g, 3.834 mmol), 수산화리튬(1.53 g, 38.34 mmol)의 혼합물을 밤새 50 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수산화물로 산성화하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=10:1~1:2)로 정제하여 하얀색 고체의 생성물(1.33g, 82.80%)을 얻었다. MS: M/e 420 (M+1)⁺.

[0552] **단계 H:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(4-메톡시페닐)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(4-methoxyphenyl)propanamide)

[0553] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(4-메톡시페닐)프로판산(100 mg, 0.2387 mmol), 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(49 mg, 0.4773 mmol), HATU (181 mg, 0.4773 mmol), DIPEA (92 mg, 0.7160 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=40:1~10:1)로 정제하여 생성물(70 mg, 58.19%)을 얻었다. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.28 (dd, *J* = 10.4, 6.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). MS: M/e 505 (M+1)⁺.

[0554] **실시예 87:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(2-플루오로페닐)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(2-fluorophenyl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)propanamide)

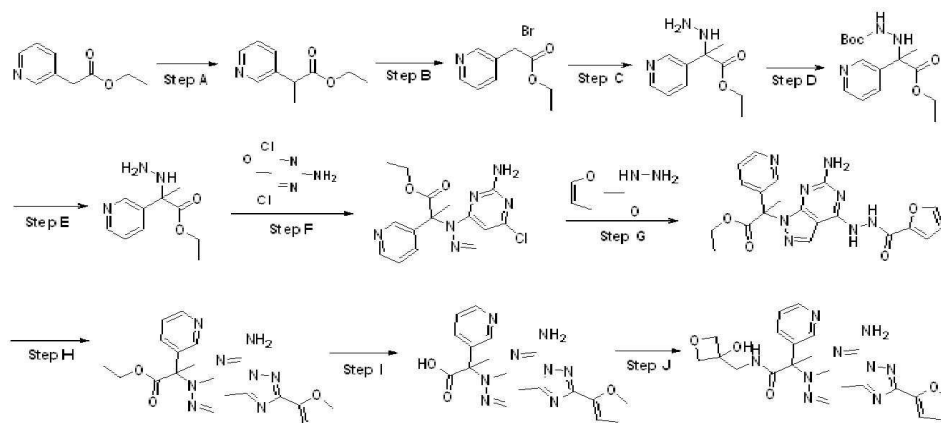
[0555] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(2-플루오로페닐)프로판산(100 mg, 0.2457 mmol), 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(38 mg, 0.3685 mmol), HATU (146 mg, 0.3685 mmol), DIPEA (95 mg, 0.73712 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (5 mL)에 붓고 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=40:1~10:1)로 정제하여 생성물(82 mg, 67.83%)을 얻었다. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 12.7, 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 11.8, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80

- 6.65 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). MS: M/e 493 ($M+1$)⁺.

[0556] **실시예 88:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1-하이드록시사이클로프로필)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1-hydroxycyclopropyl)methyl)-2-phenylpropanamid)

[0557] DMF (10 mL) 중의 1-(아미노메틸)사이클로프로판-1-올(23.8 mg, 0.19 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (33 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 고체를 시스템에서 침전시켰다. 고체를 여과하고 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 수율: 8.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 4.56 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.77 - 0.62 (m, 3H), 0.60 - 0.46 (m, 1H)ppm. MS: M/e 459($M+1$)⁺.

[0558] **실시예 89:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(피리딘-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(pyridin-3-yl)propanamide)



[0559]

[0560] **단계 A:** 에틸 2-(피리딘-3-일)프로판노에이트(ethyl 2-(pyridin-3-yl)propanoate)

[0561] 150 mL의 THF 중의 에틸 2-(피리딘-3-일)아세테이트(13.7 g, 85 mmol)의 교반된 용액에 N₂하에 -78 °C에서 LDA (47 mL, 2.0 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. MeI (32.0g, 225mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 150 mL의 H₂O로 급냉시키고 EtOAc (150 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 염수(150 mL x 2)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc (5:1~3:1)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 노란색 오일의 표제 생성물(8.1 g, 53%)을 얻었다. MS: M/e 180 ($M+1$)⁺.

[0562] **단계 B:** 에틸 2-브로모-2-(피리딘-3-일)프로판노에이트(ethyl 2-bromo-2-(pyridin-3-yl)propanoate)

[0563] THF (100mL) 중의 에틸 2-(피리딘-3-일)프로판노에이트(8.1 g, 45.2 mmol)의 교반된 용액에 N₂하에 -78 °C에서 LDA (25mL, 2.0M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. TMSCl (5.4g, 50mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다시 -78 °C로 냉각 한 후, 혼합물에 NBS (12.0 g, 67 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78 °C에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100 mL의 H₂O로 급냉시키고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하고, 염수(100 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축 건조하여 갈색 오일의 표제 생성물(9.8 g, 미정제)을 얻고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.96 (ddd, $J = 8.0, 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 2.33 (s,

3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0564] **단계 C:** 에틸 2-하이드라지닐-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(ethyl 2-hydrazinyl-2-(pyridin-3-yl)propanoate)

[0565] MeCN (100 mL) 중의 에틸 2-브로모-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(9.8g, 미정제)의 교반된 용액에 실온에서 하이드라진 수화물(20mL, 320mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100 mL의 EtOAc 및 100 mL의 염수로 처리하였다. 수성 층을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축 건조하여 갈색 오일의 표제 생성물(7.8 g, 조)을 얻었다. MS: M/e 210 (M+1)⁺.

[0566] **단계 D:** tert-부틸 2-(1-에톡시-1-옥소-2-(피리딘-3-일)프로판-2-일)하이드라진-1-카복실레이트(tert-butyl 2-(1-ethoxy-1-oxo-2-(pyridin-3-yl)propan-2-yl)hydrazine-1-carboxylate)

[0567] CH₂Cl₂ (100 mL) 중의 에틸 2-하이드라지닐-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(7.8 g, 미정제) 및 Et₃N (12.0 g, 120 mmol)의 혼합물에 Boc₂O (9.5 g, 43.5 mmol)을 0 °C에서 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 PE/EtOAc (2:1~1:1)로 용출된 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 표제 생성물(3.05 g, 세 단계 동안 22%)을 얻었다. MS: M/e 310 (M+1)⁺.

[0568] **단계 E:** 에틸 2-하이드라지닐-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트 하이드로클로라이드(ethyl 2-hydrazinyl-2-(pyridin-3-yl)propanoate hydrochloride)

[0569] EtOAc (20 mL) 중의 tert-부틸 2-(1-에톡시-1-옥소-2-(피리딘-3-일)프로판-2-일)하이드라진-1-카복실레이트 (3.05 g, 9.8 mmol)의 교반된 용액에 mL)에 HCl/다이옥산(20 mL, 4M)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 40 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 갈색 고체의 표제 생성물(2.7 g, 수율: 95%)을 얻었다. MS: M/e 210 (M+1)⁺.

[0570] **단계 F :** 에틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(ethyl 2-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)propanoate)

[0571] POCl₃ (10 mL) 중의 에틸 2-하이드라지닐-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트 염산염(550 mg, 2.24 mmol) 및 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카브알데히드(430 mg, 2.25 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축 건조시키고 생성된 오일을 20mL의 EtOAc로 희석하고, Na₂CO₃ 수용액으로 처리하고, 염수 (10mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=3:1~1:1)로 정제하여 밝은 노란색 고체의 표제 생성물(180 mg, 23%)을 얻었다. MS: M/e 347 (M+1)⁺.

[0572] **단계 G:** 에틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(ethyl 2-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)propanoate)

[0573] DMSO (1 mL) 중의 에틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(25 mg, 0.072 mmol), 푸란-2-카보하이드라지드(20 mg, 0.158 mmol) 및 DIEA (50 mg, 0.387 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc/MeOH = 30:1)로 정제하여 밝은 갈색 고체의 표제 생성물(15 mg, 미정제)을 얻었다. MS: M/e 437 (M+1)⁺.

[0574] **단계 H:** 에틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(ethyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(pyridin-3-yl)propanoate)

[0575] 에틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(15 mg, 미정제), HMDS (2.5mL) 및 BSA (2.5mL)를 110 °C에서 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 2 mL의 MeOH를 첨가하고 용액을 60 °C에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 잔류물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ (2 mL), 염수(2 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을

prep-TLC (EA100%)로 정제하여 하얀색 고체의 표제 생성물(5 mg, 미정제)을 얻고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. M/e 419 (M+1)⁺.

[0576] 단계 I: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(피리딘-3-일)프로판산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(pyridin-3-yl)propanoic acid)

[0577] THF (2 mL) 중의 에틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(피리딘-3-일)프로파노에이트(5 mg, 조)의 용액에 NaOH 수용액 (2 M, 2 mL)을 실온에서 첨가하고 생성된 혼합물을 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 HCl (1M)에 의해 pH~3으로 산성화하고 농축 건조시켰다. 생성된 하얀색 고체를 CH₂Cl₂/MeOH (3:1, 10 mL)로 처리하였다. 현탁액을 여과하고 여과액을 농축 건조하여 연한 노란색 고체의 표제 생성물(6mg, 조)을 얻고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. M/e 391 (M+1)⁺.

[0578] 단계 J: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(피리딘-3-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(pyridin-3-yl)propanamide)

[0579] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(피리딘-3-일)프로판산(6 mg, 미정제), 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(10 mg, 0.1 mmol), DIPEA (30 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 실온에서 HATU (15mg, 0.04mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(3 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10:1)로 2회 정제하여 동결 건조 후 표제의 생성물(2.5 mg, 수율: 7.2%, 네 단계)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6, 0.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). MS: M/e 476 (M+1)⁺.

[0580] 실시예 90: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl)-2-phenylacetamide)

[0581] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(37.5 mg, 0.1 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로펜탄-1-올(13.76 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (100% EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(20 mg, 43.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 16.4, 11.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 2H), 1.96 - 1.39 (m, 6H)ppm. MS: M/e 459 (M+1)⁺.

[0582] 실시예 91: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-2-phenylacetamide)

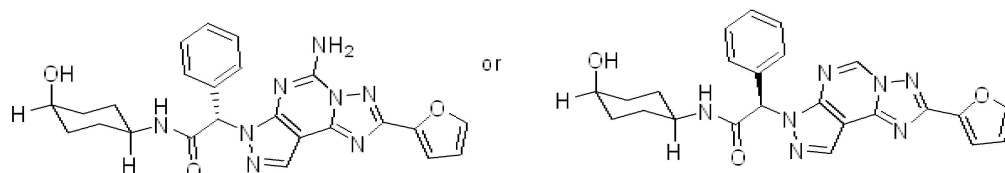
[0583] DMF (2 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산-1-올(25 mg, 0.16 mmol), DIPEA (85 mg, 0.66 mmol)의 혼합물에 실온에서 HATU (61 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 동결 건조 후, 표제 생성물(35 mg, 수율: 57%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 - 8.05 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (dd, J =

22.4, 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 5H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 41.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 2H), 1.63 - 1.38 (m, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 2H). MS: M/e 473 ($M+1$)⁺.

[0584] **실시예 92:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-(cis)-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐아세트 아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxycyclohexyl)-2-phenylacetamide)

[0585] THF (15 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (56 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (52 mg, 0.40 mmol)의 교반된 용액에 cis-4-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드(20 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:10)와 함께 prep-TLC로 정제하여 생성물(35.3 mg, 56%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.24 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 4$ Hz, 2Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 1.61-1.39 (m, 8H) ppm. MS: M/e 473 ($M+1$)⁺.

[0586] **실시예 92**는 키랄 prep-HPLC에 의해 2개의 거울상 이성질체 입체 이성질체, **실시예 92A** (이전 피크) 및 **실시예 92B** (이후 피크)로 분리되었다. 키랄 분리 조건은 다음과 같다.

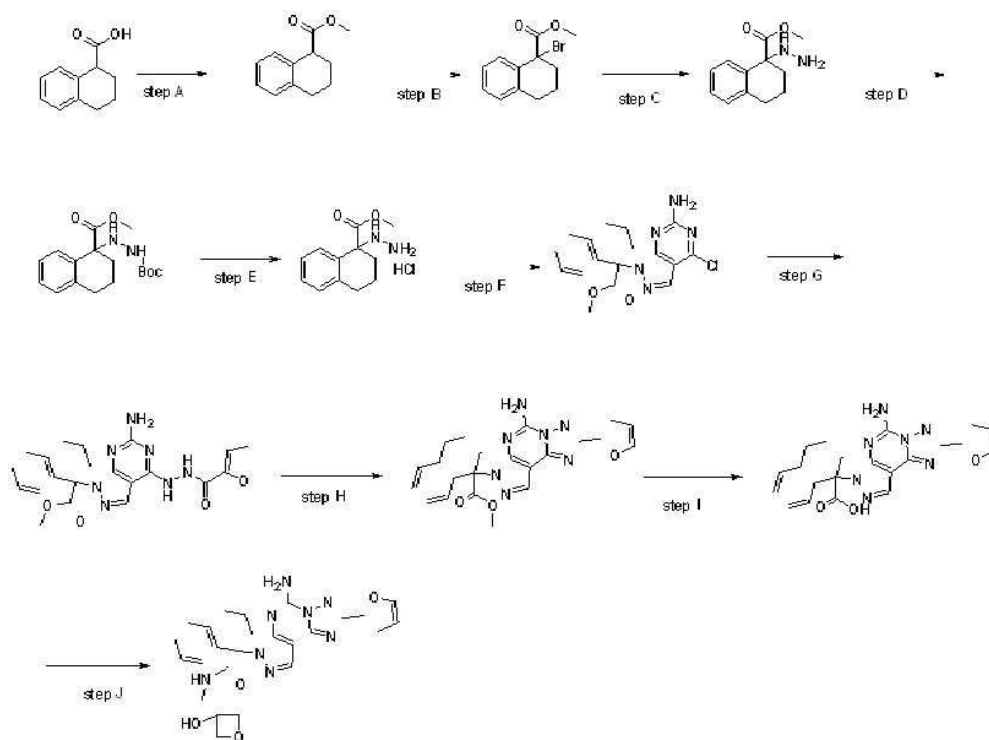


[0587]

칼럼 (Column)	CHIRAL ART Cellulose-SA
칼럼 크기(Column size)	2cm × 25 cm, 5 μ m
주입(Injection)	4.5ml
이동상(Mobile phase)	CO ₂ :(IPA:ACN=1:1)=50:50
흐름속도(Flow rate)	40ml/min
파장(Wave length)	UV 270 nm
온도(Temperature)	25 °C
샘플 용액(Sample solution)	3.9mg/ml in MeOH:DCM=1:1
Prep-SFC 장비	Prep-SFC-80

[0588]

[0589] **실시예 93:** 1-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카르복사미드(1-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide)



[0590]

[0591]

단계 A: 메틸 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(methyl 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylate)

[0592]

CH₃OH (60mL) 중의 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실산(7.04 g, 40 mmol)의 혼합물에 SOCl₂ (9.52 g, 80 mmol)를 실온에서 적가하였다. 반응을 65 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (160 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 오일의 생성물(7.2 g, 95%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 - 7.09 (m, 4H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.91 - 2.70 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 1H). MS: M/e 191 (M+1)⁺.

[0593]

단계 B: 메틸 1-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(methyl 1-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylate)

[0594]

THF (60 mL) 중의 LDA (20.5 mL, 2 mol/L, 41.1 mmol)의 혼합물에 THF (30 mL) 중의 **단계 A**의 생성물(7.1 g, 37.3 mmol)의 용액을 -70 °C에서 적가하였다. 반응물을 -70 °C에서 0.5시간 동안 교반하고 클로로 트리메틸실란 (4.83 g, 44.7 mmol)을 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 -70 °C로 냉각시키고 NBS (7.97 g, 44.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 -70 °C에서 1시간 동안 교반하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, EtOAc (50 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 오일의 생성물(10 g, 미정제)을 얻었다.

[0595]

단계 C: 메틸 1-하이드라지닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(methyl 1-hydrazinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylate)

[0596]

CH₃CN (100mL) 중의 **단계 B**의 생성물(10g, 조)의 혼합물에 NH₂NH₂·H₂O (8.15g, 130mmol)를 첨가하였다. 반응을 50 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 생성물(8 g, 미정제)을 얻었다. MS: M/e 221 (M+1)⁺.

[0597]

단계 D: tert-부틸 2-(1-(메톡시카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)하이드라진-1-카복실레이트(tert-butyl 2-(1-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)hydrazine-1-carboxylate)

- [0598] DCM (150 mL) 중의 **단계 C**의 생성물(8g, 미정제)의 혼합물에 Boc₂O (6.34 g, 29 mmol) 및 트리에틸아민 (TEA) (10.9 g, 108 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 급냉시키고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:PE=1:6)로 정제하여 고체의 표제 생성물(4 g, 33.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.95- 2.76 (m, 2H), 2.35 - 2.09 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.42 (s, 9H) MS: M/e 321 (M+1)⁺.
- [0599] **단계 E**: 메틸 1-하이드라지닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(methyl 1-hydrazinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylate hydrochloride)
- [0600] DCM (20 mL) 중의 **단계 D**의 생성물(4 g, 12.5 mmol)의 혼합물에 EtOAc 중 4M HCl (10 mL, 40 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하여 하얀색 고체 (3.2g, ~100%)를 얻었다. MS: M/e 221 (M+1)⁺.
- [0601] **단계 F**: 메틸 1-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(methyl 1-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylate)
- [0602] 메틸 1-하이드라지닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(0.7 g, 2.7 mmol) 및 MeCN (30 ml) 중의 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카르보알데히드(0.52 g, 2.7 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음 70 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 PE : EtOAc (5:1)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체의 생성물(0.66 g, 68%)을 얻었다. MS: M/e 358 (M+1)⁺.
- [0603] **단계 G**: 메틸 1-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐) 하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(Methyl 1-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylate)
- [0604] DMSO (15 ml) 중의 메틸 1-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(0.66 g, 1.8 mmol), 푸란-2-카보하이드라지드(0.28 g, 2.2 mmol) 및 DIPEA (0.48 g, 3.7 mmol)의 용액을 110 °C에서 밤새 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 감압 농축하여 DMSO를 제거하였다. 잔류물에 H₂O를 첨가하고 교반하였다. 슬러리를 여과하여 연한 노란색 고체의 조 생성물(0.97 g)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 **단계**에 직접 사용하였다. MS: M/e 448 (M+1)⁺.
- [0605] **단계 H**: 메틸 1-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-yl)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(methyl 1-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylate)
- [0606] BSA (15 ml) 중의 메틸 1-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐) 하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(0.97 g, 미정제)의 용액을 110 °C에서 밤새 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH로 희석한 후 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 자연적으로 실온으로 냉각시킨 다음 여과하여 연한 노란색 고체의 생성물 0.24g)을 얻었다. MS: M/e 430 (M+1)⁺.
- [0607] **단계 I**: 1-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실산(1-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylic acid)
- [0608] EtOH (10 ml) 중의 1-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실레이트(0.24 g, 0.56 mmol)의 용액에 H₂O (2ml) 중의 NaOH (0.22g, 5.5mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C로 가열 한 후 3시간 동안 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 감압 농축하여 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 H₂O로 희석한 다음 aq. HCl (4N)으로 pH = 3~4로 산성화시켰다. 침전

물을 여과하고 세척한 다음 건조하여 연한 노란색 고체의 생성물(0.2 g, 86%)을 얻었다. MS: M/e 416 (M+1)⁺.

[0609] **단계 J:** 1-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카르복사미드(1-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide)

[0610] THF (10 ml) 중의 1-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-카복실산(100 mg, 0.24 mmol) 및 HATU (138 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(28 mg, 0.27 mmol) 및 DIPEA (94 mg, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 감압 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM (20 ml)으로 희석한 다음 H₂O (10 ml X 2)로 세척하였다. 유기 용액을 건조, 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(30.8 mg, 26%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.04-7.90 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.11 (t, *J* = 8Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.46 (t, *J* = 8Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 4Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 4H) ppm. MS: M/e 501 (M+1)⁺.

[0611] **실시예 94:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1R,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,3R)-3-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0612] DMF (2 mL) 중의 (1R,3R)-3-아미노사이클로펜탄-1-올(17 mg, 0.12 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (46.9 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 combiflash (EtOAc:100%)로 정제하여 표제 화합물(35 mg, 수율: 74.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.29 (m, 2H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0613] **실시예 95:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0614] DMF (2 mL) 중의 (1S,3S)-3-아미노사이클로펜탄-1-올(17 mg, 0.12 mmol), 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), HATU (46.9 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 combiflash (EtOAc:100%)로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 수율: 63.8%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 - 8.18 (m, 1H), 8.04 - 7.85 (m, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.05 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.46 - 1.27 (m, 2H)ppm. MS: M/e 473 (M+1)⁺.

[0615] **실시예 96:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(cis)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-phenylacetamide)

[0616] THF (15 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐아세트산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (56 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (52 mg, 0.40 mmol)의 교반된 용액에 cis-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(17 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안

교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H₂O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(26.2 mg, 40%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 4Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 4Hz, 2H, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 5H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm. MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0617] **실시예 97:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)프로펜아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)propenamide)

[0618] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.128 mmol), (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄아민(29.6 mg, 0.257 mmol), HATU (53.5 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (33 mg, 0.256 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(30 mg, 48.2%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 7.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.27 (dt, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 4H), 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 2H), 1.05 (m, 2H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0619] **실시예 98:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamide)

[0620] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.128 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-아민(26 mg, 0.257 mmol), HATU (53.5 mg, 0.141 mmol) 및 DIPEA (33 mg, 0.256 mmol)를 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(22 mg, 36.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.41 (m, 2H). MS: M/e 473 (M+1)⁺.

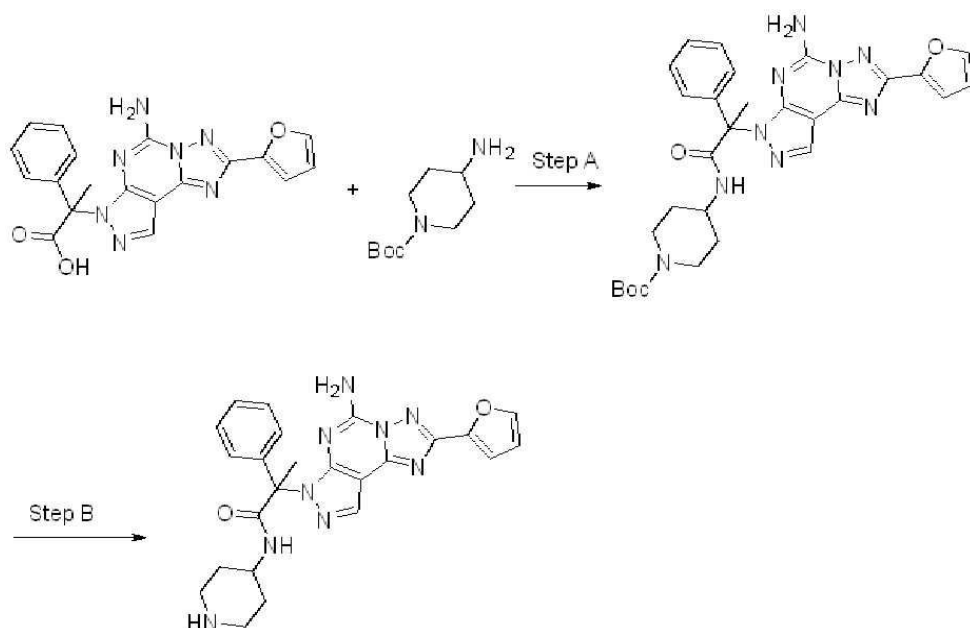
[0621] **실시예 99:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-(3-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-(3-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0622] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.128 mmol), 3-아미노사이클로헥산-1-올(14.8 mg, 0.128 mmol), HATU (53.5 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (33 mg, 0.256 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(16 mg, 25.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.24 - 1.09 (m, 5H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0623] **실시예 100:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일)-N-((S)-5-옥소피롤리딘-3-일)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-7-yl)-N-((S)-5-oxopyrrolidin-3-yl)-2-phenylpropanamide)

[0624] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.128 mmol), (S)-4-아미노피롤리딘-2-온 (25.6 mg, 0.256 mmol), HATU (53.5 mg, 0.128 mmol) 및 DIPEA (33 mg, 0.256 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(25 mg, 41.6%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J = 24.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 14.7, 7.1 Hz, 5H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.13 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 2H). MS: M/e 472(M+1)⁺.

[0625] **실시예 101:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피페리딘-4-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(piperidin-4-yl)propanamide)



[0626]

[0627] **단계 A:** 4-(2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)피페리딘-1-카복실레이트(4-(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanamido)piperidine-1-carboxylate)

[0628] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.256 mmol), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(102.8 mg, 0.514 mmol), HATU (117.2 mg, 0.308 mmol) 및 DIPEA (66 mg, 0.514 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 하얀 색의 목적 화합물(120 mg, 82%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (m, 2H). MS: M/e 572(M+1)⁺.

[0629] **단계 B:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(피페리딘-4-일)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(piperidin-4-yl)propanamide)

[0630] 4M HCl/EtOAc (20 ml) 중의 tert-부틸 4-(2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)피페리딘-1-카복실레이트(190 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 생성물을 1M NaHCO₃ 용액에 첨가하고

DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 생성물(120 mg, 77.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 13.8, 5.6 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.24 (m, 2H). MS: M/e 472 (M+1)⁺.

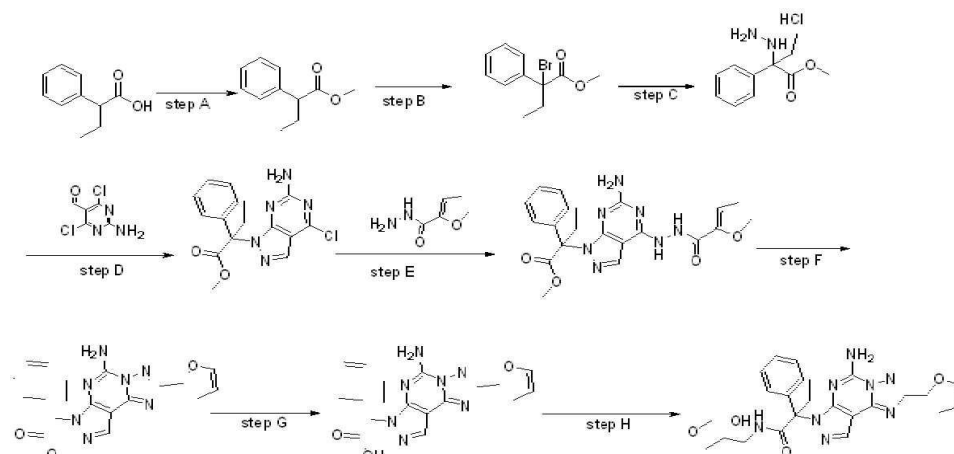
[0631] **실시예 102:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(trans)-N-(3-하이드록시사이클로부틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(trans)-N-(3-hydroxycyclobutyl)-2-phenylpropanamide)

[0632] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.128 mmol), trans-3-아미노사이클로부탄-1-올(17.5 mg, 0.141 mmol), HATU (53.5 mg, 0.128 mmol) 및 DIPEA (33 mg, 0.256 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(35 mg, 59.7%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.0, 5.4 Hz, 4H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.03 (m, 2H). MS: M/e 459(M+1)⁺.

[0633] **실시예 102B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(trans)-N-(3-하이드록시사이클로부틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(trans)-N-(3-hydroxycyclobutyl)-2-phenylpropanamide)

[0634] THF (15 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 혼합물에 trans-3-아미노사이클로부탄-1-올 하이드로클로라이드(18 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30mL)로 희석한 다음 H₂O (15mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (20:1)와 함께 prep-TLC로 정제하여 생성물(41.8 mg, 71%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 4Hz, 2Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H) ppm. MS: M/e 459 (M+1)⁺.

[0635] **실시예 103:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐부탄아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylbutanamide)



[0636]

[0637] **단계 A:** 메틸 2-페닐부탄노에이트(methyl 2-phenylbutanoate)

- [0638] MeOH (15 mL) 중의 2-페닐부탄산(5 g, 30.49 mmol) 용액에 설폰사이드 클로라이드(54.4 g, 45.73 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 반응을 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 얼음물(20 mL)로 급냉시키고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=20:1~5:1)로 정제하여 노란색 오일의 메틸 2-페닐부타노에이트(5.12 g, 94.35%)를 얻었다. MS: M/e 179 (M+1)⁺.
- [0639] **단계 B:** 메틸 2-브로모-2-페닐부타오에이트
- [0640] 사염화탄소 (20 mL) 중의 메틸 2-페닐부타오에이트(5.12 g, 28.76 mmol), NBS (6.14 g, 34.52 mmol), BPO (0.348 g, 1.438 mmol)의 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 PE로 세척하고 여과하고, 여액을 농축하여 노란색 오일의 메틸 2-브로모-2-페닐부타오에이트(7.08 g, 95.77%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.28 (m, J = 19.2, 6.3 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.57 - 2.38 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [0641] **단계 C:** 메틸 2-하이드라지닐-2-페닐부타오에이트하이드록시 클로라이드(methyl 2-hydrazinyl-2-phenylbutanoate hydrochloride)
- [0642] DMF (20ml) 중의 메틸 2-브로모-2-페닐부타오에이트(2 g, 7.8 mmol) 및 K₂CO₃ (2.16 mg, 15.7 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 수화물(1.95 g, 31.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(30ml)에 부은 다음 EtOAc (30ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (50 ml)로 희석한 다음 H₂O (25 ml x 2)로 세척하여 하이드라진 수화물을 제거하였다. 생성된 유기 용액을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 aq. HCl (4M)로 산선화시킨 다음, EtOAc (25ml X 2)로 세척하여 EtOAc에 쉽게 용해되는 불순물을 제거하였다. 수용액을 감압 하에서 농축하고 건조하여 하얀 색 고체의 생성물(1.0 g, 52.6%)을 얻었고, 추가 정제없이 다음 **단계**에 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J = 4Hz, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 2H), 0.74 (t, J = 8Hz, 3H) ppm. MS: M/e 209 (M+1)⁺.
- [0643] **단계 D:** 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐부타오에이트(methyl 2-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylbutanoate)
- [0644] 아세토니트릴(30 ml) 중의 메틸 2-하이드라지닐-2-페닐부타오에이트 하이드로클로라이드(1 g, 4.09 mmol)의 교반된 용액에 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘 -5-카브알데하이드(0.94 g, 4.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 60 °C로 가열하고 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (4:1)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 생성물(0.55 g, 39%)을 얻었다. MS: M/e 346 (M+1)⁺.
- [0645] **단계 E:** 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐부타오에이트(methyl 2-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylbutanoate)
- [0646] DMSO (15 ml) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐부타오에이트(0.55 g, 1.59 mmol), 푸란-2-카보하이드라지드(0.20 g, 1.59 mmol) 및 DIEA (0.41 g, 3.18 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 H₂O (15ml)에 붓고 EtOAc (20ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:2)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체의 생성물(0.57 g, 82%)을 얻었다. MS: M/e 436 (M+1)⁺.
- [0647] **단계 F:** 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐부타오에이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylbutanoate)
- [0648] BSA (5 ml)와 HMDS (5 ml) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐부타오에이트(0.57 g, 1.31 mmol)의 용액을 110 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반

응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 aq. NaHCO_3 (sat., 15 ml)로 희석시킨 다음, EtOAc (20 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 PE:EtOAc (10:1)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 생성물(0.28 g, 51%)을 얻었다. MS: M/e 418 (M+1)⁺.

[0649] **단계 G:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐부탄산 (2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylbutanoic acid)

[0650] 에탄올 (15 ml) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐부타오에이트(0.28 g, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 H_2O (5ml) 중의 NaOH (0.27 g, 6.75 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하여 에탄올을 제거하였다. 잔류물을 H_2O (15 ml)로 희석한 다음 aq. HCl (4M)으로 pH = 3~4으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하였다. 여과 케이크를 H_2O (15ml)로 세척한 다음 건조하여 하얀색 고체의 생성물(0.25g, 92%)을 얻었다. MS: M/e 404 (M+1)⁺.

[0651] **단계 H:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐부탄아미드

[0652] THF (15 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐부탄산(50 mg, 0.12 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (47 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(14 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석한 다음 H_2O (15 ml X 2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (20:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 목적 생성물(21.0 mg, 35%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.69 (t, *J* = 4Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.34 (t, *J* = 4Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 4Hz, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.84 (q, *J* = 8Hz, 2H), 0.79 (t, *J* = 8Hz, 3H) ppm. MS: M/e 489 (M+1)⁺.

[0653] **실시예 104:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로부틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxycyclobutyl)-2-phenylpropanamide)

[0654] THF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.129 mmol), (1S,3S)-3-아미노사이클로부탄-1-올(17.5 mg, 0.141 mmol), HATU (53.7 mg, 0.141 mmol) 및 DIPEA (49.7 mg, 0.385 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=0:1)로 정제하여 목적 화합물(26 mg, 44%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 7.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.73 (dd, *J* = 18.1, 9.3 Hz, 2H).ppm.MS: M/e 459 (M+1)⁺.

[0655] **실시예 104B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(cis)-N-(3-하이드록시사이클로부틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine -7-yl)-(cis)-N-(3-hydroxycyclobutyl)-2-phenylpropanamide)

[0656] THF (15 ml) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 cis-3-아미노사이클로부탄-1-올 하이드로클로라이드(18 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30ml)로 희석한 다음 H_2O (15ml x 2)로 세척하였

다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM : MeOH (20:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(32.7 mg, 55%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 8.04-7.93 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 4Hz, 2Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.74 (q, J = 8Hz, 2H) ppm. MS: M/e 459 ($M+1$)⁺.

[0657] **실시예 105:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시-3-메틸 사이클로부틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)-2-phenylpropanamide)

[0658] THF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.129 mmol), (1S,3S)-3-아미노-1-메틸사이클로부탄-1-올(20 mg, 0.198 mmol), HATU (53.7 mg, 0.141 mmol) 및 DIPEA (33 mg, 0.256 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=0:1)로 정제하여 목적 화합물(32 mg, 53.3%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 4H), 7.11 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.92 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H).ppm.MS: M/e 473 ($M+1$)⁺.

[0659] **실시예 105B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-(cis)-N-(3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-(cis)-N-(3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)-2-phenylpropanamide)

[0660] THF (15 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 (cis)-3-아미노-1-메틸사이클로부탄-1-올 하이드로클로라이드(20 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30mL)로 희석한 다음 H_2O (15mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (20:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(42.1 mg, 69%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 8.05-7.91 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 4Hz, 2Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.20 (s, 3H) ppm. MS: M/e 473 ($M+1$)⁺.

[0661] **실시예 106:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3S,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3S,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-phenylpropanamide)

[0662] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), (3R,4S)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-올 하이드로클로라이드(13.9 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (EtOAc100%)로 정제하여 목적 화합물(20 mg, 42.2%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.37 - 7.23 (m, 4H), 7.15 - 7.02 (m, 3H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.76 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.33 (d, J = 4.4 Hz, 3H)ppm. MS: M/e 475 ($M+1$)⁺.

[0663] **실시예 106B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3S,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3S,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-

phenylpropanamide)

[0664] DMF (3 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), (3S,4S)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-올 하이드로클로라이드(13.9 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (EtOAc100%)로 정제하여 목적 화합물(24 mg, 50.6%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 3H), 7.83 (dd, *J* = 22.4, 6.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 4H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.26 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)ppm. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

[0665] **실시예 107:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3S,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-phenylpropanamide)

[0666] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), (3S,4S)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-올(10.3 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 *Pre*-TLC (EtOAc100%)로 정제하여 목적 화합물(21 mg, 44.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 3H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 6.82 - 6.70 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)ppm. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

[0667] **실시예 107B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3S,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-phenylpropanamide)

[0668] DMF (3 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(38.9 mg, 0.1 mmol), (3S,4S)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-올 (10.3 mg, 0.1 mmol), HATU (45 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (25.8 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, *prep*-TLC (EtOAc100%)로 정제하여 목적 화합물(23 mg, 48.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.39 - 7.21 (m, 4H), 7.18 - 6.99 (m, 3H), 6.84 - 6.67 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)ppm. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

[0669] **실시예 108:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0670] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Pre*-TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(35 mg, 56%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 8.02 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 6H), 7.18 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=3.2, 1.6Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm. MS:

M/e 494 (M+1)⁺.

- [0671] **실시예 108B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)
- [0672] DMF (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Pre-TLC* (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(12 mg, 19%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 8.02 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.74 (dd, *J*₁=3.2Hz, *J*₂=1.6Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm. MS: M/e 494 (M+1)⁺.
- [0673] **실시예 109:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((5-methylpyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)
- [0674] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (6-(아미노메틸)피리딘-3-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Prep-TLC* (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(42 mg, 66%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 2H), 8.14 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 8.03 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 7H), 6.74 (dd, *J*=3.2, 1.6Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) ppm. MS: M/e 494 (M+1)⁺.
- [0675] **실시예 109B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((5-methylpyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)
- [0676] DMF (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (6-(아미노메틸)피리딘-3-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Prep-TLC* (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(40 mg, 63%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.23 (br.s, 1H), 8.11 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 8.03 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 3H), 6.74 (dd, *J*=3.2Hz, 1.6Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm. MS: M/e 494 (M+1)⁺.
- [0677] **실시예 110:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드
- [0678] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (4-메틸피리딘-2-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Prep-TLC* (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(24 mg, 38%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.12 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 8.02 (br.s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.01 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (dd, *J*=3.2, 1.6Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm. MS: M/e 494 (M+1)⁺.

- [0679] **실시예 110B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((4-methylpyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)
- [0680] DMF (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (4-메틸피리딘-2-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Prep*-TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(40 mg, 63%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.12 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 8.03 (br.s, 2H), 7.95 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.01 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (dd, *J*₁=3.2Hz, *J*₂=1.6Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm. MS: M/e 494 (M+1)⁺.
- [0681] **실시예 111 :** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-methylpyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)
- [0682] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (3-메틸피리딘-2-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Prep*-TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(54 mg, 85%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.54 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.14 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=3.2, 1.6Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm. MS: M/e 494 (M+1)⁺.
- [0683] **실시예 111B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드
- [0684] DMF (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (3-메틸피리딘-2-일)메탄아민(24 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (34 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 *Prep*-TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(45 mg, 71%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 4H), 7.53 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.74 (dd, *J*₁=3.2Hz, *J*₂=1.6Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm. MS: M/e 494 (M+1)⁺.
- [0685] **실시예 112:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)
- [0686] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.129 mmol), (6-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(32.7 mg, 0.256 mmol), HATU (53.7 mg, 0.141 mmol) 및 DIPEA (49.7 mg, 0.385 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(40 mg, 61.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 4H), 7.65 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 6H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).ppm. MS: M/e 510(M+1)⁺.
- [0687] **실시예 112B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-

((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0688] THF (10 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.256 mmol), (6-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(42 mg, 0.307 mmol), HATU (116 mg, 0.307 mmol) 및 DIPEA (66 mg, 0.512 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(Methanol/EtOAc=1:50)로 정제하여 목적 화합물(120 mg, 92.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 7.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).ppm.MS: M/e 510 (M+1)⁺.

[0689] **실시예 113B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0690] THF (1 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 실온에서 HATU (54 mg, 0.14 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물은 실온에서 10분 동안 교반하였다. (5-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(20 mg, 0.14 mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(3 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc, 100%)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(45 mg, 수율: 69%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS: M/e 510 (M+1)⁺.

[0691] **실시예 114:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((4-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((4-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0692] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.129 mmol), (4-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(32.7 mg, 0.256 mmol), HATU (53.7 mg, 0.141 mmol) 및 DIPEA (49.7 mg, 0.385 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(42 mg, 64.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 8.14-8.10 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 6H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).MS: M/e 510(M+1)⁺.

[0693] **실시예 114B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((4-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((4-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0694] THF (10 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.256 mmol), (4-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(42 mg, 0.307 mmol), HATU (116 mg, 0.307 mmol) 및 DIPEA (66 mg, 0.512 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(Methanol/EtOAc=1:50)로 정제하여 목적 화합물(120 mg, 92.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 7.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).ppm.MS: M/e 510 (M+1)⁺.

[0695] **실시예 115:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-메

톡시피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0696] THF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.129 mmol), (3-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(35 mg, 0.257 mmol), HATU (73 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (64 mg, 0.5 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 화합물(12 mg, 18.4%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.74 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).MS: M/e 510.1 (M+1)⁺.

[0697] **실시예 115B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-메톡시피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0698] THF (10 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.256 mmol), (3-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(42 mg, 0.307 mmol), HATU (116 mg, 0.307 mmol) 및 DIPEA (66mg, 0.512 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(Methanol/EtOAc=1:50)로 정제하여 목적 생성물(110 mg, 84.6%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).ppm.MS: M/e 510(M+1)⁺.

[0699] **실시예 116:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0700] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.12 mmol), (6-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(30 mg, 0.15 mmol), DIPEA (100 mg, 0.77 mmol)의 혼합물에 실온에서 HATU (60 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ (10 mL), 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축시켰다. 3 mL의 EtOAc를 첨가하고 현탁액을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 동결 건조하여 표제 생성물(25mg, 수율: 42%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 6H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).MS: M/e 498 (M+1)⁺.

[0701] **실시예 117:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0702] THF (15 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 (5-플루오로피리딘-2-일)메탄아민(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 H₂O (15 ml)로 세척한 다음 DCM (20 ml x 2)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물 35.7 mg, 56%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, *J* = 4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 4Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (td, *J* = 8Hz,4Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8Hz,4Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 6H), 6.74 (dd, *J* = 4Hz,2Hz, 1H), 4.41 (qd, *J* = 16Hz,4Hz, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm. MS: M/e 498 (M+1)+.

[0703] **실시예 117B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-

((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0704] THF (30 ml) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(1.54 g, 3.96 mmol), HATU (1.65 g, 4.34 mmol) 및 DIPEA (1.53 g, 15.15 mmol)의 교반된 용액에 (5-플루오로피리딘-2-일)메탄아민(0.50 g, 3.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 H₂O (20 ml)로 세척한 다음 DCM (25 ml X 2)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(1.37 g, 70%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, *J* = 4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 4Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (td, *J* = 8Hz, 4Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 4.41 (qd, *J* = 16Hz, 4Hz, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm. MS: M/e 498 (M+1)⁺.

[0705] **실시예 118:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((4-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((4-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0706] THF (15 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 (4-플루오로피리딘-2-일)메탄아민(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 H₂O (15ml)로 세척한 후 DCM (20ml X 2)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(26.2 mg, 41%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 4Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.35-7.08 (m, 8H), 6.78-6.71 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 8Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm. MS: M/e 498 (M+1)⁺.

[0707] **실시예 118B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((4-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((4-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0708] THF (15 ml) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 (4-플루오로피리딘-2-일)메탄아민(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 H₂O (15 ml)로 세척한 다음 DCM (20 ml x 2)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(25.0 mg, 39%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 4Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 4Hz, 1H), 7.34-7.08 (m, 8H), 6.74 (dd, *J* = 4Hz, 2Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 4Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm. MS: M/e 498 (M+1)⁺.

[0709] **실시예 119:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0710] THF (15 ml) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 H₂O (15ml)로 세척한 후 DCM (20ml X 2)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물 33.6 mg, 53%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 2H), 8.05-7.88 (m, 4H), 7.65 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 7H), 6.74 (s, 1H), 4.53 (qd, *J* = 16Hz, 4Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm. MS: M/e 498

(M+1)⁺.

[0711] **실시예 119B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-fluoropyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0712] THF (15 ml) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후 반응 혼합물을 H₂O (15ml)로 세척한 후 DCM (20ml X 2)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM:MeOH (30:1)와 함께 *prep*-TLC로 정제하여 생성물(45.2 mg, 71%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.25-8.21 (m, 2H), 8.02-7.90 (m, 4H), 7.64 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 7H), 6.74 (dd, *J* = 8Hz, 4Hz, 1H), 4.53 (qd, *J* = 16Hz, 4Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm. MS: M/e 498 (M+1)⁺.

[0713] **실시예 120:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,3R)-3-hydroxycyclohexyl)-2-phenylacetamide)

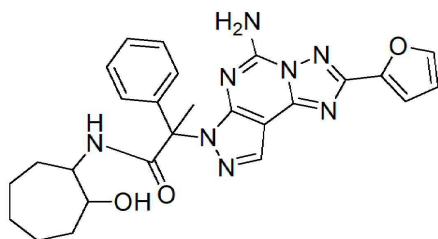
[0714] **실시예 121:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0715] **실시예 122:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐아세트아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxycyclohexyl)-2-phenylacetamide)

[0716] **실시예 123:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl)-2-phenylpropanamide.)

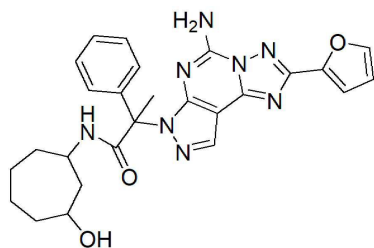
[0717] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (1R,3S)-3-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드(23 mg, 0.15 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 실온에서 HATU (60mg, 0.16mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15 mL의 EA로 희석하고 NaHCO₃ (10 mL), 염수(10 mL x 3)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc 100%)로 정제하여 표제 생성물(16 mg, 수율: 26%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.12 - 7.78 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.51 (m, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 1H). MS: M/e 487 (M+1)⁺.

[0718] 실시예 124:



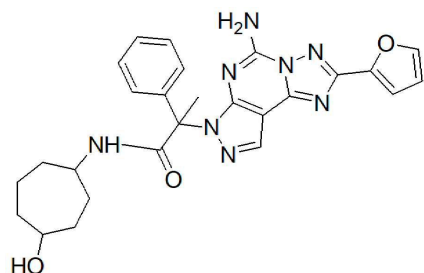
[0719]

[0720] 실시예 125:



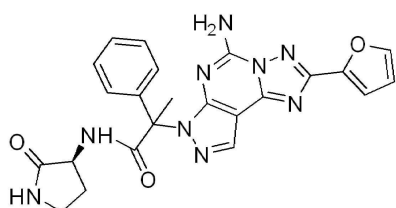
[0721]

[0722] 실시예 126:



[0723]

[0724] 실시예 127:



[0725]

[0726] **실시예 128:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(4-옥소사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(4-oxocyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

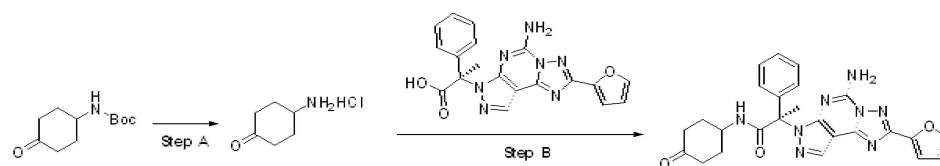
[0727]

DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), 4-아미노사이클로헥산-1-온 하이드로클로라이드(50 mg, 0.3 mmol) DIPEA (100mg, 0.77mmol)의 혼합물에 실온에서 HATU (60mg, 0.16mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(39 mg, 수율: 62%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.12 - 7.86 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.07 -2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 2H). MS: *M/e* 485 (*M*+1)⁺.

[0728]

실시예 128B: (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(4-옥소사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(4-oxocyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

[0729]



[0730]

단계 A: 4-아미노사이클로헥산-1-온 하이드로클로라이드(4-aminocyclohexan-1-one hydrochloride)

[0731]

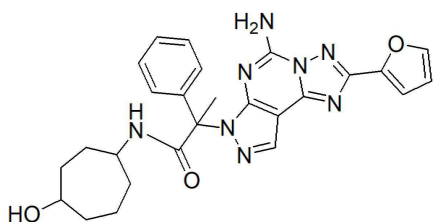
EtOAc 중 *tert*-부틸 (4-옥소사이클로헥실)카바메이트(1.0g, 4.7mmol)의 교반된 용액에 HCl/디옥산(4 M, 10 mL)

L)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 하얀색 고체가 침전되었고, 이를 여과하고 EtOAc (5 mL)로 세척하고 고진공하에 건조하여 하얀색 고체의 표제 생성물(650 mg, 수율: 92%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 2H).

[0732] **단계 B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(4-옥소사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(4-oxocyclohexyl)-2-phenylpropanamide)

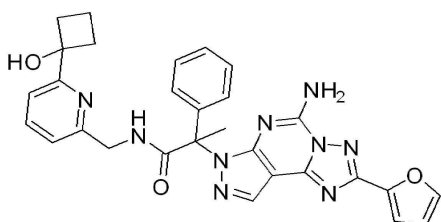
[0733] DMF (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(400 mg, 1.03 mmol), 4-아미노사이클로헥산-1-온 하이드로클로라이드(180 mg, 1.2 mmol), DIPEA (650 mg, 5 mmol)의 혼합물에 실온에서 HATU (450 mg, 1.2 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 PE/EtOAc (1:1~1:2)로 용출한 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(255 mg, 수율: 53%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 - 7.88 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 2H). MS: *M/e* 485 (*M*+1)⁺.

[0734] **실시예 129:**

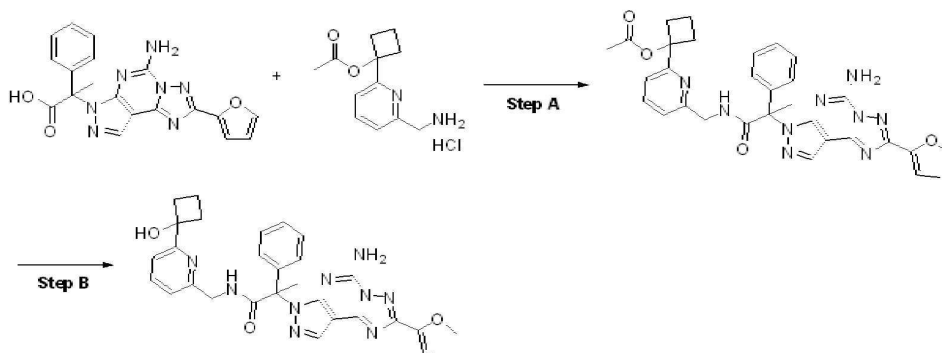


[0735]

[0736] **실시예 130:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-(1-하이드록시사이클로부틸)피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-(1-hydroxycyclobutyl)pyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)



[0737]



[0738]

[0739] **단계 A:** 1-(6-((2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)메틸)피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트(1-(6-((2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-

pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]

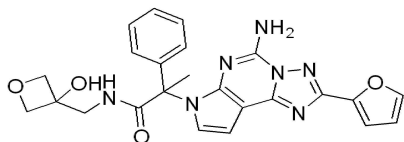
pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanamido)methyl)pyridin-2-yl)cyclobutyl acetate)

[0740] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), 1-(6-(아미노메틸)피리딘-2-일)사이클로부틸 아세테이트 하이드로클로라이드(40 mg, 0.15 mmol) 및 DIEA (100 mg, 0.77 mmol)의 혼합물에 HATU (60 mg, 0.16 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ (10 mL), 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 밝은 노란색 오일의 표제 생성물(90 mg, 미정제)을 얻었으며, 이를 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. MS: M/e 592 (M+1)⁺.

[0741] **단계 B:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((6-(1-하이드록시사이클로부틸)피리딘-2-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((6-(1-hydroxycyclobutyl)pyridin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0742] MeOH (2 mL) 중의 1-(6-((2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)메틸)피리딘-2-일) 사이클로부틸 아세테이트(90 mg, 미정제)의 교반된 용액에 NaOH (2 M, 2 mL)의 수용액을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (1M)에 의해 pH~7로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(5 mL x 2)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 및 *prep*-TLC (EA, 100%)로 정제하여 표제 생성물(48 mg, 수율: 2 단계 동안 68%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 3H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 7H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H). MS: M/e 550 (M+1)⁺.

[0743] **실시예 131:**

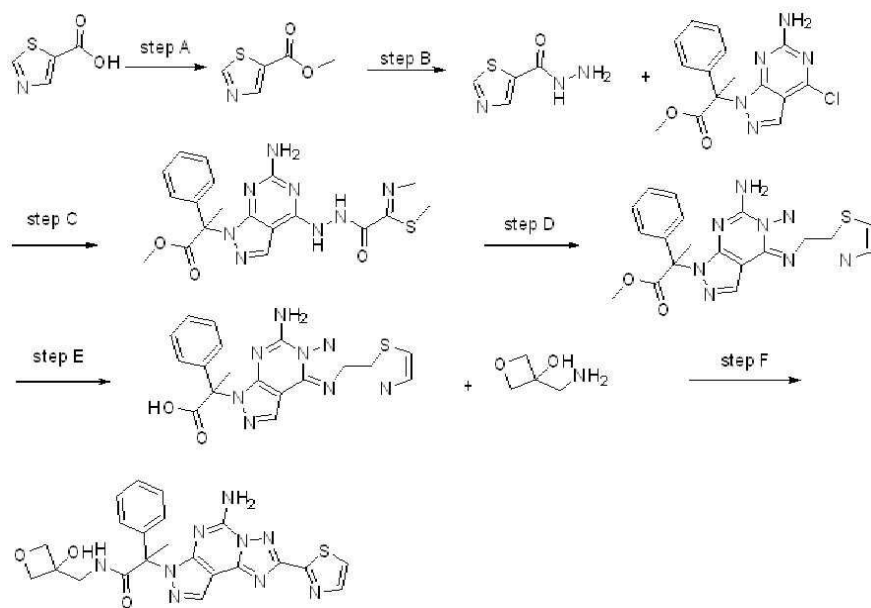


[0744]

[0745] **실시예 132:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-메틸-3-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-methyl-3-phenylpropanamid)

[0746] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-메틸-3-페닐프로판산(70 mg, 0.17 mmol), 3-(아미노 메틸)옥세탄-3-올(27 mg, 0.26 mmol), HATU (99 mg, 0.26 mmol) 및 DIPEA (44 mg, 0.34 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분취용 TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(50 mg, 60%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (br.s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.70 (d, *J*=6.7Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 4.22 (dd, *J*₁= 19.5Hz, *J*₂=6.4Hz, 2H), 4.10 (d, *J*=13.7Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.24 (dd, *J*₁=13.6Hz, *J*₂=5.6Hz, 1H), 1.73 (s, 3H) ppm. MS: M/e 489 (M+1)⁺.

[0747] **실시예 133:** 2-(5-아미노-2-(티아 졸-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(thiazol-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)



[0748]

[0749]

단계 A: 메틸 티아졸-5-카복실레이트(methyl thiazole-5-carboxylate)

[0750]

DCM (20 mL) 중의 메틸 티아졸-5-카복실산(1 g, 7.75 mmol)의 교반된 용액에 옥살릴 클로라이드(2 mL, 24 mmol) 및 DMF (50 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물에 DCM (20 mL) 및 이어서 메탄올(1.5mL)을 첨가하였다. 첨가한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 무색 오일을 얻었으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다(1.3 g, 100 %). MS: M/e 144.0 (M+1)⁺.

[0751]

단계 B: 티아졸-5-카보하이드라지드(thiazole-5-carbohydrazide)

[0752]

에탄올 (30 mL) 중의 메틸 티아졸-5-카복실레이트(1.3 g, 7.75 mmol)의 교반된 혼합물에 하이드라진 수화물(2 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOH (10mL)로 세척하고 50℃에서 건조시켜 하얀색 고체를 얻었으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다(820 mg, 74%). MS: M/e 144.0 (M+1)⁺.

[0753]

단계 C: 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(티아졸-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-(2-(thiazole-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-phenylpropanoate)

[0754]

t-BuOH (5 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로파노에이트(331 mg, 1 mmol)의 교반된 혼합물에 티아졸-5-카보하이드라지드(143 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 t-BuOH로 세척하고 건조하여 하얀색 고체의 생성물(400 mg, 91.3%)을 얻었으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS: M/e 439.0 (M+1)⁺.

[0755]

단계 D: 메틸 2-(5-아미노-2-(티아 졸-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로파노에이트(methyl 2-(5-amino-2-(thiazol-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoate)

[0756]

BSA (5 mL) 및 HMDS (5 mL) 중의 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(티아졸-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-페닐프로파노에이트(460 mg, 1.09 mmol)의 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 BSA 및 HMDS를 제거하였다. 잔류물에 EtOH (20mL)를 첨가하고 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 하얀색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 EtOH로 세척하고 50℃에서 건조시켜 하얀색 고체(220 mg, 52.3%)의 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ppm MS: M/e 421.0 (M+1)⁺.

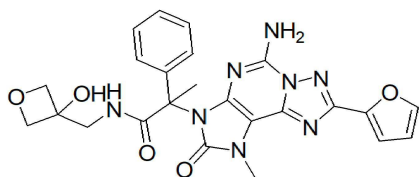
[0757] 단계 E: 2-(5-아미노-2-(티아졸-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(2-(5-amino-2-(thiazol-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanoic acid)

[0758] EtOH (10 mL) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(티아졸-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판오에이트(100 mg, 0.34 mmol)의 교반된 혼합물에 aq. NaOH (2.0 M, 10 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 H₂O를 첨가하고 aq. HCl로 pH=3~4로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 건조하여 흰색 고체의 목적 화합물(70 mg, 71.8%)을 얻었다. MS: M/e 407.0 (M+1)⁺.

[0759] 단계 F: 2-(5-아미노-2-(티아졸-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(thiazol-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-phenylpropanamide)

[0760] DMF (5 mL) 중의 단계 E의 생성물(50 mg, 0.123 mmol), 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(25 mg, 0.246 mmol), HATU (71 mg, 0.184 mmol) 및 DIPEA (30 mg, 0.246 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(메탄올/EtOAc=1/50)로 정제하여 목적 화합물(48 mg, 80%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 7.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). ppm. MS: M/e 492.1 (M+1)⁺.

[0761] 실시예 134:



[0762]

[0763] 실시예 135: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,3S)-3-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0764] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), (1S,3R)-3-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(17 mg, 0.12 mmol), DIEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 prep-TLC (EtOAc)로 정제하여 동결 건조 후 표제 생성물(28 mg, 수율: 58%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.11 - 7.78 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 2H). MS: M/e 473 (M+1)⁺.

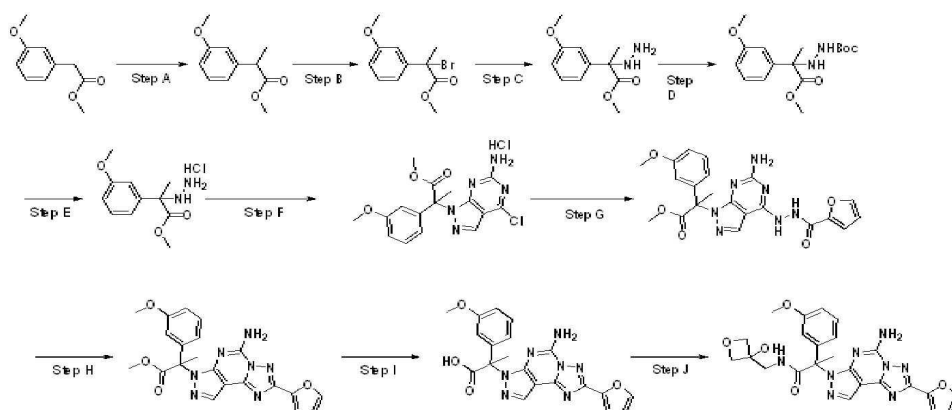
[0765] 실시예 136: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,3R)-3-hydroxycyclopentyl)-2-phenylpropanamide)

[0766] DMF (1 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(40 mg, 0.1 mmol), (1R,3S)-3-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(17 mg, 0.12 mmol), DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 prep-TLC (EtOAc)로 정제하여 동결 건조 후에 표제 생성물(25 mg, 수율:

52%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.13 - 7.77 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 4H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 2.28 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.47 - 1.32 (m, 2H). MS: M/e 473 ($M+1$) $^+$.

[0767]

실시예 137: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(3-메톡시페닐)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)propanamide)



[0768]

[0769]

단계 A: 메틸 2-(3-메톡시페닐)프로판오에이트(methyl 2-(3-methoxyphenyl)propanoate)

[0770]

THF (100 mL) 중의 메틸 2-(3-메톡시페닐)아세테이트(10 g, 55.6 mmol)의 교반된 용액에 LDA (2 M, 33 mL, 66.7 mmol)를 -78℃에서 1시간 동안 천천히 첨가하였다. 그 다음 MeI (10.4 mL, 167 mmol)를 반응에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응을 포화 aq. NH_4Cl 으로 급냉시키고 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc:PE=1:5)로 정제하여 노란색 오일의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 - 7.17 (m, 1H), 6.94 - 6.76 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.37 (d, J = 8 Hz, 3H)ppm. MS: M/e 195 ($M+1$) $^+$.

[0771]

단계 B: 메틸 2-브로모-2-(3-메톡시페닐)프로판오에이트(methyl 2-bromo-2-(3-methoxyphenyl)propanoate)

[0772]

THF (20 mL) 중의 **단계 A** (1 g, 5.2 mmol)의 생성물의 교반된 용액에 LDA (2 M, 2.7 mL, 5.4 mmol)를 N_2 하에서 -78℃에서 천천히 첨가하였다. 반응을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 TBSCl (0.6 g, 5.5 mmol)을 반응에 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 -78℃로 냉각하고 NBS (1.38g, 7.7mmol)를 반응에 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl 으로 급냉시키고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물(미정제, 1.7g, 노란색 오일)을 다음 **단계**에 직접 사용하였다. MS: M/e 193 ($M-79$) $^+$.

[0773]

단계 C: 메틸 2-하이드라지닐-2-(3-메톡시페닐)프로판오에이트(methyl 2-hydrazinyl-2-(3-methoxyphenyl)propanoate)

[0774]

CH_3CN (40mL) 중의 단계 B (3.4g, 12.6mmol)의 생성물의 교반된 용액에하이드라진 수화물(80%, 3.1g, 50.4)을 첨가하였다. mmol) 실온에서. 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (40 mL)에 용해시키고 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물(조질, 2.82g, 노란색 오일)을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS : M/e 225 ($M + 1$) $^+$.

[0775]

Step C: methyl 2-hydrazinyl-2-(3-methoxyphenyl)propanoate

- [0776] To a stirred solution of the product of **Step B** (3.4 g, 12.6 mmol) in CH₃CN (40 mL) was added hydrazine hydrate (80%, 3.1 g, 50.4 mmol) at RT. The mixture was stirred at 50 °C overnight. The solvents were concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved into water (40 mL) and extracted with EtOAc (40 mL x 3). The combined organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue (crude, 2.82 g, yellow oil) was used into next **Step** directly. MS: M/e 225 (M+1)⁺.
- [0777] 단계 D : tert- 부틸 2-(1-메톡시-2-(3-메톡시페닐)-1-옥소 프로판-2-일)하이드라진-1-카복실레이트 단계 C의 생성물(2.82 g, 12.6 mmol)의 교반된 용액에 DCM (40mL) 중의 Et₃N (1.9mL, 15.1mmol)을 0 °C에서 (B °C) 20 (2.7g, 12.6mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물(40 mL)로 켜 칭하고 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc : PE = 1 : 2)로 정제하여 표제 화합물(1.6g, 수율: 3 단계 동안 39%)을 노란색 고체로서 얻었다.
- [0778] **Step D:** tert-butyl 2-(1-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1-carboxylate
- [0779] To a stirred solution of the product of **Step C** (2.82 g, 12.6 mmol) and Et₃N (1.9 mL, 15.1 mmol) in DCM (40 mL) was added (B °C)₂O (2.7 g, 12.6 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched with water (40 mL) and extracted with DCM (50 mL x 2). The combined organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc: PE=1:2) to afford the title compound (1.6 g, yield: 39% for three **Steps**) as yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (br.s, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ppm. MS: M/e 325 (M+1)⁺.
- [0780] 단계 E: 메틸 2-하이드라지닐-2-(3-메톡시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드
- [0781] 단계 D의 생성물(1.6 g, 4.9 mmol)을 실온에서 HCl/1,4-디옥산(4 M, 50 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 노란색 고체의 잔류물(1 g, 수율: 90.9%)을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS: M/e 225 (M+1)⁺.
- [0782] 단계 F: 메틸 2-(6-아미노-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(3-메톡시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드(methyl 2-(6-amino-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(3-methoxyphenyl)propanoate hydrochloride)
- [0783] CH₃CN 중의 단계 E (410 mg, 1.6 mmol)의 생성물의 교반된 용액에 실온에서 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-카르보알데히드(300 mg, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음 혼합물을 40 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 공기 중에서 건조시켰다. 노란색 고체(606 mg, 95.4%)를 다음 단계에 직접 사용하였다. MS: M/e 362 (M+1)⁺.
- [0784] 단계 G: 메틸 2-(6-아미노-4-(2-(푸란-2-카보닐)하이드라지닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2-(3-메톡시페닐)프로파노에이트(methyl 2-(6-amino-4-(2-(furan-2-carbonyl)hydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(3-methoxyphenyl)propanoate)
- [0785] DMSO (2 mL) 중의 푸란-2-카보하이드라지드(192 mg, 1.5 mmol), 단계 F (606 mg, 1.5 mmol)의 생성물 및 Et₃N (308 mg, 3 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 RT로 냉각시켰다. 혼합물을 물(10 mL)에 부었다. 침전물은 시스템에서 형성되었다. 실온에서 30분 동안 교반한 후 혼합물을 여과하였다. 고체를 수집하고 공기 중에서 건조시켰다. 노란색 고체(400 mg, 수율: 59.1%)를 다음 단계에 직접 사용하였다. MS: M/e 452 (M+1)⁺.
- [0786] 단계 H: 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(3-메

톡시페닐)프로파노에이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(3-methoxyphenyl)propanoate)

[0787] BSA (8 mL) 및 HMDS (8 mL) 중의 **단계 G** (400 mg, 0.89 mmol)의 생성물의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 H₂O (10 mL) 및 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeOH를 제거하고 고체를 시스템에서 침전시켰다. 고체를 여과하고 공기 중에서 건조시켰다. 갈색 고체(350 mg, 수율: 90.9%)를 다음 단계에 직접 사용하였다. MS: M/e 434 (M+1)⁺.

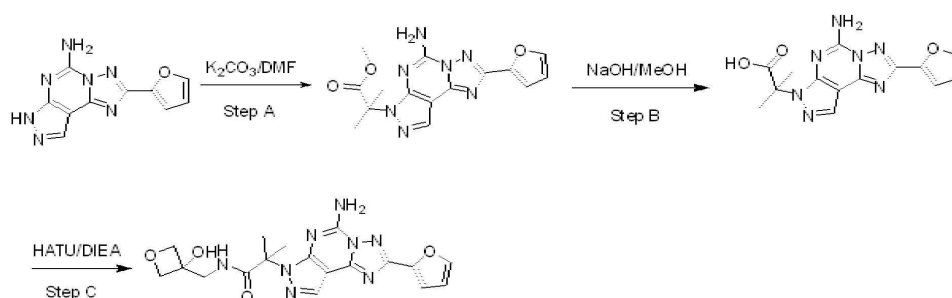
[0788] **단계 I**: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(3-메톡시페닐)프로판산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-(3-methoxyphenyl)propanoic acid)

[0789] MeOH (6 mL) 중의 **단계 H** (350 mg, 0.81 mmol)의 생성물의 교반된 용액에 aq. NaOH (2 M, 2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)에 용해시키고 aq. HCl (2 M)에 의해 pH = 3~4으로 중성화시켰다. 고체는 시스템으로부터 침전되었다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집하였다. 하얀색 고체(210 mg, 수율: 61.9%)를 공기 중에서 건조시키고 다음 단계에 직접 사용하였다. MS: M/e 420 (M+1)⁺.

[0790] **단계 J**: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-(3-메톡시페닐)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)propanamide)

[0791] DMF (2 mL) 중의 3-(아미노메틸)옥세탄-3-올(17.2 mg, 0.17 mmol), **단계 I**의 생성물 (70 mg, 0.17 mmol), HATU (63.5 mg, 0.17 mmol) 및 DIEA (0.1 mL, 과량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc: 100%)로 정제하여 표제 화합물(32 mg, 수율: 38%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.28 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)ppm. MS: M/e 505 (M+1)⁺.

[0792] **실시예 138**: 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-메틸프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-methylpropanamide)



[0793]

[0794] **단계 A**: 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-메틸프로파노에이트(methyl 2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-methylpropanoate)

[0795] DMF (80 mL) 중의 2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민(1.5 g, 6.2 mmol), 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(1.3 g, 7.4 mmol) 및 K₂CO₃ (1.7 g, 12.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액에 물(50 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하고 염수(50 mL)로 세척하

였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피($\text{PE}:\text{EtOAc}=3:1$ to $1:1$)로 정제하여 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-메틸프로파노에이트(65 mg, 3%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 8.06 (br.s, 2H), 7.95 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.73 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.87 (s, 6H) ppm. MS: M/e 342 ($M+1$)⁺.

[0796] **단계 B:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-메틸 프로판산(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-methylpropanoic acid)

[0797] NaOH 용액(30 mg, 2 mL의 물)을 메탄올 (5 mL) 중의 메틸 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-메틸프로파노에이트(65 mg, 0.19 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축하고 물(5 mL)을 첨가하고 1N HCl 용액으로 pH = 5로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하고 건조하여 원하는 생성물을 하얀색 고체(53 mg, 85%)로 얻었다. MS: M/e 328 ($M+1$)⁺.

[0798] **단계 C:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((3-하이드록시옥세탄-3-일)메틸)-2-메틸프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-2-methylpropanamide)

[0799] DMF (5 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-메틸프로판산(50 mg, 0.15 mmol), 3-(아미노 메틸)옥세탄-3-올(24 mg, 0.22 mmol), HATU (84 mg, 0.22mmol) 및 DIPEA (39 mg, 0.30 mmol)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(5 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축 및 분 취용 TLC (EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(15 mg, 24%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 7.94 (br.s, 3H), 7.23 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.87 (s, 6H) ppm. MS: M/e 413 ($M+1$)⁺.

[0800] **실시예 139:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((*cis*)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-(2-메톡시페닐)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((*cis*)-4-hydroxycyclohexyl)-2-(2-methoxyphenyl)propanamide)

[0801] DMF (2 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(2-메톡시페닐)프로판산(50 mg, 0.12 mmol), *cis*-4-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드(22 mg, 0.15 mmol), DIPEA (65 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 HATU (57 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc 로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC ($\text{EA}/\text{MeOH}=50:1$)로 정제하여 표제 생성물(23mg, 수율: 37%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 8.10 - 7.83 (m, 3H), 7.38 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.73 - 3.55 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.64 - 1.25 (m, 8H). MS: M/e 517 ($M+1$)⁺

[0802] **실시예 140:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((*cis*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-2-(2-메톡시페닐)프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((*cis*)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-2-(2-methoxyphenyl)propanamide)

[0803] DMF (2 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(2-메톡시페닐)프로판산(50 mg, 0.12 mmol), (*cis*)-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(19 mg, 0.15 mmol), DIPEA (65 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 HATU (57mg, 0.15mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc 로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 생성된 오일을 *prep*-TLC (EtOAc)로 정제하여 표제 생성물(39 mg, 수율: 61%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 3H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H),

6.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 4H), 1.35 - 1.21 (m, 3H), 1.05 (s, 3H). MS: M/e 531 ($M+1$)⁺.

[0804] **실시예 141B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)propanamide)

[0805] THF (1 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA 70 mg (0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (54mg, 0.14mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중의 (3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(30 mg, 0.14 mmol)의 현탁액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(3 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EA, 1:1)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(28 mg, 수율: 40%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 - 7.80 (m, 4H), 7.58 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.19 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). MS: M/e 548 ($M+1$)⁺.

[0806] **실시예 142B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)propanamide)

[0807] THF (1 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(35 mg, 0.14 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (56 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 10 mL로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EA=1:2)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(55 mg, 수율: 78%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.83 (s, 1H), 8.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 6.74 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). MS: M/e 548 ($M+1$)⁺.

[0808] **실시예 143B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)propanamide)

[0809] THF (1 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(35 mg, 0.14 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (56mg, 0.15mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EA=1:2)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(42 mg, 수율: 54%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.78 - 8.67 (m, 1H), 8.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 - 7.87 (m, 3H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). MS: M/e 548 ($M+1$)⁺.

[0810] **실시예 144B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-2-

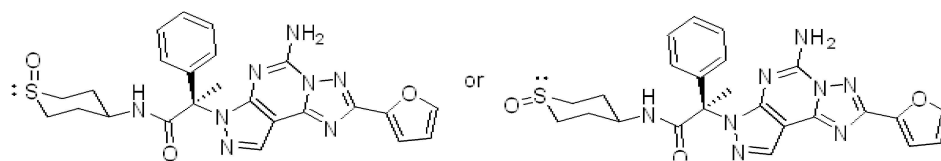
yl)methyl)propanamide)

[0811] THF (1 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), (6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(35 mg, 0.14 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (56 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (PE/EA=1:2)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(28 mg, 수율: 36%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 - 8.24 (m, 2H), 8.19 - 7.98 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). MS: M/e 548 (M+1)⁺.

[0812] **실시예 145B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenyl-N-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)propanamide)

[0813] DMF (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(236 mg, 1.54 mmol), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-아민 하이드로클로라이드(500 mg, 1.28 mmol), DIPEA (660 mg, 5.12 mmol)의 혼합물에 HATU (585 mg, 1.54 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 헵탄/EtOAc (1:1, 10 mL)에서 20분 동안 실온에서 슬러리화한 조 생성물을 수득하고 여과하였다. 필터 케이크를 10분 동안 고진공 하에서 건조하여 표제 생성물(560 mg, 수율: 75%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.11 - 7.85 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H). MS: M/e 489 (M+1)⁺.

[0814] **실시예 146B-1 또는 146B-2:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1S,4s)-1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1S,4s)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-phenylpropanamide) 또는 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((1R,4r)-1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-((1R,4r)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-phenylpropanamide)



[0815]

[0816] MeOH (5 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)프로판아미드(160 mg, 0.33 mmol)의 용액에 H₂O (1 mL) 중의 NaIO₄ (85 mg, 0.4 mmol) 용액을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 5 mL의 H₂O를 첨가하고 CH₂Cl₂ (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20 mL x 2)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1)로 정제하여 146B-1 및 146B-2의 두 생성물을 얻었다. **146B-1:** 70 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.13 - 7.89 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.10 (m, 6H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 2H). MS: M/e 505 (M+1)⁺. **146B-2:** 25 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.15 - 7.82 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 4H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 - 1.98 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 2H).

MS: M/e 505 (M+1)⁺.

[0817] **실시예 147:** 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-페닐프로판아미드(2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-2-phenylpropanamide)

[0818] DMF (3 mL) 중의 2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.257 mmol), 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-아민(36.8 mg, 0.257 mmol), HATU (117.8 mg, 0.308 mmol) 및 DIPEA (66.3 mg, 0.514 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 *prep*-HPLC로 정제하여 표적 생성물(10 mg, 30.3%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 3.62 - 2.83 (m, 12H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)ppm. MS: M/e 515 (M+1)⁺.

[0819] **실시예 147B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-2-phenylpropanamide)

[0820] DMF (3 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(100 mg, 0.257 mmol), 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-아민(36.8 mg, 0.257 mmol), HATU (117.8 mg, 0.308 mmol) 및 DIPEA (66.3 mg, 0.514 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 *prep*-HPLC로 정제하여 표적 생성물(35 mg, 26.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 3.62 - 2.83 (m, 12H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)ppm. MS: M/e 515 (M+1)⁺.

[0821] **실시예 148B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)-2-phenylpropanamide)

[0822] THF (2 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(50 mg, 0.13 mmol), 1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-올(20 mg, 0.14 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 HATU (53 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(5 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (DCM/MeOH = 10:1)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(15 mg, 수율: 23%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6 + D₂O) δ 8.29 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 4H), 7.20 - 7.02 (m, 2H), 6.76 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 3H), 3.32 - 2.80 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.42 (m, 2H). MS: M/e 516 (M+1)⁺.

[0823] **실시예 149B :** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)에틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(4-hydroxycyclohexyl)ethyl)-2-phenylpropanamide)

[0824] DMF (2 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(75 mg, 0.19 mmol), 4-(2-아미노에틸)사이클로헥산-1-올(30 mg, 0.21 mmol), DIPEA (100 mg, 0.77 mmol)의 혼합물에 HATU (86 mg, 0.22 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc, 100%)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(62 mg, 수율: 63%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 - 7.81 (m, 3H), 7.53 (dt, *J* = 17.6, 5.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H),

3.27 - 3.07 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 5H), 1.10 - 0.72 (m, 3H). MS: M/e 515 (M+1)⁺.

[0825] **실시예 150B:** (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)-2-페닐프로판아미드((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-2-phenylpropanamide.)

[0826] DMF (2 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판산(75 mg, 0.19 mmol), 2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄-1-아민(35 mg, 0.26 mmol), DIPEA (100 mg, 0.77 mmol)의 혼합물에 HATU (86 mg, 0.22 mmol)를 실온에서 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 *prep*-TLC (EtOAc, 100%)로 정제하고 생성된 고체를 동결 건조하여 표제 생성물(48 mg, 수율: 50%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 - 7.85 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.78 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). MS: M/e 508 (M+1)⁺.

[0827] **실시예 151B:** (*cis*)-4-((R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][12,4]트리아졸로[1, 5-c]피리미딘-7-일)-2-페닐프로판아미도)사이클로헥실 아세테이트((*cis*)-4-((R)-2-(5-amino-2-(furan-2-yl)-7H-pyrazolo[4,3-e][12,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-yl)-2-phenylpropanamido)cyclohexyl acetate)

[0828] Ac₂O (2 mL) 중의 (R)-2-(5-아미노-2-(푸란-2-일)-7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)-N-((시스)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-페닐프로판아미드(50 mg, 0.1 mmol)의 용액을 70°C에서 4시간 동안 가열하였다. 용액을 농축하고 10 mL의 EtOAc로 희석하고 aq. NaHCO₃ (5 mL), 염수(5 mL x 2), Na₂SO₄로 건조 및 농축하고, *prep*-HPLC로 정제하여 표제 생성물(35 mg, 수율: 66%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 - 7.86 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 8H). MS: M/e 529 (M+1)⁺.

[0829] **세포 배양 및 트랜스펙션(Cell culture and transfection)**

[0830] HEK293 세포는 10% 소 태아 혈청(FBS, Thermo Scientific), 100 units/mL 페니실린(Gibco) 및 0.1 mg/mL 스트렙토마이신(Gibco)이 보충된 돌베코 수정이글배지(Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM, Gibco)에서 5% CO₂가 있는 37°C의 습한 환경에서 유지되었다. 야생형 인간 A2A 수용체(A2AR)를 코딩하는 플라스미드(pcDNA3.1)는 Genscript (중국 난징)에 의해 합성되었다. 플라스미드의 트랜스펙션은 제조업체의 지시에 따라 Lipofectamin 2000 (ThermoFisher Scientific)을 사용하여 4X10⁵ 세포가 있는 6-웰 플레이트에서 수행되었다. A2AR을 안정적으로 발현하는 세포 클론을 G-418 (Gibco)에 추가하여 HEK293 세포와 동일한 완전 배지에서 확립하고 유지하였다. 각 단일 세포 클론에서 A2AR의 발현 수준은 면역블롯팅(immunoblotting) 및 FACS 방법을 사용하여 결정되었다. 그리고 나서 HEK293-A2AR 안정 세포는 HEK293-A2AR-luc2p/CRE/Hygro 안정 세포주를 확립하기 위한 pGL4.29 [luc2P/CRE/Hygro] (Promega) 루시페라제 리포터 플라스미드로 트랜스펙션되었다.

[0831] **루시페라제 리포터 분석(Luciferase reporter assay)**

[0832] HEK293-A2AR-luc2p/CRE/Hygro 세포를 1% FBS 및 1 U/mL 아데노신 데아미나제(ADA) (Sigma)와 함께 DMEM에서 5,000개 세포/웰의 밀도로 시딩하였다. 18시간 후, 세포를 3 nM CGS21680과 A2AR 길항제의 연속 희석액으로 처리하였고, 여기에 개시된 화합물은 1% FBS를 포함하는 DMEM에서 제조된 0.1~10000 nM 농도로 처리되었다. 5시간 배양 후, 제조업체의 지침에 따라 Bright-Glo Luciferase Assay System (Promega)을 사용하여 세포의 루시페라제 활성을 측정하였다. 발광 신호는 PHERAstar FS 플레이트 리더(BMG Labtech)를 사용하여 측정되었다. 10 μM 프리라데넌트(preladenant) 처리로부터의 발광 강도는 0%로 설정되었다. 최대 발광 강도는 3 nM CGS21680의 존재에서 결정되었고 100%로 설정되었다. IC₅₀ 값은 화합물 농도 범위에 걸친 용량 의존적 억제 곡선으로부터 계산되었다.

[0833] **아데노신 수용체 결합 분석(Adenosine receptor binding assay)**

[0834] 4개의 인간 아데노신 수용체 A1, A2A, A2B 및 A3에 대한 시험 화합물의 결합 친화성은 다음 프로토콜을 사용하

여 방사성 리간드 경쟁 결합 분석(radioligand competitive binding assay, 프랑스 Cerep에서 수행)에서 결정되었다. A1 수용체(A1R)의 경우, A1R로 트랜스펙션된 CHO 세포의 막 균질물을 50mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA/Tris 및 2 UI/mL ADA를 함유하는 완충액에서 테스트 화합물의 부재 또는 존재하에 1nM [3H]DPCPX와 함께 22°C에서 60분 동안 배양하였다. A2AR의 경우, A2AR로 트랜스펙션된 HEK293 세포의 막 균질물을 50mM Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂ 및 2 UI/mL ADA를 포함하는 완충액에서 테스트 화합물의 부재 또는 존재하에 6nM [3H]CGS21680과 함께 22°C에서 120분 동안 배양하였다. A2B 수용체(A2BR)의 경우, A2BR로 트랜스펙션된 HEK293 세포의 막 균질물을 10mM Hepes/Tris (pH 7), 1 mM MgCl₂ 및 1 mM EDTA를 함유하는 완충액에서 시험 화합물의 부재 또는 존재하에 5nM [3H]CPX와 함께 22°C에서 60분 동안 배양하였다. A3 수용체(A3R)의 경우, A3R로 트랜스펙션된 HEK293 세포의 막 균질물을 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM MgCl₂, 1mM EDTA 및 2 UI/mL ADA를 함유하는 완충액에서 테스트 화합물의 부재 또는 존재하에 0.15 nM [125I] AB-MECA와 함께 22°C에서 120분 동안 배양하였다. 비특이적 결합은 각각 A1R, A2AR, A2BR, A3R 결합 분석에서 표지되지 않은 1 μM DPCPX, 10 μM NECA, 100 μM NECA 및 1 μM IB-MECA의 존재하에 결정되었다. 배양 후, 샘플을 빠르게 여과하고 얼음처리된 차가운 50 mM Tris-HCl로 세척하였다. 그런 다음 필터를 건조하고 신틸레이션계수기(scintillation counter, Topcount, Packard)에서 섬광 보조액(scintillation cocktail, Microscint 0, Packard)을 사용하여 방사능을 계산한다. 각 분석에 대해 중복 실험이 수행되었다. 결과는 대조군 방사성 리간드 특이적 결합의 억제율(percent inhibition of control radioligand specific binding, %)로 표시된다.

[0835] **마우스 BBB 분석(Mouse BBB assay)**

[0836] 마우스를 18-30 g 체중으로 사용하기 전에 1주 동안 적응시켰다. 금식한 마우스는 10 mg/kg 용량으로 경구 투여되었다. 투여 1, 2 및 4 시간 후, 항응고제로 K2EDTA를 포함하는 튜브에 수집된 심장 혈액의 혈장 샘플과 절제된 대뇌 반구를 즉시 냉동하고 -80°C에 보관한 후에 생체분석하였다. 화합물의 총 농도는 LC-MS/MS에 의해 결정되었다. 뇌 균질물 농도는 뇌-대-혈장 비율(brain-to-plasma ratios) 계산을 위해 뇌 농도로 변환되었다.

[0837] [표 1] 루시퍼라제 리포터 분석 결과

실시예	IC ₅₀ (nM)
1	1.4
1A	13.0
1B	0.7
2	11.9
3	5.2
4	3.8
4A	50.0
4B	2.2
5	7.0
6	0.9
7	1.5
8	2.0
9	31.9
10	16.5
11	36.0
12	10.2
13	8.3
14	6.1
15	7.9
16	44.6
17	3.0
17A	17.8
17B	0.6
18	0.9

[0838]

18A		6.4
18B		0.4
19		4.5
20		14.6
21		15.3
22		1.4
23		1.9
24		5.6
25		1.5
26		2.6
27		16.1
28		1.6
29		1.3
30		10.8
31		5.8
31A		28.0
31B		2.3
32		25.0
33		8.4
33A		13.2
33B		2.3
34		9.5
35		10.7
36		12.9
37		500.3
38		22.6
39		7.6
40		14.9
41		9.3
42		3.9
43		4.1
44		22.5
45		22.4

[0839]

46		10.9
47		12.8
48		2.9
48A		12.6
48B		1.6
49		3.7
50		5.3
51		2.7
52		6.7
52B		5.0
53		12.5
54		8.1
55		13.8
56		10.9
57		29.0
58		1.8
58A		14.2
58B		1.3
59		11.1
60		8.2
61		12.4
62		91.1
63		4.3
64		35.1
65		25.5
66		6.2
66B		2.4
67		75.5
68		72.1
69		10.5
69A		41.6
69B		3.9
70		1.7

[0840]

71		3.8
72		7.8
73		9.3
74		11.1
75		16.9
76		5.2
76A		40.4
76B		2.2
77		15.3
78		83.3
79		31
80		9.4
81		119.9
82		4.5
82A		7.9
82B		3.8
83		11.2
84		17
85		7.3
86		85.9
87		4.9
88		437.0
89		767.5
90		6.9
91		15.1
92		12.4
92A		
92B		
93		3.8
94		11.2
95		9.5
96		7.5
97		10.4

[0841]

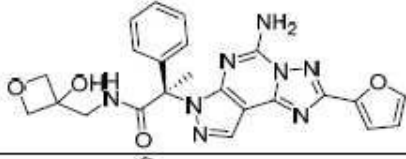
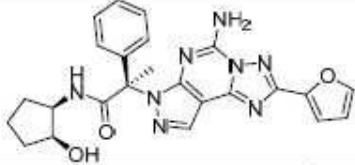
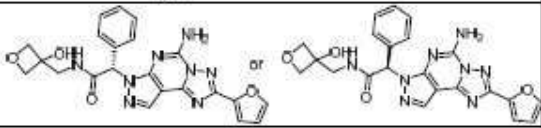
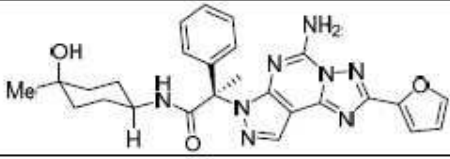
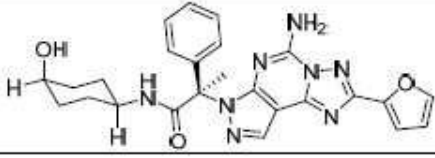
98		19.2
99		12.0
100		11.8
101		35.1
102		13.3
102B		10.7
103		6.1
104		18.2
104B		9.1
105		10.7
105B		5.0
106		50.9
106B		41.7
107		76.3
107B		32.2
Intermediate-Ia		194.1
Intermediate-Ib		566.9
108		3
108B		2.5
109		1.0
109B		0.7
110		2.4
110B		2.9
111		0.6
111B		0.5
112		4.1
112B		1.2
113B		0.9
114		3.3
114B		4.6
115		1.9
115B		3.3

[0842]

116		2.2
117		3.4
117B		3.2
118		7.2
118B		6.0
119		3.2
119B		2.0
123		8.5
128		12.8
128B		7.6
130		6.9
132		15.7
133		15
135		11.2
136		7.9
137		13.0
138		33.2
139		1.9
140		1.2
141B		1.1
142B		1.0
143B		5.8
144B		2.1
145B		9.0
146B-1		39.3
146B-2		41.9
147		24.7
147B		18.9
148B		19.3
149B		1.7
150B		26.5
151B		2.0
		8.5

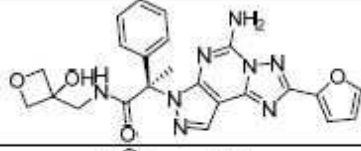
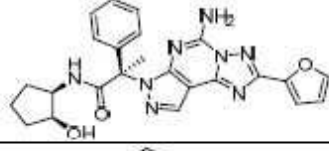
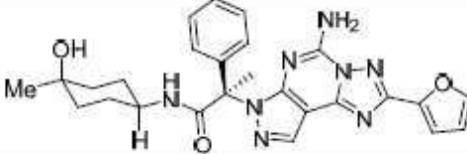
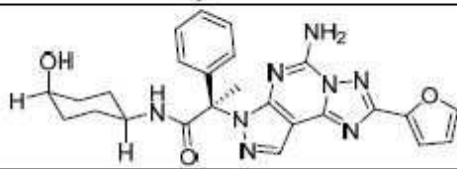
[0843]

[0844] [표 2] 결합 분석 결과

실시예	구조	A1	A2A
31B		K _i = 180 nM	K _i = 1.2 nM
48B		K _i = 12 nM	K _i = 2.2 nM
82B		K _i = 7.2 nM	K _i = 1.7 nM
69B		K _i = 540 nM	K _i = 1.6 nM
76B		K _i = 150 nM	K _i = 1.6 nM
프렐라데난트 (Preladenant)		K _i = 337 nM	K _i = 1.3 nM

[0845]

[0846] [표 3] 1시간의 마우스 BBB 분석 결과

실시예	구조	혈장 (ng·mL ⁻¹)	뇌 (ng·g ⁻¹)
31B		177	BLOQ
48B		56.3	8.69
69B		29.4	BLOQ
76B		39.1	BLOQ
프렐라데난트 (Preladenant)		197	258

[0847]

[0848] BLOQ: 정량 한계 미만

[0849] 혈장은 11 ng/ml이고 뇌는 5 ng/g이다.