

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 11월 15일 (15.11.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/154009 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/003722
- (22) 국제출원일: 2012년 5월 11일 (11.05.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0044605 2011년 5월 12일 (12.05.2011) KR
10-2012-0050290 2012년 5월 11일 (11.05.2012) KR
- (71) 출원인 (US을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **한국 화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 가정로 141, 305-343 Daejeon (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US에 한하여): **전문국 (JEON, Moon Kook)** [KR/KR]; 대전광역시 서구 만년동 초원아파트 105동 1102호, 302-740 Daejeon (KR). **안진희 (AHN, Jin Hee)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 세종아파트 109동 804호, 305-390 Daejeon (KR). **강승규 (KANG, Seung Kyu)** [KR/KR]; 대전광역시 서구 월평동 진달래 아파트 130동 1401호, 302-280 Daejeon (KR). **이규명 (LEE, Kyu Myung)** [KR/KR]; 경기도 부천시 원미구 상동 247-22 예일주택 나동 503호, 420-810 Gyeonggi-do (KR). **이상달 (RHEE, Sang Dal)** [KR/KR]; 대전광역시 서구 둔산동 코로바아파트 109동 1206호, 302-120 Daejeon (KR). **김희연 (KIM, Hi Yoon)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 129동 1203호, 305-333 Daejeon (KR). **정원훈 (JUNG, Won Hoon)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 신성동 대림두레아파트 110동 501호, 305-720 Daejeon (KR). **김광록 (KIM, Kwang Rok)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 송강동 한마을아파트 109동 906호, 305-756 Daejeon (KR). **배명애 (BAE, Myung-Ae)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 장대동 장대푸르지오아파트 101동 401

호, 305-308 Daejeon (KR). **송진숙 (SONG, Jin Sook)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 어은동 테크노밸리 아파트 405동 1501호, 305-333 Daejeon (KR). **서지희 (SUH, Jee Hee)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 116동 802호, 305-333 Daejeon (KR). **강명구 (KANG, Myoung Ku)** [KR/KR]; 대전광역시 대덕구 법동 삼호아파트 3동 1005호, 306-060 Daejeon (KR). **김민혜 (KIM, Min Hye)** [KR/KR]; 경상북도 김천시 평화동 한일장미아파트 가동 1109호, 740-090 Gyeongsangbuk-do (KR).

(74) 대리인: **양부현 (YANG, Boo-Hyun)**; 서울특별시 관악구 인현동 1659-2 청동빌딩 301호, 151-832 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: THIENOPYRIMIDINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF, METHOD FOR PREPARING THIENOPYRIMIDINE DERIVATIVES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THIENOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS ACTIVE INGREDIENTS FOR PREVENTING OR TREATING DIABETES-RELATED DISEASES

(54) 발명의 명칭 : 티에노피리미딘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 당뇨 관련 질환의 또는 치료용 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to novel thienopyrimidine derivatives, and to a pharmaceutical composition containing thienopyrimidine derivatives as active ingredients for preventing or treating diabetes or various diabetes-related diseases. The thienopyrimidine derivatives of the present invention efficiently accelerate the activity of G protein-coupled receptor 119 (GPR119), which has the effects of increasing glucose-dependent insulin secretion and inhibiting increases in appetite and body weight, thus enhancing glucose metabolism and lipid metabolism. Therefore, the thienopyrimidine derivatives of the present invention may be valuably used in a composition for efficiently preventing and treating not only diabetes but also various complications of diabetes such as obesity, hyperlipidemia, and diabetic vascular diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 티에노피리미딘 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 및 다양한 당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 티에노피리미딘 유도체는 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 섭식과 체중 증가의 억제효과가 있는 GPR119(G protein-coupled receptor 119)의 활성을 효율적으로 항진시킴으로써 당 및 지질 대사를 개선시켜, 당뇨 뿐 아니라, 비만, 고지혈증, 당뇨병성 혈관질환 등 다양한 당뇨병성 합병증에 대한 효율적인 예방 및 치료용 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

WO 2012/154009 A2

【명세서】

【발명의 명칭】

티에노피리미딘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의
 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 당뇨 관련 질환의 예방 또는
 5 치료용 약학적 조성물

【기술 분야】

본 발명은 티에노피리미딘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염,
 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 당뇨 관련 질환의 예방 또는
 10 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경 기술】

당뇨(diabetes mellitus)는 췌장(이자, pancreas)이 인슐린을 거의
 15 또는 전혀 분비하지 않거나 신체가 분비된 인슐린을 효과적으로 이용하지
 못하는 만성질환으로서 높은 수치의 혈당을 보이는
 고혈당증(hyperglycemia)을 나타내며, 심혈관 질환(cardiovascular
 disorders), 실명(blindness) 및 신부전(renal failure)을 포함하는 심각한
 합병증을 유발할 수 있다. 세계적으로 1억8천만명으로 추정되는 당뇨
 20 환자수는 2030년까지 두 배로 증가할 것으로 예상되며, 그 중 대략 90-95%
 정도가 제2형 당뇨 환자이다. 제2형 당뇨는 주로 간에서의 당 과다생산,
 인슐린 저항성 및 인슐린을 분비하는 췌장의 베타 세포의 장애로 인한
 인슐린 분비의 감소 과정을 통해 발병한다(Current Opinion in Drug
 Discovery & Development 2009, 12, 519-532).

25 제2형 당뇨를 치료하기 위한 대표적인 방법으로는 식이요법 및
 운동요법과 같은 비약물 요법이 있고, 상기 비약물 요법을 제외한
 약물치료법으로 크게 분류된다. 약물치료법은 보통 식이요법과 운동요법과
 같은 비약물요법으로 당 조절 목표가 실현되지 않을 때 시작되며,
 광범위하게 처방되는 경구용 약물은 약물의 작용기전과 구조적 특징에 따라
 30 분류될 수 있으며 각기 한계와 잠재적 위험성을 보이는 것으로 보고되어
 있다(Current Medical Research and Opinion 2007, 23, 945-952).

메트포르민(metformin)은 바이구아나이드(biguanide) 계열 약물로서 주로 간에서의 당 과다생산 억제 및 인슐린 저항성 감소를 통해 작용하며 일반적으로 부작용이 없으나 잠재적 부작용으로서 유산산증(lactic acidosis)이 유도될 수 있는 것으로 보고되어 있다(International Journal of Obesity 2008, 32, 61-72). 싸이아졸리딘디온(thiazolidinedione) 계열 약물은 PPAR γ 항진제로서 로지글리타존(rosiglitazone)과 피오글리타존(pioglitazone)을 포함하는데 인슐린 민감성 향상을 통해 작용하며 부종, 체중증가, 간독성 및 심부전과 같은 부작용을 보이는 것으로 보고되어 있다(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009, 106, 18745-18750). 설폰닐유레아(설폰닐urea) 계열 약물은 췌장의 베타세포의 인슐린 분비를 촉진하는데 당-비의존적 방식으로 작용하므로 저혈당(hypoglycemia)을 유발하며, 체중증가의 원인이 될 수도 있다. 메글리티나이드(meglitinide) 계열 약물 또한 설폰닐유레아 계열 약물과 유사한 작용 기전 및 부작용을 가진다. 알파-글루코시데이즈 억제제는 식후 당 급등 억제를 위해 사용되는데 장관에서의 부작용이 나타난다. 인슐린 및 인슐린 유사체는 보통 경구용 약물과 복합요법으로 사용되는데 저혈당 및 체중증가 유도과 같은 부작용과 주사제로서의 한계를 가진다(Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532).

최근에는 앞선 제2형 당뇨병에 대한 약물치료법과 관련한 저혈당 및 체중증가 문제를 해결하기 위하여 당-의존적 방식으로 인슐린 분비를 증가할 수 있는 약물 개발에 많은 노력이 경주되고 있다(Forecast Insight: Antidiabetics, Datamonitor DMHC2447, 08/2008).

엑세나티드(exenatide)와 같은 GLP-1 수용체 항진제는 디펩티딜 펩티데이즈-IV(DPP-IV)에 의해 빠르게 분해되는 GLP-1을 모방한 유사체(GLP-1 mimetics)로서, DPP-IV에 의해 빠르게 분해되지 않으면서 당-의존적 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비, 위 배출 및 식욕을 억제하며, 베타세포 보호효과를 보이는 GLP-1의 효과를 나타내는 약물이다. 따라서 저혈당을 유발하지 않으며 체중감소 효과를 보이고 HbA1c 저하 효과를 보이나 장관 부작용과 췌장염과 같은 부작용 및 주사제로서의 한계를 지닌다. 한편으로, 시타글립틴(sitagliptin)과

빌다글립틴(vildagliptin)과 같은 DPP-IV 억제제는 경구용 약물로서 GLP-1의 분해를 억제함으로써 작용하며 GLP-1 수용체 항진제와 유사한 HbA1c 저하 효과를 보이거나 체중감소 효과는 관찰되지 않는다(Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532).

5 이러한 맥락에서 GPR119는 제2형 당뇨병 치료제 개발을 위한 유망한 표적으로서 주요제약회사들의 집중적인 연구개발 대상이 되고 있다. 성인의 인체에서 GPR119는 주로 췌장과 장관에서 주로 발현되어 있으며, GLP-1 수용체와 유사하게 췌장의 베타세포에서 활성화시 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 장관의 GLP-1 및/또는 GIP(glucose-dependent insulintropic peptide) 분비 세포에서 활성화시 해당 인크레틴의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있고, 펩타이드를 리간드로 하는 GLP-1 수용체와는 달리, GPR119는 강하고 선택적이지는 않지만 지질을 리간드로 하므로 경구용 항진제를 발굴하고 개발하기에 비교적 용이한 작용점으로 간주된다(Endocrinology 2007, 148, 2598-2600; Expert Opinion on Drug
10 Discovery 2008, 3, 403-413; Annual Reports in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170; ; Expert Opinion on Therapeutic Patents 2009, 19, 1339-1359; Current Opinion in Drug Discovery & Development 2009, 12, 519-532). 따라서, GPR119는 GLP-1 수용체 항진제의 효능을 경구용 약물로서 구현할 수 있는 가능성을 지닌 작용점으로서 2006년 초 GPR119 항진제로서 APD-668 화합물(Ortho-McNeil, Arena)이 처음으로 임상 I상에 진입한 이래 APD-597 화합물(Ortho-McNeil, Arena), PSN-821 화합물(OSI), MBX-2982 화합물(Sanofi-Aventis, Metabolex) 및 GSK-1292263A 화합물(GSK)과 같은 GPR119 항진제들이 임상에 진입하였으며, 현재는 PSN-821 화합물(OSI), MBX-2982 화합물(Sanofi-Aventis, Metabolex) 및 GSK-1292263A
20 화합물(GSK)들이 임상 II상에 진입한 상태이다(Thomson Reuters Integrity).

이에, 본 발명자들은 효능과 안전성이 보장되는 당뇨 치료제 개발을 위한 노력을 통해, GPR119 항진 활성을 가지는 신규한 티에노피리미딘 유도체 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 제조하고, 그를 유효성분으로 함유하는 당뇨 치료제를 제공함으로써 본 발명을 완성하였다.

30

본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그

인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

5

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명자들은 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 섭식과 체중 증가를 억제하는 것으로 알려진 GPR119(G protein-coupled receptor 119)에
 10 대한 항진 활성을 가지는 화합물을 발굴함으로써 비정상적인 지질 및 당 대사에 의해 유발되는 다양한 대사 이상 질환(metabolic disorders)을 효율적으로 예방 또는 치료하는 조성물을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 지금까지 알려지지 않은 상기 화학식 1의 티에노피리미딘 유도체가 GPR119의 활성을 유의하게 항진시킨다는 사실을
 15 발견함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서 본 발명의 목적은 티에노피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 티에노피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨 관련 질환의 예방
 20 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

25

【기술적 해결방법】

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 1-100 μ M의 농도로 배지 내에 포함된다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 배지는 혈청을
 30 추가적으로 포함한다.

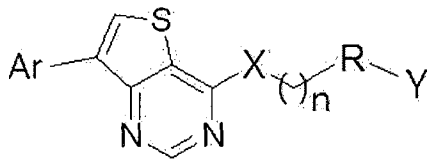
본 발명은 상술한 고활성 유도방법 및 공배양 방법에서 이용하는

혈청 및 배지를 이용하므로, 과도한 중복을 피하기 위하여 이의 기재를 생략한다.

본 발명의 배지에는 혈청 이외에 줄기세포를 효율적으로 배양하기 위해 통상적인 줄기세포 배양용 조성물로 당업계에서 알려진 어떠한 성분도 포함될 수 있다.

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 티에노피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

10 화학식 1



상기 화학식에서, Y은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬카르보닐; C₃-C₆ 사이클로알킬카르보닐; C₁-C₆ 알콕시 카르보닐; C₃-C₆ 사이클로알콕시카르보닐; C₁-C₆ 알킬아미노카르보닐; 옥사졸 카르보닐; C₃-C₆ 사이클로알킬설포닐; 또는 할로젠 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 5각-6각 고리의 헤테로아릴이고; R은 5각-8각 고리의 헤테로모노사이클로알킬 또는 5각-6각 고리의 헤테로아릴이며; X는 -NA₁- 또는 -O-이고, 상기 A₁은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며; Ar은 할로젠, 비치환되거나 할로젠으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬설포닐 및 아미노카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된 페닐이고; n은 0-5의 정수이다.

본 발명자들은 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 섭식과 체중 증가를 억제하는 것으로 알려진 GPR119(G protein-coupled receptor 119)에 대한 항진 활성을 가지는 화합물을 발굴함으로써 비정상적인 지질 및 당 대사에 의해 유발되는 다양한 대사 이상 질환(metabolic disorders)을 효율적으로 예방 또는 치료하는 조성물을 개발하기 위하여 예의 연구

노력하였다. 그 결과, 지금까지 알려지지 않은 상기 화학식 1의 티에노피리미딘 유도체가 GPR119의 활성을 유의하게 항진시킨다는 사실을 발견하였다. 따라서, GPR119의 활성을 효율적으로 항진시키는 본 발명의 조성물은 당뇨 뿐 아니라, 비만, 고지혈증, 당뇨병성 혈관질환 등 다양한 당뇨병성 합병증에 대한 효율적인 예방 및 치료제가 될 수 있다.

본 명세서에서 용어 “알킬”은 직쇄 또는 분쇄의 포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 펜틸 또는 헥실 등을 포함한다. C_1 - C_6 알킬은 탄소수 1 내지 6의 알킬 유니트를 가지는 알킬기를 의미하며, C_1 - C_6 알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다.

본 명세서에서 용어 “알킬카르보닐”은 알킬기가 결합한 카르보닐기를 의미하며, 예를 들어 C_1 - C_6 알킬카르보닐은 탄소수 1 내지 6의 알킬 유니트가 결합한 카르보닐기를 가지는 알킬기를 의미한다.

본 명세서에서 용어 “사이클로알킬카르보닐”은 사이클로알킬기가 결합한 카르보닐기를 의미하며, 예를 들어 C_3 - C_6 사이클로알킬카르보닐은 탄소수 3 내지 6(3각-6각 고리)의 사이크로알킬 유니트가 결합한 카르보닐기를 의미한다.

본 명세서에서 용어 “알콕시”는 알코올에서 수소가 제거되어 형성된 라디칼을 의미하며, C_1 - C_6 알콕시가 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다.

본 명세서에서 용어 “알콕시카르보닐”은 알콕시기가 결합한 카르보닐기를 의미하며, 예를 들어 C_1 - C_6 알콕시카르보닐은 탄소수 1 내지 6의 알콕시기가 결합한 카르보닐기(에스터)를 의미한다.

본 명세서에서 용어 “알킬아미노카르보닐”은 알킬기로 치환된 아민기가 결합한 카르보닐기를 의미하며, 예를 들어 C_1 - C_6 알킬아미노카르보닐은 탄소수 1 내지 6의 알킬기로 치환된 아민기가 결합한 카르보닐기(아마이드)를 의미한다.

본 명세서에서 용어 “사이알킬설폰”은 사이알킬기로 치환된 설폰닐기를 의미하며, 예를 들어 C_3 - C_6 사이알킬설폰은 탄소수 3 내지 6(3각-6각 고리)의 사이크로알킬로 치환된 설폰닐기를 의미한다.

본 명세서에서 용어 “할로젠”은 할로젠족 원소를 나타내며, 예컨대,

플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

본 명세서에서 용어 “�테로아릴”은 �테로원자로서 고리 내에 산소, 황 또는 질소를 포함하는 �테로사이클릭 방향족기를 의미한다. �테로원자는 바람직하게는 질소 또는 산소이다. 고리 내 �테로원자의 개수는 1-4이며, 바람직하게는 1-3이다. �테로아릴에서 아릴은 바람직하게는 모노아릴 또는 비아릴이다.

본 명세서에서 용어 “�테로모노사이클로알킬”은 �테로원자로서 고리 내에 산소, 황 또는 질소를 포함하는 단일고리형 포화 탄화수소기를 의미한다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 1 중 Y의 5각-6각 고리의 �테로아릴은 피리미딘 또는 옥사디아졸이고; 상기 R의 5각-8각 고리의 �테로모노사이클로알킬은 피페리딘 또는 아제판이며; 상기 R의 5각-6각 고리의 �테로아릴은 테트라졸이고, 상기 X는 $-NA_1-$ 또는 $-O-$ 이고, 상기 A_1 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이며; 상기 n은 0-4의 정수이다.

15

본 발명의 보다 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 1 중 Y는 이소프로필카르보닐, 사이클로프로필카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 1-메틸사이클로프로폭시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 이소프로필아미노카르보닐, 사이클로프로필설폰, 에틸피리미딜, 플루오르피리미딜, 이소프로필이소옥사졸카르보닐, 이소프로필옥사디아졸카르보닐, 트리플루오로-2-메틸프로필카르보닐, 메틸이소옥사졸카르보닐 또는 사이클로프로필이소옥사졸카르보닐이고; 상기 X는 $-NH-$, $-NCH_3-$, $-N-CH_2CH_3-$ 또는 $-O-$ 이며; Ar은 할로젠, 메톡시, 트리할로메톡시, 메틸설폰 또는 아미노카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된 페닐이고; 상기 n은 0-3의 정수이다.

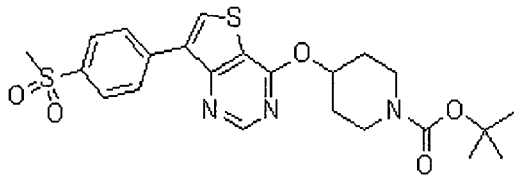
25

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 티에노피리미딘 유도체는 하기의 화학식 2 내지 43으로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

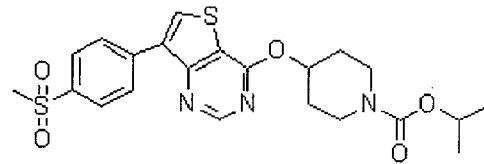
30

화학식 2

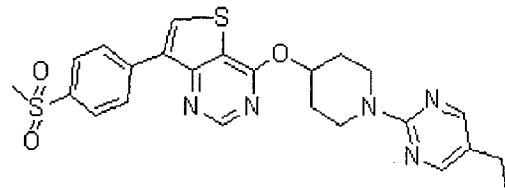
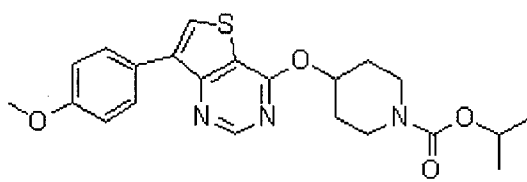
화학식 3



화학식 4

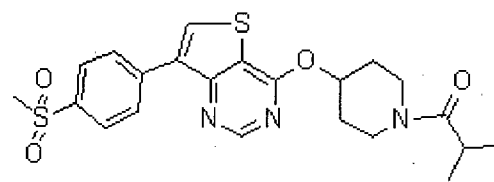
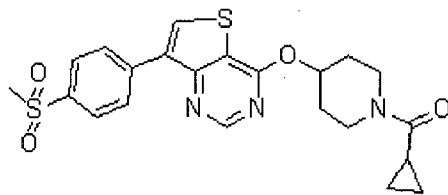


화학식 5



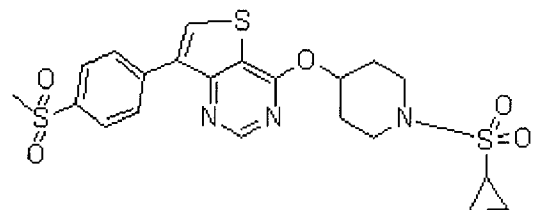
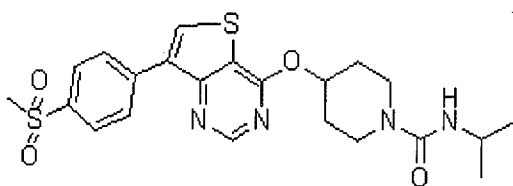
화학식 6

화학식 7



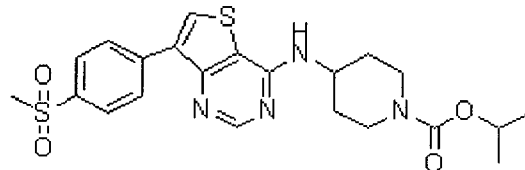
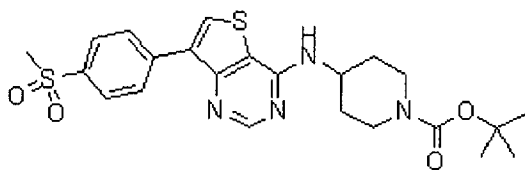
화학식 8

화학식 9



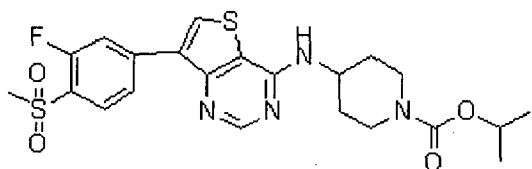
화학식 10

화학식 11

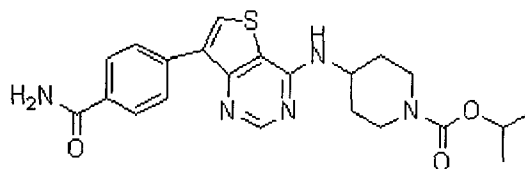


화학식 12

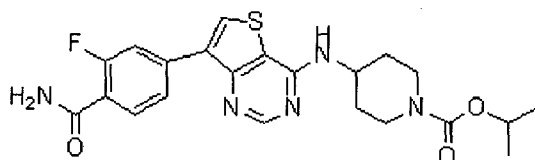
화학식 13



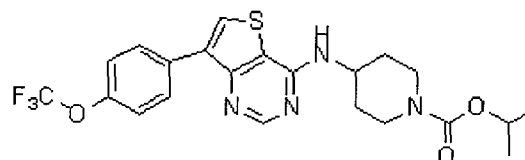
화학식 14



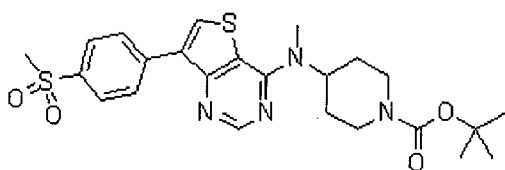
화학식 15



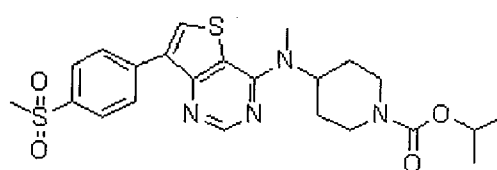
화학식 16



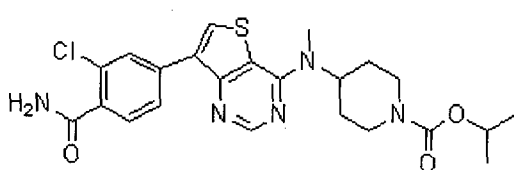
화학식 17



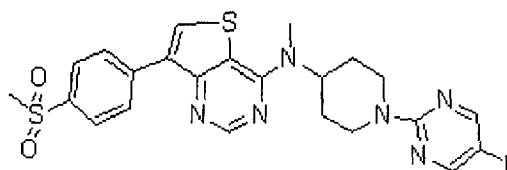
화학식 18



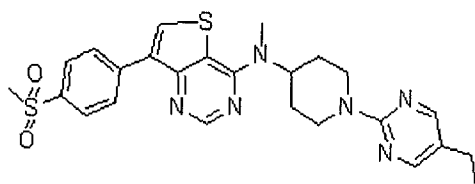
화학식 19



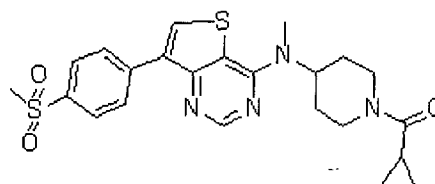
화학식 20



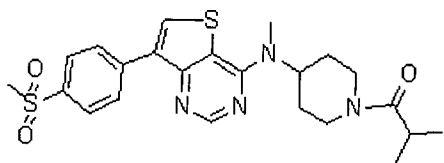
화학식 21



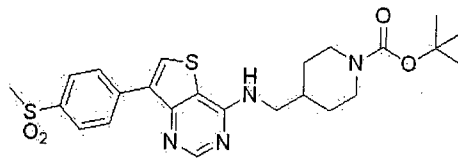
화학식 22



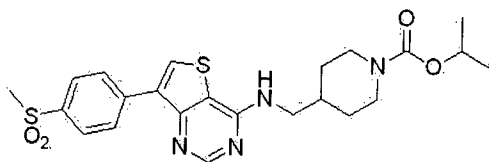
화학식 23



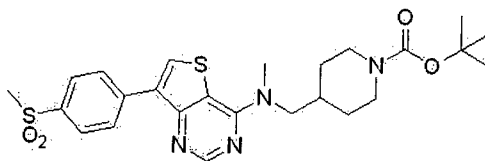
화학식 24



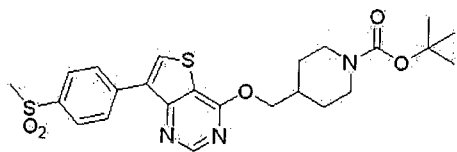
화학식 25



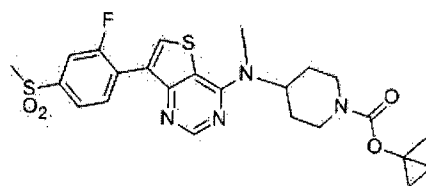
화학식 26



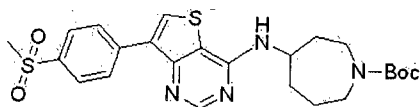
화학식 27



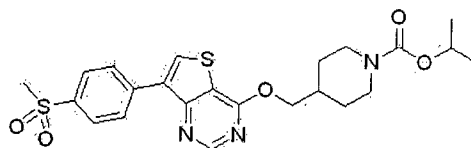
화학식 28



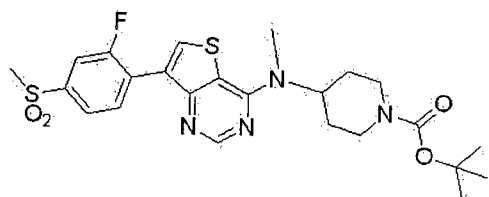
화학식 29



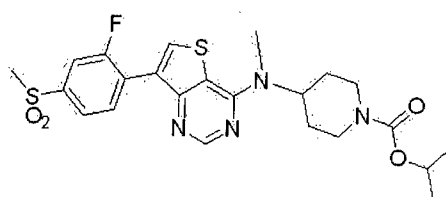
화학식 30



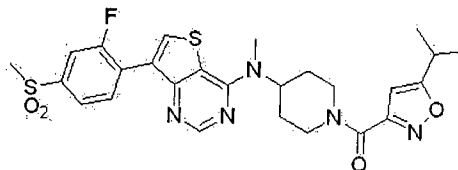
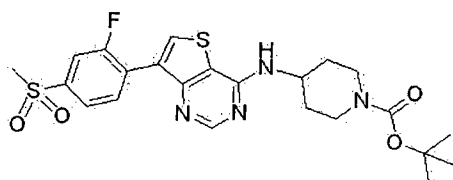
화학식 31



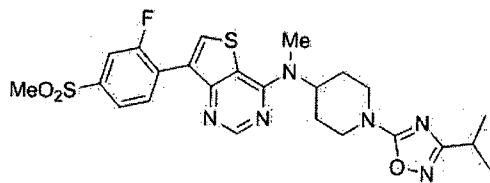
화학식 32



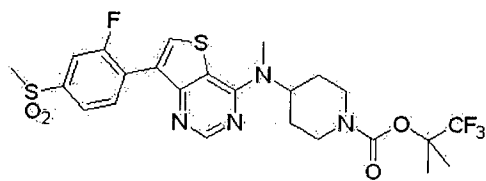
화학식 33



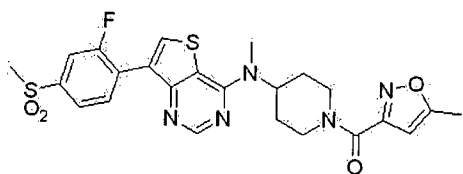
화학식 34



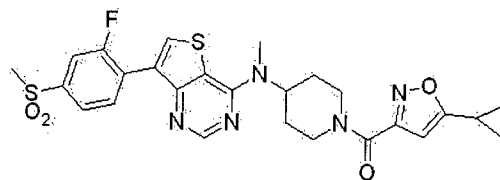
화학식 35



화학식 36

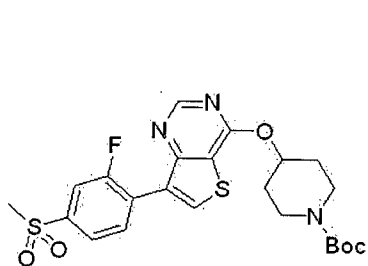


화학식 37

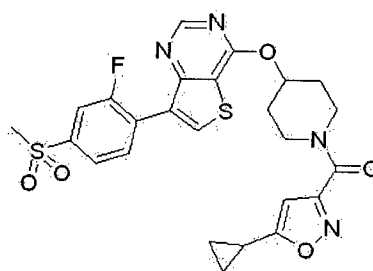


5

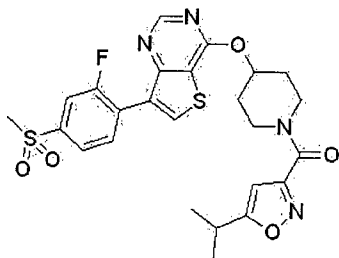
화학식 38



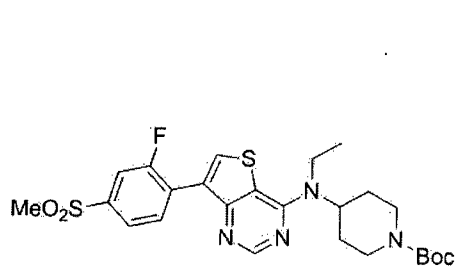
화학식 39



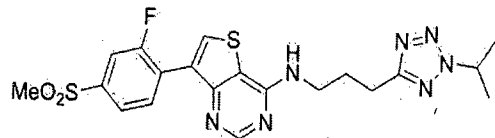
화학식 40



화학식 41



화학식 42



10

가장 바람직하게는, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 티에노피리미딘 유도체는 상기 화학식 2, 3, 5, 7, 8, 10, 16, 17, 27 및 30으로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

상기 표 2에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 μM 이하의 EC50 값을 가지는 GPR119 항진활성을 나타내는 것으로 나타났고, 특히 화학식 2, 3, 5, 7, 8, 10, 16, 17, 27, 30의 티에노 피리미딘 유도체 화합물은 우수한 GPR119 항진 활성을 가짐을 알수 있다. 즉, 본 발명에 따르면, 상기 나열한 10 가지 화합물은 GPR119에 대해 100nM 이하의 EC50 값을 가진다. 따라서 이들은 당뇨병 및 다양한 당뇨병성 합병증에 대한 매우 효과적인 치료 조성물로 이용될 수 있다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 티에노피리미딘 유도체, 이의 약제학적 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물을 유효성분으로 포함하는 당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

본 명세서에서 사용되는 용어 “당뇨병”은 포도당-비관용(intolerance)을 초래하는 인슐린의 상대적 또는 절대적 부족으로 특징되는 만성질환을 의미한다. 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료되는 당뇨는 모든 종류의 당뇨병을 포함하며, 예를 들어, 제1형 당뇨, 제2형 당뇨 및 유전성 당뇨를 포함한다. 제1형 당뇨는 인슐린 의존성 당뇨병으로서, β -세포의 파괴에 의해 주로 초래되고, 제2형 당뇨는 인슐린 비의존성 당뇨병으로서, 식사 후 불충분한 인슐린 분비 또는 인슐린 내성에 의해 유발된다.

본 명세서에서 용어 “당뇨 관련 질환” 그 발병, 진행 또는 치료 민감성에 있어 당뇨병이 영향을 미치는 모든 질환을 의미하며, 예를 들어 비만, 관상 동맥 질환, 허혈성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 간혈성 파행증, 심근경색증, 식후 지질혈증, 내당능 손상의 증상, 공복 혈당 손상의 증상, 대사성 산증, 케톤증, 관절염, 골다공증, 고혈압, 울혈성 심부전, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신증, 사구체경화증, 만성 신부전, 당뇨병성 신경병증, 협심증, 혈전증, 아테롬성동맥경화증, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 뇌졸중, 혈관 재협착, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 인슐린 내성, 족부 궤양, 궤양성 결장염 및

심내막 기능부전을 포함하나, 이에 제한되지 않고 당뇨병의 합병증으로 알려진 당업계에 알려진 모든 질환을 포함한다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 티에노피리미딘 유도체는 GPR119 항진 활성을 갖는다.

5 본 발명의 조성물은 당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 본 발명의 조성물이 약제학적 조성물로 제조되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 1일 투여량은 예컨대 0.001-100 mg/kg이다.

25 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 통상적인 제제로 제형화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 통상적인 제형이라 함은 예를 들면 경구(정제, 캡슐제, 분말제), 구강 내, 혀 밑, 직장 내, 질 내, 비강 내, 국소 또는 비경구(정맥 내, 해면체 내, 근육 내, 피하 및 관 내를 포함) 투여 제형을

일컫는다. 예를 들면, 본 발명에 따른 화합물은 전분 또는 락토오스를 함유하는 정제 형태로, 또는 단독 또는 부형제를 함유하는 캡슐 형태로, 또는 맛을 내거나 색을 띄게 하는 화학 약품을 함유하는 엘릭시르 또는 현탁제 형태로 경구, 구강, 내 또는 혀 밑 투여될 수 있다. 액체 제제는

5 현탁제(예를 들면, 메틸셀룰로오즈, 위텟솔(witepsol)과 같은 반합성 글리세라이드 또는 행인유(apricot kernel oil)와 PEG-6 에스테르의 혼합물 또는 PEG-8과 카프릴릭/카프릭 글리세라이드의 혼합물과 같은 글리세라이드 혼합물)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 제조된다. 또한, 비경구적으로 예를 들면, 정맥 내, 해면체 내, 근육 내, 피하 및 관내를

10 통하여 주사되는 경우 무균의 수용액 형태로서 사용하는 것이 가장 바람직하며, 이때 상기 용액은 혈액과의 등장성을 갖기 위하여 다른 물질들(예를 들면 염(salt) 또는 만니톨, 글루코오스와 같은 단당류)를 함유할 수도 있다.

본 발명의 티에노피리미딘 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의

15 형태로 사용될 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염을 사용될 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및

20 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트,

25 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-

30 디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트,

테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

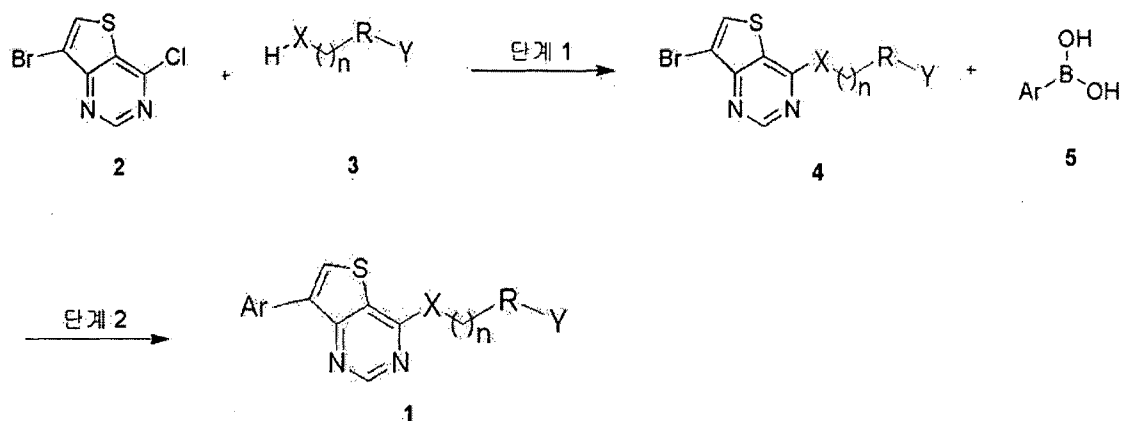
본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다. 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 티에노피리미딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 입체이성질체 등을 모두 포함한다.

또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 2의 화합물과 3의 화합물을 염기 및 유기용매 하에서 반응시켜 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조된 4의 화합물을 축매, 염기 및 유기용매하에서 5의 보론산과 반응시켜 1의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 제1항의 티에노피리미딘 유도체의 제조방법을 제공한다.

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, Ar, X, R 및 Y는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

5 이하, 본 발명에 따른 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

단계 1

본 발명에 따른 상기 단계 1은 출발물질인 2의 화합물과 3의 화합물을 염기 및 유기용매 하에서 반응시켜 4의 화합물을 제조하는 단계이다.

상기 반응은 유기화학 분야에서 통상적으로 널리 알려져 있으며, 반응 용매, 반응 온도, 반응 시간 등의 반응 조건은 반응물질, 생성물질 등을 고려하여 적절히 선택할 수 있다.

바람직하게는, 상기 단계 1의 유기용매는 테트라하이드로퓨란, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 디메틸포름아마이드 등을 사용할 수 있고, 상기 염기는 수산화나트륨, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 2,6-루티딘, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]-운데쓰-7-엔 등을 사용할 수 있다.

또한, 상기 3의 화합물은 2의 화합물 1 몰당량에 대하여 1 내지 3 몰당량 사용할 수 있고, 반응시간은 1 내지 24시간, 반응온도는 실온 내지 유기용매의 비점 범위에서 수행할 수 있다.

단계 2

본 발명에 따른 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 4의 화합물을

축매, 염기 및 유기 용매하에서 5의 보론산과 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계이다.

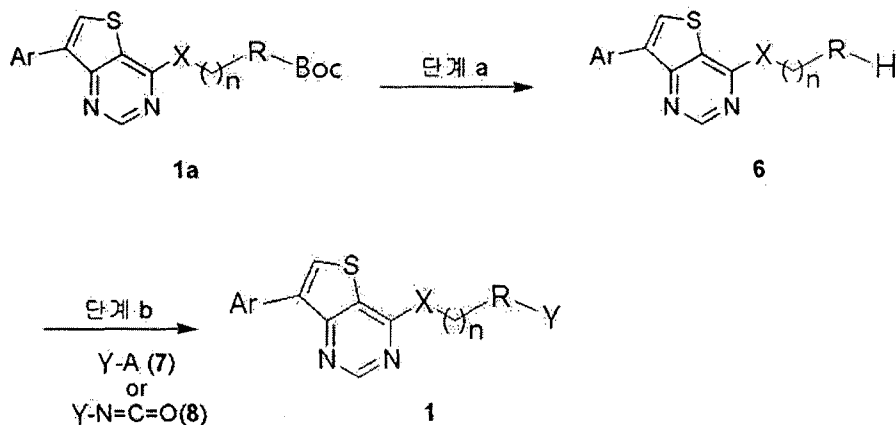
상기 단계 2의 반응은 스즈키 커플링 반응으로 통상적으로 알려진 반응이다.

- 5 바람직하게, 상기 축매는 팔라듐을 사용할 수 있고 염기는 소듐카보네이트 또는 소듐바이카보네이트를 사용할 수 있으며, 상기 유기 용매는 1,4-디옥산 또는 디메톡시에탄을 사용할 수 있다.

10 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 1a의 화합물의 Boc기를 산 및 유기용매하에서 제거하여 6의 화합물을 제조하는 단계(단계 a); 및

상기 단계 a에서 제조된 6의 화합물과 7의 알킬할라이드 또는 8의 이소시아네이트 화합물을 염기 및 유기용매하에서 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계(단계 b)를 포함하여 이루어지는 제1항의
15 티에노피리미딘 유도체의 제조방법을 제공한다.

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서, Ar, X, R 및 Y는 상기 화학식 1에서 정의한
20 바와 같고, A는 할로젠이며, Y는 C1-C6의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필이며, 더욱 바람직하게는 이소프로필이다.)

이하, 본 발명에 따른 상기 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

단계 a

본 발명에 따른 상기 단계 a는 1a의 화합물의 Boc기를 제거하여 6의 화합물을 제조하는 단계이다.

- 5 상기 반응은 유기화학 분야에서 통상적으로 널리 알려져 있으며, 반응 용매, 반응 온도, 반응 시간 등의 반응 조건은 반응물질, 생성물질 등을 고려하여 적절히 선택할 수 있다.

일례로, 상기 1a의 화합물을 용매인 디클로로메탄에 녹이고 산으로 트리플루오르아세트산을 가하여 Boc 기를 제거할 수 있다.

10

단계 b

본 발명에 따른 상기 단계 b는 상기 단계 a에서 제조된 6의 화합물과 7의 알킬할라이드 또는 이소시아네이트 화합물을 염기 및 유기용매하에서 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계이다.

- 15 이때, 상기 단계 b의 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 2,6-루티딘, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]-운데쓰-7-엔 등을 사용할 수 있고, 유기용매는 다이클로로메탄, 디메틸포름아마이드, 테트라하이드로퓨란, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴 등을 사용할 수 있다.

- 20 또한, 상기 단계 b의 반응시간은 1 내지 24시간, 반응온도는 실온 내지 용매의 비점범위에서 수행될 수 있다.

【유리한 효과】

- 25 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

(a) 본 발명은 신규한 티에노피리미딘 유도체를 제공한다.

(b) 본 발명은 티에노피리미딘 유도체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 및 다양한 당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

- 30 (c) 본 발명의 티에노피리미딘 유도체는 당-의존적 인슐린 분비를 증가시키고 섭식과 체중 증가의 억제효과가 있는 GPR119(G protein-coupled

receptor 119)의 활성을 효율적으로 항진시킴으로써 당 및 지질 대사를 개선시켜, 당뇨 뿐 아니라, 비만, 고지혈증, 당뇨병성 혈관질환 등 다양한 당뇨병성 합병증에 대한 효율적인 예방 및 치료용 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

5

【발명의 실시를 위한 형태】

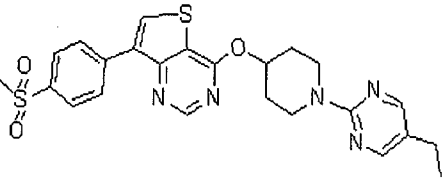
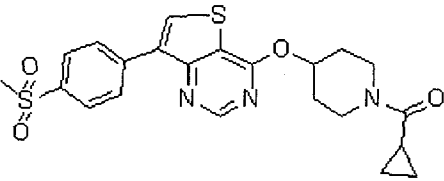
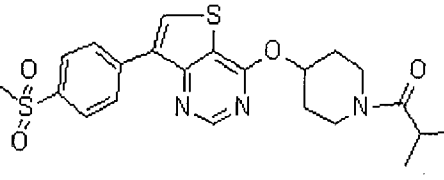
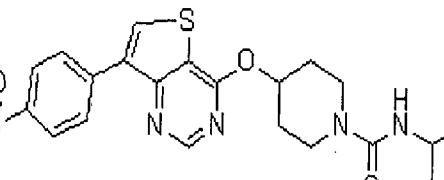
이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 10 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

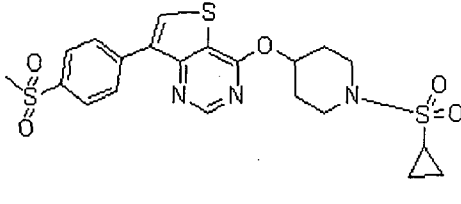
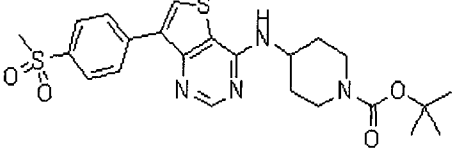
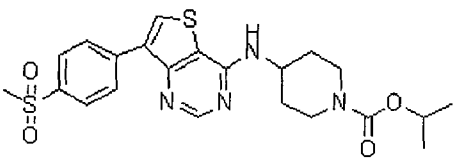
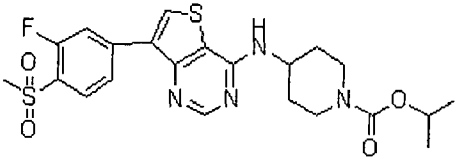
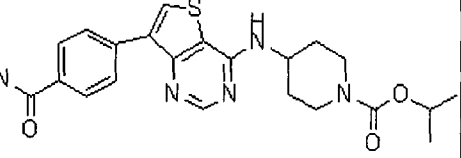
실시예

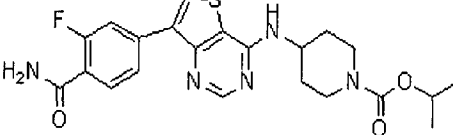
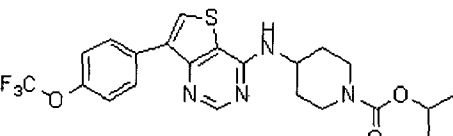
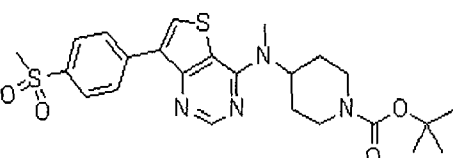
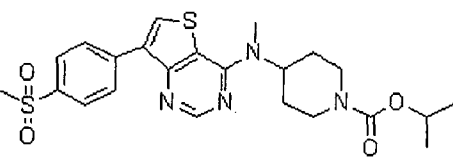
15 본 발명에서 제조된 구체적인 화합물의 화학구조, IUPAC 명칭 및 NMR 값을 하기의 표 1에 나타내었다.

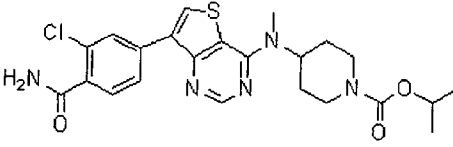
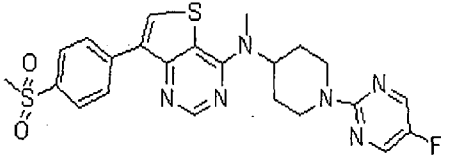
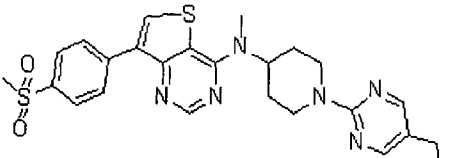
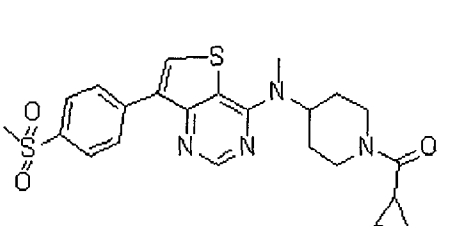
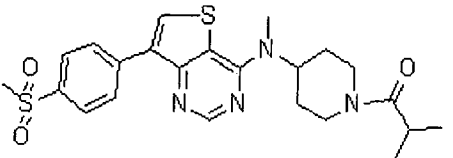
【표 1】

화학식	구조	IUPAC 명칭	NMR (or LC Mass)
2		<i>t</i> -부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) δ 1.48(s, 9H), 1.85(m, 2H), 2.06(m, 2H), 3.35(m, 2H), 3.79(m, 2H), 5.58(m, 1H), 7.86(s, 1H), 8.84(s, 1H)
3		이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) δ 1.26(d, J=6.2Hz, 6H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.10-2.15(m, 2H), 3.40-3.45(m, 2H), 3.75-3.90(m, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 5.60-5.65(m, 1H), 7.86(s, 1H), 8.84(s, 1H)
4		이소프로필 ((7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.26(d, J=6.2Hz, 6H), 1.85-1.93(m, 2H), 2.05-2.13(m, 2H), 3.40-3.48(m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-

			3.93(m, 2H), 4.91-4.99(m, 1H), 5.60-5.65(m, 1H), 7.02(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.86 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.80(s, 1H)
5		4-((1-(5-메틸피리미딘-2-일)피롤리딘-4-일)옥시)-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) δ 1.76-1.88(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.43(s, 1H), 2.82-2.89(m, 2H), 3.07(s, 3H), 3.16-3.23(m, 2H), 5.49-5.56(m, 1H), 8.04(d, J=8.5Hz, 2H), 8.05(s, 1H), 8.16(d, J=8.5Hz, 2H), 8.80(s, 1H)
6		사이클로프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-일) 메탄온	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.78-0.82(m, 2H), 0.99-1.05(m, 2H), 1.78-1.85(m, 1H), 2.05-2.88(m, 2H), 2.09-2.25(m, 2H), 3.09(s, 3H), 3.54-3.73(m, 2H), 4.00-4.09(m, 2H), 5.68-5.73(m, 1H), 8.07(d, J=8.5Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 8.17(d, J=8.6Hz, 2H), 8.84(s, 1H).
7		2-메틸-1-(4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.16(d, J=6.7 Hz, 6H), 1.87-1.99(m, 2H), 2.08-2.22(m, 2H), 2.81-2.89(m, 1H), 3.09(s, 3H), 3.47-3.60(m, 2H), 3.80-4.10(m, 2H), 5.65-5.70(m, 1H), 8.06(d, J=8.5Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 8.17(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.83(s, 1H)
8		N-이소프로필-4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-카르복사미드	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.17(d, J=6.5Hz, 6H), 1.88-1.94(m, 2H), 2.10-2.15(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.70-3.75(m, 2H), 3.95-4.02(m, 1H), 4.29(d, J =7.2Hz, 1H), 5.59-5.64(m, 1H), 8.06(d, J=8.7Hz, 2H), 8.07(s, 1H), 8.17(d, J=8.6Hz, 2H), 8.82(s, 1H)

9		4-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)옥시)-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.02(d, J=7.2Hz, 1H), 7.88-7.78(m, 1H), 7.59-7.36(m, 6H), 7.14(d, J=8.2Hz, 2H), 3.89-3.78(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.74(t, J=5.5Hz, 2H), 2.49-2.34(m, 1H), 2.24(d, J=6.5 Hz, 2H), 1.93-1.79(m, 5H), 1.56-1.37(m, 2H), 1.22-1.04 (m, 2H).
10		t-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.48(s, 9H), 1.42-1.55(m, 2H), 2.16(d, J=10.1Hz, 2H), 2.89-3.03(m, 2H), 3.08(s, 3H), 4.05-4.29(m, 2H), 4.38-4.48(m, 1H), 4.77(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 8.05(d, J=8.5Hz, 2H), 8.14(d, J=8.4Hz, 2H), 8.72(s, 1H)
11		이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.25(d, J=6.1 Hz, 6H), 1.46-1.58(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.95-3.06(m, 2H), 3.07 (s, 3H), 4.15-4.33(m, 2H), 4.40-4.49(m, 1H), 4.90-4.99(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.04(d, J=8.5Hz, 2H), 8.13(d, J=8.5Hz, 2H), 8.71(s, 1H)
12		이소프로필 4-((7-(3-플루오르-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.26(d, J=6.3 Hz, 6H), 1.46-1.58(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.95-3.06(m, 2H), 3.25(s, 3H), 4.15-4.33(m, 2H), 4.40-4.46(m, 1H), 4.80(d, J=7.7Hz, 1H), 4.91-4.97(m, 1H), 7.87(dd, J=1.5 및 8.2 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.04(t, J=7.4Hz, 1H), 8.06(dd, J=1.4 및 11.4Hz, 1H), 8.71 (s, 1H)
13		이소프로필 4-((7-(4-카바모일페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.26(d, J=6.3Hz, 6H), 1.46-1.58(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.95-3.06(m, 2H), 4.15-4.33(m, 2H), 4.40-4.46(m, 1H), 4.72(d,

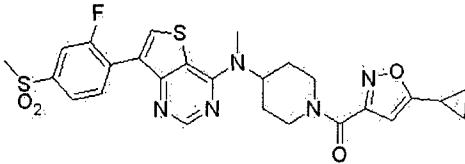
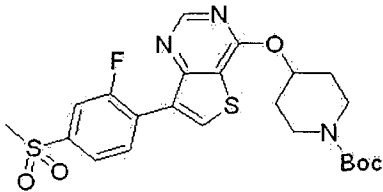
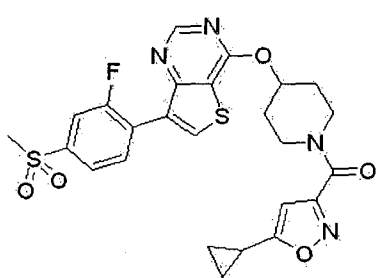
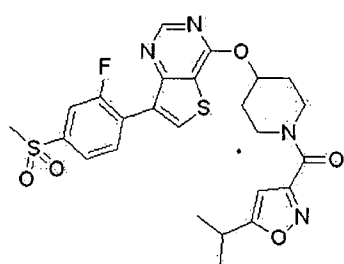
		-1-카르복실레이트	$J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.97(m, 1H), 5.54(s, 1H), 6.06(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.93(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 8.05(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 8.73 (s, 1H)
14		이소프로필 4-((7-(4-카바모일-3-플루오르페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26(d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 1.46-1.58(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.95-3.06(m, 2H), 4.15-4.33(m, 2H), 4.40-4.46(m, 1H), 4.89-4.97(m, 1H), 5.10(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.95(s, 1H), 6.74(s, 1H), 7.77(dd, $J=1.6$ 및 8.2Hz , 1H), 7.90(s, 1H), 8.01(dd, $J=1.5$ 및 13.5Hz , 1H), 8.20(t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.71(s, 1H)
15		이소프로필 4-((7-(4-(트리플루오르메톡시)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26(d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 1.46-1.58(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.95-3.06(m, 2H), 4.15-4.33(m, 2H), 4.40-4.46(m, 1H), 4.70(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.90-5.00(m, 1H), 7.33(d, $J=0.7$ 및 8.7Hz , 2H), 7.77(s, 1H), 7.94(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.72 (s, 1H)
16		<i>t</i> -부틸 4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.49(s, 9H), 1.73-1.85(m, 4H), 2.85-2.98(m, 2H), 3.07(s, 3H), 3.36(s, 3H), 4.29-4.41(m, 2H), 4.98-5.08(m, 1H), 7.91(s, 1H), 8.04(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.10(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.62(s, 1H)
17		이소프로필 4-((메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26(d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.87(m, 4H), 2.89-2.99(m, 2H), 3.06(s, 3H), 3.35(s, 3H), 4.27-4.44(m, 2H), 4.91-4.98(m, 1H), 5.00-5.10(m, 1H), 7.91(s, 1H), 8.03(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.09(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.61(s, 1H)

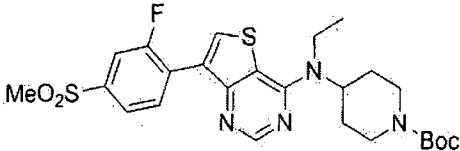
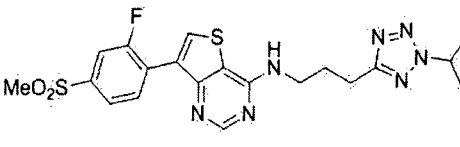
18		이소프로필 4-((7-(4-카바모일-3-클로로페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.26(d, J=6.2Hz, 6H), 1.72-1.87(m, 4H), 2.86-2.99(m, 2H), 3.34(s, 3H), 4.23-4.45(m, 2H), 4.87-4.97(m, 1H), 4.97-5.07(m, 1H), 6.06(s, 1H), 6.50(s, 1H), 7.84-7.94(m, 3H), 8.04(d, J=1.5 Hz, 1H), 8.61(s, 1H).
19		<i>N</i> -(1-(5-플루오르피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)- <i>N</i> -메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민	¹ H NMR(500MHz, CDCl ₃) δ 1.80-1.94(m, 4H), 3.07(s, 3H), 3.03-3.10(m, 2H), 3.34(s, 3H), 4.86-4.95(m, 2H), 5.12-5.22(m, 1H), 7.92(s, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 2H), 8.10(d, J=8.4Hz, 2H), 8.22(s, 2H), 8.64(s, 1H)
20		<i>N</i> -(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)- <i>N</i> -메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민	¹ H NMR(500MHz, CDCl ₃): δ 1.19(t, J=7.6Hz, 3H), 1.80-1.92(m, 4H), 2.45-2.50(m, 2H), 3.06(s, 3H), 3.04-3.08(m, 2H), 3.32(s, 3H), 4.90-4.98(m, 2H), 5.10-5.20(m, 1H), 7.91(s, 1H), 8.01(d, J=8.5Hz, 2H), 8.09(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.18(s, 2H), 8.62(s, 1H).
21		사이클로프로필 (4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일) 메탄온	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) δ 0.90-0.94(m, 2H), 1.13-1.18(m, 2H), 1.76-1.90(m, 5H), 2.71-2.83(m, 1H), 3.09(s, 3H), 3.28-3.35(m, 1H), 3.38(s, 3H), 4.37-4.47(m, 1H), 4.78-4.92(m, 1H), 5.13-5.22(m, 1H), 7.95(s, 1H), 8.03(d, J=8.5Hz, 2H), 8.08(d, J=8.6Hz, 2H), 8.63(s, 1H)
22		2-메틸-1-(4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.17(d, J=10.2Hz, 6H), 1.79-1.82(m, 2H), 1.85-1.98(m, 2H), 2.68-2.75(m, 1H), 2.82-2.90(m, 1H), 3.07(s, 3H), 3.21-3.30(m, 1H), 3.36(s, 3H), 4.08-4.16(m, 1H), 4.83-4.92(m, 1H), 5.10-5.20(m, 1H),

			7.92(s, 1H), 8.04(d, J=8.5Hz, 2H), 8.08(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.62(s, 1H).
23		tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티아노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.72(s, 1H), 8.14(d, J=8.5Hz, 2H), 8.05(d, J=8.5Hz, 2H), 7.90(s, 1H), 5.05(t, J=5.8Hz, 1H), 4.17-4.13(m, 2H), 3.63-3.62(m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.74-2.71(m, 1H), 1.93-1.91(m, 1H), 1.81-1.78(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.27- 1.23(m, 2H)
24		이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티아노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) δ 8.71(s, 1H), 8.14(d, J=8.3Hz, 2H), 8.05(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 5.10-5.09(m, 1H), 4.91-4.90(m, 1H), 4.19-4.18(m, 2H), 3.62-3.61(m, 2H), 3.08(s, 3H), 2.75-2.74(m, 2H), 1.95-1.93(m, 1H), 1.83-1.79(m, 2H), 1.30-1.29(m, 1H), 1.24(d, J=6.2 Hz, 6H)
25		tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티아노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) δ 8.62(s, 1H), 8.10(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05(d, J=8.4Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 4.17-4.15(m, 2H), 3.77-3.74(m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.08(s, 3H), 2.70-2.63(m, 2H), 2.05-2.02(m, 1H), 1.73-1.69(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.28-1.24(m, 2H)
26		tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티아노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR(300 MHz, CDCl ₃) δ 8.84(s, 1H), 8.17(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.07-8.05(m, 3H), 4.49(d, J=6.5Hz, 2H), 4.21-4.15(m, 2H), 3.09(s, 3H), 2.78-2.77(m, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.87-1.83(m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.35-1.26(m, 2H)

27		1-메틸사이클로프로필-4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	MH ⁺ 519
28		tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)아제판-1-카르복실레이트	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.71(s, 1H), 8.13(d, J=8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.49-4.42(m, 1H), 3.86-3.59(m, 2H), 3.43-3.16 (m, 2H), 3.08(s, 3H), 2.28- 2.22(m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.96-1.67(m, 4H), 1.50 (s, 9H)
29		이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.85-8.82(m, 1H), 8.20-8.03 (m, 5H), 4.92-4.91(m, 1H), 4.50-4.47(m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.09(s, 3H), 2.85-2.81(m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.88-1.84(m, 2H), 1.36-1.34(m, 2H), 1.26-1.24 (d, J=6.2Hz, 6H).
30		tert-부틸 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (300 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.43(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.09-8.05(m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 5.08-5.03(m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.21(s, 3H), 2.99-2.93 (m, 2H), 1.88-1.82(m, 4H), 1.49(s, 9H)
31		이소프로필 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.44(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.10-8.05(m, 1H), 7.90-7.84(m, 2H), 5.11-5.05(m, 1H), 4.96-4.92(m, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.06-2.96(m, 2H), 1.90-1.81(m, 4H), 1.29(d, J=6.2 Hz, 6H)

32		tert-부틸 4-(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.27-8.25(m, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 4.37-4.33(m, 1H), 4.01-3.95(m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.52-1.36 (m, 12H)
33		(4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)(5-이소프로필이소옥사졸-3-일)메탄론	¹ H NMR (300 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.60(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.09-8.04(m, 1H), 7.90-7.83(m, 2H), 6.39(s, 1H), 5.27-5.22(m, 2H), 4.38-4.34(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.24(s, 3H), 3.09-3.01(m, 2H), 2.05-1.89(m, 4H), 1.36-1.28(d, J=7.0 Hz, 6H)
34		7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)-N-(1-(3-이소프로필-5-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)-N-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민	¹ H NMR(500MHz, CDCl ₃) δ 8.61(s, 1H), 8.30(t, J=8.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0 Hz, 1H), 5.27-5.25(m, 1H), 4.93(d, J=13.0Hz, 2H), 4.31 (d, J=13.0Hz), 3.41-3.35(m, 4H), 3.22-3.16(m, 1H), 3.09(s, 1H), 3.04-2.99(m, 1H), 2.04-2.00(m, 1H), 1.94-1.88(m, 4H), 1.39(d, J=6.8Hz, 6H)
35		1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-yl 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR(300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.02(s, 1H), 9.93(s, 1H), 9.16-9.09(m, 1H), 7.97(d, J=7.7 Hz, 2H), 7.63-7.44(m, 5H), 7.14(d, J=8.4Hz, 2H), 3.56-3.47(m, 2H), 2.59(t, J=6.8Hz, 2H), 2.45-2.32(m, 1H), 2.12(d, J=6.7Hz, 2H), 1.85-1.63(m, 5H), 1.50-1.33(m, 2H), 1.17-1.00(m, 2H).
36		(4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피	¹ H NMR (300 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09-8.04(m, 1H), 7.90-7.83(m, 2H), 6.38(s, 1H), 5.26-5.22(m, 2H), 4.38-4.33(m, 1H), 3.44(s,

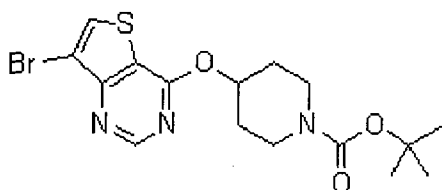
		페리딘-1-일)(5- 메틸이소옥사졸-3- 일)메타논	3H), 3.21(s, 3H), 3.08- 3.00(m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.98-1.92(m, 4H)
37		(5- 사이클로프로필이소 옥사졸-3-yl)(4- ((7-(2-플루오로-4- (메틸설폰닐)페닐) 티에노[3,2- d]피리미딘-4- 일)(메틸)아미노)피 페리딘-1-일)메타논	¹ H NMR (300 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.44(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.09-8.04(m, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 6.31(s, 1H), 5.26-5.18(m, 1H), 4.86-4.81(m, 1 H), 4.35- 4.31(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.21(s, 3H), 3.07-3.00(m, 1H), 2.21-2.17(m, 1H), 2.00-1.91(m, 4H), 1.17- 1.13(m, 2H), 1.01-0.98(m, 2H)
38		tert-부틸 4-(7-(2- 플루오로-4- (메틸설폰닐)페닐) 티에노[3,2- d]피리미딘-4- 일옥시)피페리딘-1- 카르복실레이트	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.81(s, 1H), 8.42(t, J=7.5 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90- 7.79(m, 2H), 5.64-5.59(m, 1H), 3.88- 3.80(m, 2H), 3.42 - 3.34(m, 2H), 3.11(s, 3H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.91- 1.87 (m, 2H), 1.49(s, 9H)
39		(5- 사이클로프로필이소 옥사졸-3-일)(4-(7- (2-플루오로-4- (메틸설폰닐)페닐) 티에노[3,2- d]피리미딘-4- 일옥시)피페리딘-1- 일)메타논	¹ H NMR(300 MHz, CDCl ₃) δ 8.82(s, 1H), 8.43(t, J=7.4Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.90-7.79(m, 2H), 6.21(s, 1H), 5.78-5.74(m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.87-3.76(m, 3H), 3.11(s, 3H), 2.32-2.16(m, 2H), 2.11-2.01(m, 2H), 1.15- 1.04(m, 4H)
40		(4-(7-(2-플루오로- 4- (메틸설폰닐)페닐) 티에노[3,2- d]피리미딘-4- yl 옥시)피페리딘- 1-일)(5- 이소프로필이소옥사 졸-3-일)메타논	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.82(s, 1H), 8.43(t, J=7.9 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.91 -7.79(m, 2H), 6.31(s, 1H), 5.79-5.72(m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.88-3.79(m, 2H), 3.15- 3.11(m, 4H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.11-2.04(m, 2H), 1.35(d, J=10.9 Hz, 6H)

41		tert-부틸 (에틸(7-(2- 플루오로-4- (메틸설포닐)페닐) 티에노[3,2- d]피리미딘-4- yl)아미노)피페리딘 -1-카르복실레이트	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.68(s, 1H), 8.14- 8.04(m, 2H), 7.93-7.80(m, 2H), 5.10-5.04(m, 1H), 4.38-4.27(m, 2H), 3.93- 3.82(m, 2H), 3.13(s, 3H), 2.98-2.86(m, 2H), 1.95- 1.84(m, 4H), 1.51(s, 9H), 1.26(t, J=7.2 Hz, 3H)
42		7-(2-플루오로-4- (메틸설포닐)페닐)- N-(3-(2- 이소프로필-2H- 테트라졸-5- yl)프로필)티에노[3, 2-d]피리미딘-4- 아민	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.68(s, 1H), 8.43- 8.38(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 5.04- 5.00(m, 1H), 3.85-3.80(m, 2H), 3.10-3.05(m, 5H), 2.30-2.22(m, 2H), 1.63(d, J=6.6 Hz, 6H)

제조예

<실시에 1> t-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

A. t-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 제조

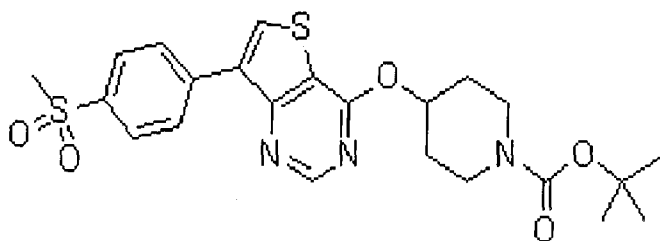


6-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(100 mg, 0.40 mmol)과 1-Boc-4-히드록시피페리딘(121 mg, 0.60 mmol)을 테트라하이드로퓨란(THF)(4 ml)에 녹인 후 실온에서 60% 수소화 나트륨(58 mg, 2.40 mmol)을 추가하고 13시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 추가하고 에틸 아세테이트로 수번 추출하였다. 유기층을 모아 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 판 크로마토그래피(n-

hexan : ethyl acetate = 5 : 1)를 통해 목적 화합물(158 mg, 95%)을
수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.06(m,
2H), 3.35 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.84 (s,
5 1H); MS (ESI) m/z 414 ([M+H]⁺).

B. t-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-
일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 제조

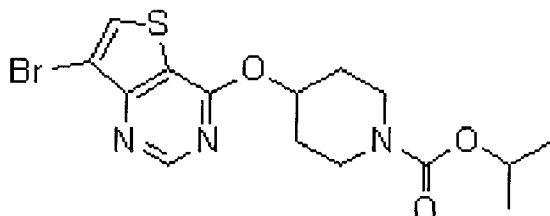


10 t-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-
카르복실레이트(100 mg, 0.24 mmol)를 디메톡시에탄(3 ml)에 녹인 후 4-
(메틸설포닐)페닐보로닉산(58 mg, 0.29 mmol),
테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(14 mg, 0.012 mmol) 및 소듐
바이카보네이트 포화 수용액(2 ml)를 실온에서 추가한 다음 90 °C에서
15 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물에 물을 추가하고 에틸 아세테이트로
추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및
마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은
잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-hexan : 에틸 아세테이트 = 1 :
1)를 통해 목적 화합물(70 mg, 59%)을 수득하였다.

20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.81-1.93 (m, 2H),
2.00-2.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H),
5.53-5.65 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.16 (d, J
= 8.3 Hz, 2H), 8.81 (s, 1H); MS (ESI) m/z 490 ([M+H]⁺).

25 <실시예 2> 이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-
4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

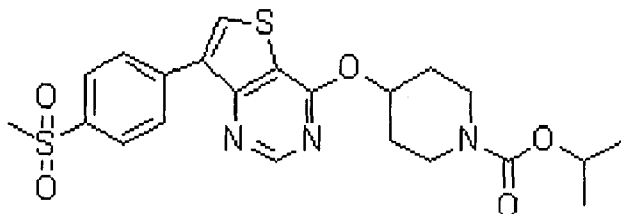
A. 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시) 피페리딘-1-카르복실레이트 제조



6-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(471 mg, 1.89 mmol)과
 5 이소프로필 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(530 mg, 2.83 mmol)를
 THF(15 ml)에 녹인 후 60% 수소화 나트륨(272 mg, 11.3 mmol)을 실온에서
 추가한 후 같은 온도에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을
 추가한 후 에틸 아세테이트로 수번 추출하였다. 유기층을 모아 마그네슘
 셀레이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을
 10 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1)를 통해
 목적 화합물(664 mg, 88%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.80-1.90
 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H),
 4.85-4.95 (m, 1H), 5.60-5.65 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS (ESI)
 15 m/z 400 ([M+H]⁺).

B. 이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 제조

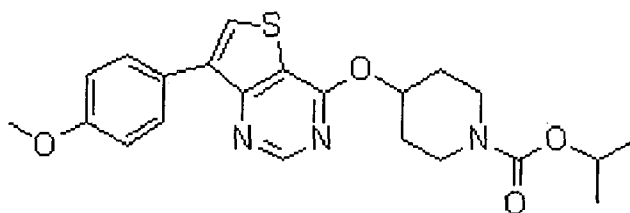


20 이소프로필 4-(7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)피페리딘-1-
 카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol)을 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후
 실온에서 4-(메틸설포닐)페닐보로닉산(30 mg, 0.15 mmol),
 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐

카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 첨가하고 110 °C에서 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물에 물을 추가하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 통해 상기한 화합물(57 mg, 97%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.91-4.98 (m, 1H), 5.59-5.65 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.81 (s, 1H); MS (ESI) m/z 476 ([M+H]⁺).

<실시예 3> 이소프로필 ((7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



15

상기 실시예 2의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하되, 실시예 2의 단계 1을 통해 얻은 이소프로필 4-(7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol)을 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 실온에서 4-메톡시페닐보로닉산(23 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 첨가하고 110 °C에서 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물에 물을 추가하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 통해 목적 화합물(45 mg, 85%)을 수득하였다.

25

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.85-1.93

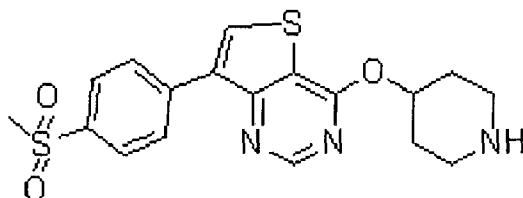
(m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.93 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 5.60-5.65 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.80 (s, 1H); MS (ESI) m/z 428 ([M+H]⁺).

5

<실시에 4> 4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘의 제조

A. 7-(4-(메틸설포닐)페닐)-4-(피페리딘-4-일옥시)티에노[3,2-d]

10 피리미딘의 제조



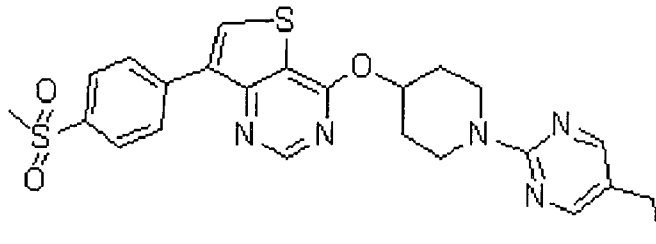
상기 실시예 1의 단계 2를 통해 얻은 t-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-

15 카르복실레이트(588 mg, 1.20 mmol)를 디클로로메탄(DCM)(12 ml)에 녹인 후 0 °C에서 트리플루오르아세트산(3 ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 감압하에서 농축하고 남은 잔류물을 클로로포름에 녹이고 2 M 수산화 나트륨 수용액을 더하여 pH를 8~9정도로 맞추었다. 유기층을 소듐클로라이드 포화 수용액으로 세척하고 마그네슘
20 셀레이트로 건조한 다음 용매를 감압하에서 제거하여 목적 화합물(239 mg, 51%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.76-1.88 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.16-3.23 (m, 2H), 5.49-5.56 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.80 (s, 1H); MS (ESI) m/z 390 ([M+H]⁺).

25

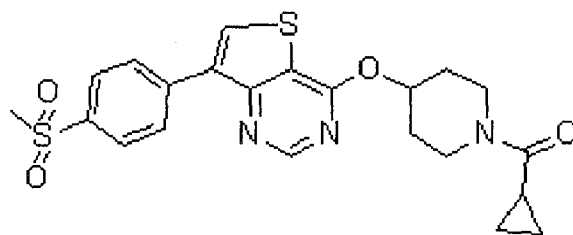
B. 4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘 제조



7-(4-(메틸설포닐)페닐)-4-(피페리딘-4-일록시)티에노[3,2-d]피리미
 딘(30 mg, 0.08 mmol)과 2-클로로-5-에틸피리미딘(34 mg, 0.23 mmol)을
 DMF(2 ml)에 녹인 후 실온에서 TEA(0.15 ml)를 더하고 130 °C에서 3시간
 5 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관
 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트=1 : 2)를 통해 상기한 화합물(18
 mg, 47%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91-1.96
 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.47 (qd, J = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 3.08 (s,
 10 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.27-4.32 (m, 2H), 5.68-5.72 (m, 1H), 8.05 (s,
 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.19 (s, 2H),
 8.84 (s, 1H); MS (ESI) m/z 496 ([M+H]⁺).

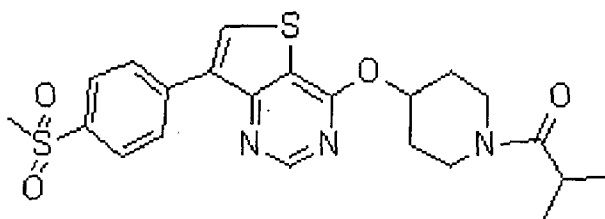
<실시에 5> 사이클로프로필 (4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-
 15 d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-일) 메탄온의 제조



상기 실시예 4의 단계 1을 통해 얻은 7-(4-(메틸설포닐)페닐)-4-
 (피페리딘-4-일록시)티에노[3,2-d]피리미딘(30 mg, 0.089 mmol)과
 사이클로프로판카르보닐 클로라이드(20 mg, 0.19 mmol)를 다이클로로메탄(2
 20 ml)과 DMF(1 방울)에 녹인 후 실온에서 TEA(0.1 ml)를 추가하고 같은
 온도에서 21시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을
 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 목적 화합물(33 mg,
 94%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.78-0.82 (m, 2H), 0.99-1.05 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 2.05-2.88 (m, 2H), 2.09-2.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.54-3.73 (m, 2H), 4.00-4.09 (m, 2H), 5.68-5.73 (m, 1H), 8.07(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.84(s, 1H); MS (ESI) m/z 458 ([M+H]⁺).

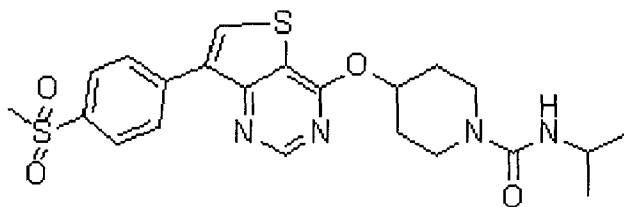
<실시예 6> 2-메틸-1-(4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-1-온의 제조



상기 실시예 4의 단계 1을 통해 얻은 7-(4-(메틸설포닐)페닐)-4-(피페리딘-4-일옥시)티에노[3,2-d]피리미딘(30 mg, 0.089 mmol)과 이소부틸릴 클로라이드(21 mg, 0.19 mmol)를 다이클로로메탄(2 ml)과 DMF(1 방울)에 녹인 후 실온에서 TEA(0.1 ml)를 추가하고 같은 온도에서 21시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 목적 화합물(32 mg, 91%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.87-1.99 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.80-4.10 (m, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.83 (s, 1H); MS (ESI) m/z 460 ([M+H]⁺).

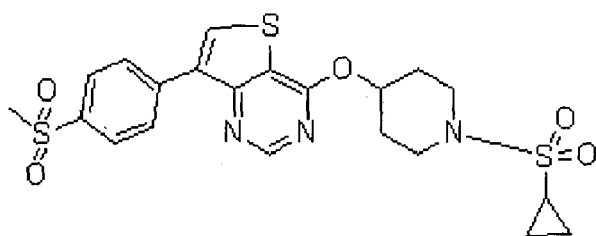
<실시예 7> N-이소프로필-4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복스아미드의 제조



상기 실시예 4의 단계 1을 통해 얻은 7-(4-(메틸설포닐)페닐)-4-(피페리딘-4-일록시)티에노[3,2-d]피리미딘(30 mg, 0.089 mmol)과 이소프로필 이소시아네이트(17 mg, 0.19 mmol)를 다이클로로메탄(2 ml)과 DMF(1 방울)에 녹인 후 실온에서 TEA(0.1 ml)를 더하고 같은 온도에서 21시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 상기한 화합물(20 mg, 55%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.59-5.64 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.82 (s, 1H); MS (ESI) m/z 475 ([M+H]⁺).

15 <실시예 8> 4-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)옥시)-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘의 제조

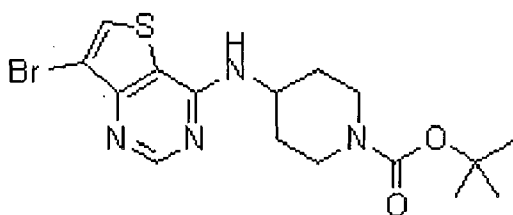


상기 실시예 4의 단계 1을 통해 얻은 7-(4-(메틸설포닐)페닐)-4-(피페리딘-4-일록시)티에노[3,2-d]피리미딘(30 mg, 0.089 mmol)과 사이클로프로판설포닐 클로라이드(27 mg, 0.19 mmol)를 다이클로로메탄(2 ml)과 DMF(1 방울)에 녹인 후 실온에서 TEA(0.1 ml)를 추가하고 같은 온도에서 21시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2)를 통해 목적 화합물(13 mg, 34%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.05 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 5.60-5.63 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.83 (s, 1H); MS (ESI) m/z 494 ([M+H]⁺).

<실시예 9> t-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

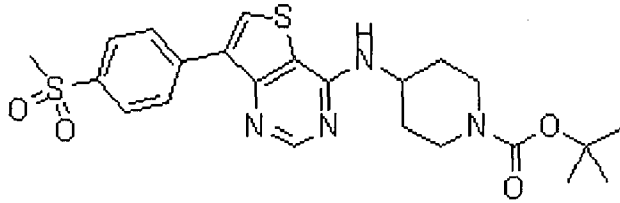
10 A. t-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



6-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(100 mg, 0.40 mmol)을 DMSO(3 ml)에 녹인 후 실온에서 4-아미노-1-Boc-피페리딘(176 mg, 0.88 mmol)을 첨가하고 같은 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 후 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1)를 통해 목적 화합물(149 mg, 90%)을 수득하였다.

20 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42-1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85-3.05 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.73 (s, 1H); MS (ESI) m/z 413 ([M+H]⁺).

25 B. t-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 제조

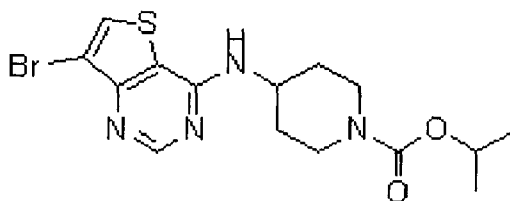


t-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.24 mmol)을 디메톡시에탄(3 ml)에 녹인 후 4-(메틸설포닐)페닐보로닉산(58 mg, 0.29 mmol),
 5 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(14 mg, 0.012 mmol) 및 소듐 바이카보네이트 포화 수용액(2 ml)을 실온에서 더하고 90 °C에서 7시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을
 10 실리카겔 판 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 수행하였다. 얻어진 생성물을 디에틸 에테르에서 재결정해 목적 화합물(23 mg, 20%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.42-1.55 (m, 2H), 2.16 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 4.05-4.29 (m, 2H),
 15 4.38-4.48 (m, 1H), 4.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H); MS (ESI) m/z 489 ([M+H]⁺).

<실시에 10> 이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
 20

A. 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 제조

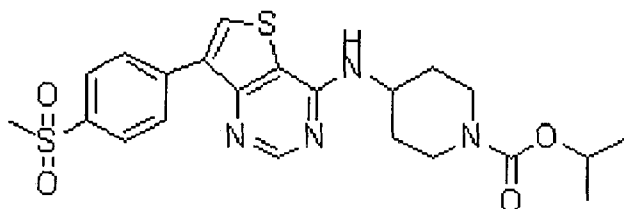


25 6-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(396 mg, 1.59 mmol)을

DMSO(12 ml)에 녹인 후 실온에서 이소프로필 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(650 mg, 3.49 mmol)을 더하고 같은 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 후 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 판 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1)를 통해 목적 화합물(633 mg, 99%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H); MS (ESI) m/z 399 ([M+H]⁺).

B. 이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 제조

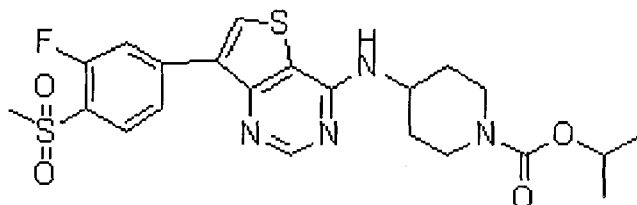


이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol)를 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 4-(메틸설포닐)페닐보로닉산(30 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 실온에서 더하고 110 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 판 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 통해 목적 화합물(24 mg, 41%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.46-1.58 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 4.15-4.33 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.04 (d,

J = 8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H); MS (ESI) m/z 475 ([M+H]⁺).

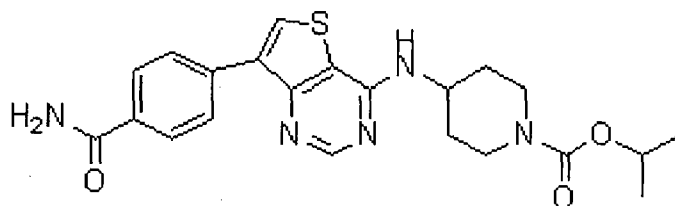
<실시예 11> 이소프로필 4-((7-(3-플루오르-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



상기 실시예 10의 단계 1을 통해 얻은 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol)를 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 3-플루오르-4-(메틸설포닐)벤젠보로닉산(33 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 실온에서 더하고 110 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 통해 목적 화합물(20 mg, 32%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.46-1.58 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.15-4.33 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 1.5 및 8.2Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.4 및 11.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H); MS (ESI) m/z 493 ([M+H]⁺).

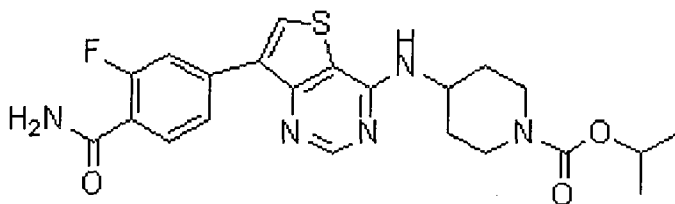
<실시예 12> 이소프로필 4-((7-(4-카바모일페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



상기 실시예 10의 단계 1을 통해 얻은 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol)를 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 4-아미노카르보닐페닐보로닉산(25 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 실온에서 더하고 110 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 목적 화합물(3 mg, 6%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.46-1.58 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 4.15-4.33 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.89-4.97 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H); MS (ESI) m/z 440 ([M+H]⁺).

<실시예 13> 이소프로필 4-((7-(4-카바모일-3-플루오르페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

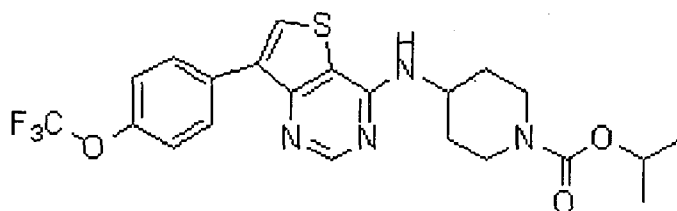


상기 실시예 10의 단계 1을 통해 얻은 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol)를 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 4-카바모일-3-플루오르페닐보로닉산(27 mg, 0.15 mmol),

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 실온에서 더하고 110 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 목적 화합물(24 mg, 42%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.46-1.58 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 4.15-4.33 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.89-4.97 (m, 1H), 5.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 및 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.5 및 13.5 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H); MS (ESI) m/z 493 ([M+H]⁺).

<실시예 14> 이소프로필 4-((7-(4-(트리플루오르메톡시)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



상기 실시예 10의 단계 1을 통해 얻은 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.13 mmol)를 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 4-(트리플루오르메톡시)페닐보로닉산(31 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 실온에서 더하고 110 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물을 추가하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 통해 목적 화합물(46

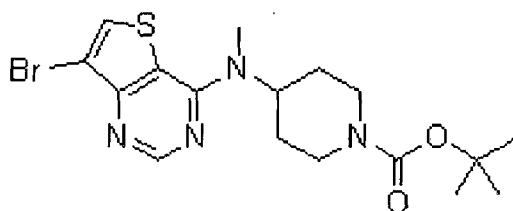
mg, 77%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.46-1.58 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 4.15-4.33 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 7.33 (d, J = 0.7 및 8.7 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H); MS (ESI) m/z 481 ([M+H]⁺).

<실시예 15> t-부틸 4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

10

A. tert-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



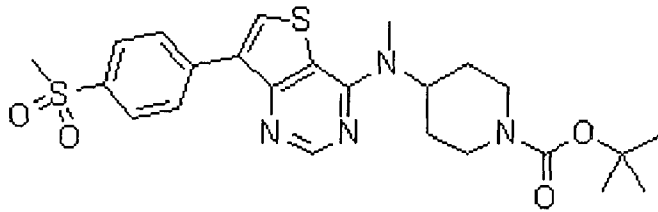
6-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(200 mg, 0.80 mmol)을 DMSO(5 ml)에 녹인 후 4-메틸아미노-1-Boc-피페리딘(176 mg, 0.821 mmol)을 실온에서 첨가한 후 60 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 추가하고 에틸 아세테이트로 추출한 후 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1)를 통해 목적 화합물(310 mg, 91%)을 수득하였다.

20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.68-1.83 (m, 4H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 4.15-4.38 (m, 2H), 4.92-5.05 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); MS (ESI) m/z 427 ([M+H]⁺).

B. t-부틸 4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 제조

25



t-부틸

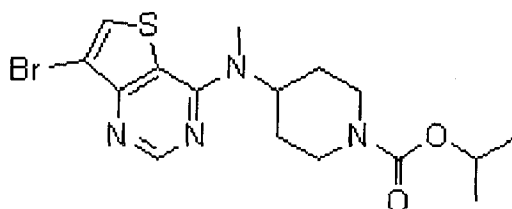
4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-

일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.23 mmol)을 디메톡시에탄(3 ml)에 녹인 후 4-(메틸설포닐)페닐보로닉산(56 mg, 0.28 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(14 mg, 0.012 mmol) 및 소듐 바이카보네이트 포화 수용액(2 ml)를 실온에서 첨가한 후 90 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 수행하였다. 얻어진 생성물을 디에틸 에테르에서 재결정해 상기한 화합물(80 mg, 66%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H), 1.73-1.85 (m, 4H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.98-5.08 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H); MS (ESI) m/z 503 ([M+H]⁺).

<실시에 16> 이소프로필 4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

A. 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 제조



6-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(70 mg, 0.28 mmol)을

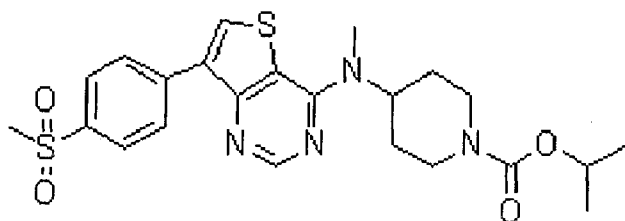
DMSO(3 ml)에 녹인 후 이소프로필 4-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(130 mg, 0.65 mmol)을 실온에서 첨가하고 같은 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 추가하고 에틸 아세테이트로 추출한 후 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음

5 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1)를 통해 상기한 화합물(109 mg, 94%)을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.58-1.88 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 4.20-4.49 (m, 2H), 4.90-5.03 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.64(s, 1H); MS (ESI) m/z 413 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

B. 이소프로필 4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 제조



이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)

15 피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.12 mmol)을 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 4-(메틸설포닐)페닐보로닉산(29 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 실온에서 추가하고 110 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한

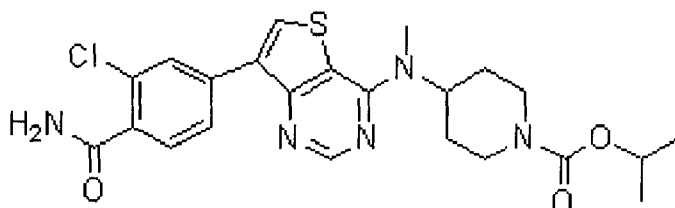
20 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n -헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 통해 목적 화합물(22 mg, 37%)을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.73-1.87

25 (m, 4H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.27-4.44 (m, 2H), 4.91-4.98 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.61(s, 1H); MS (ESI) m/z 489

([M+H]).

<실시예 17> 이소프로필 4-((7-(4-카바모일-3-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



5

상기 실시예 16의 단계 1을 통해 얻은 이소프로필 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.12 mmol)을 1,4-디옥산(1.5 ml)에 녹인 후 4-카바모일-3-클로로페닐보로닉산 (29 mg, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(7 mg, 0.006 mmol) 및 소듐 카보네이트 포화 수용액(1.5 ml)을 실온에서 추가하고 110 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세척 및 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 목적 화합물(32 mg, 54%)을 수득하였다.

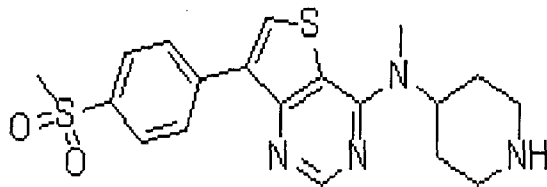
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.72-1.87 (m, 4H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.23-4.45 (m, 2H), 4.87-4.97 (m, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.84-7.94 (m, 3H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); MS (ESI) m/z 488 ([M+H]).

20

<실시예 18> N-(1-(5-플루오르피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)-N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조

A. N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)-N-(피페리딘-4-일)티에노[3,2-

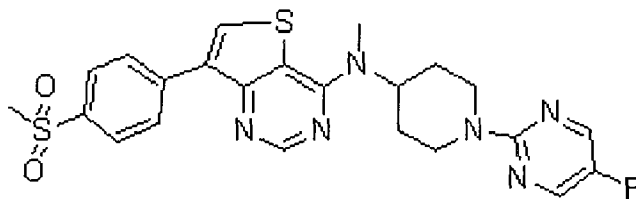
25 d]피리미딘-4-아민 제조



상기 실시예 15의 단계 2를 통해 얻은 t-부틸 4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(576 mg, 1.15 mmol)를 디클로로메탄(12 ml)에 녹인 후
 5 트리플루오르아세트산(3 ml)를 0 °C에서 더하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 감압하에서 농축하고 남은 잔류물을 클로로포름에 녹이고 2 M 수산화 나트륨 수용액을 추가하여 pH를 8~9정도를 맞추었다. 유기층을 소듐클로라이드 포화 수용액으로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조한 다음 용매를 감압하에서 제거하여 목적 화합물(282 mg,
 10 61%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.77-1.94 (m, 4H), 1.86 (s, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.86-4.96 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H); MS (ESI) m/z 403 ([M+H]⁺).

B. N-(1-(5-플루오르피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)-N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 제조

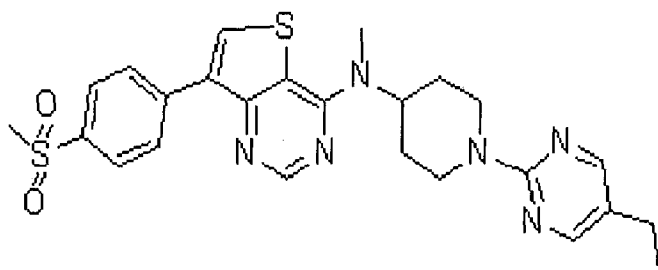


N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)-N-(피페리딘-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(30 mg, 0.08 mmol)과 2-클로로-5-플루오르피리미딘(25 mg, 0.19 mmol)을 디클로로메탄(2 ml)과 DMF(1 방울)에 녹인 후 DIPEA(0.1 ml)를 실온에서 추가하고 40 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)를 통해 목적 화합물(8 mg, 22%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.80-1.94 (m, 4H), 3.07(s, 3H), 3.03-

3.10 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.86-4.95 (m, 2H), 5.12-5.22 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.64 (s, 1H); MS (ESI) m/z 499 ([M+H]⁺).

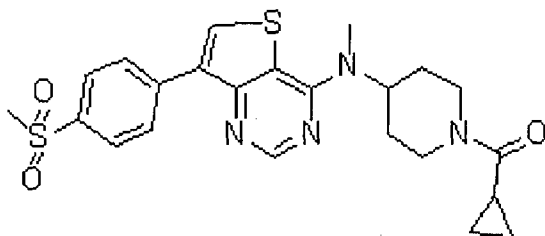
- 5 <실시예 19> N-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)-N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조



- 상기 실시예 18의 단계 1을 통해 얻은 N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)-N-(피페리딘-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(30 mg, 0.08 mmol)과 2-클로로-5-에틸피리미딘(33 mg, 0.23 mmol)을 DMF(2 ml)에 녹인 후 TEA(0.15 ml)를 실온에서 더하고 130 °C에서 3시간동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2)를 통해 목적 화합물(24 mg, 63%)을 수득하였다. -

- 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 4H), 2.45-2.50 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.90-4.98 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.62 (s, 1H); MS (ESI) m/z 509 ([M+H]⁺).

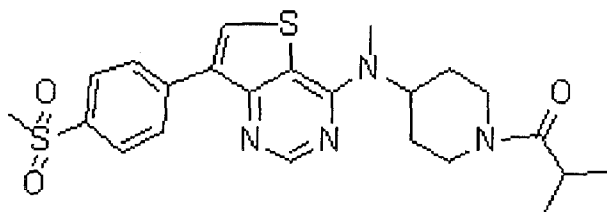
- 20 <실시예 20> 사이클로프로필 (4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일) 메탄온의 제조



실시에 18(a)를 통해 얻은 N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)-N-(피페리딘-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(30 mg, 0.08 mmol)과 사이클로프로판카르보닐 클로라이드(20 mg, 0.19 mmol)를 디클로로메탄(2 ml)과 DMF(1 방울)에 녹인 후 TEA(0.1 ml)를 실온에서 추가하고 같은 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 목적 화합물(17 mg, 48%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.94 (m, 2H), 1.13-1.18 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 5H), 2.71-2.83 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 4.37-4.47 (m, 1H), 4.78-4.92 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H); MS (ESI) m/z 471 ([M+H]⁺).

<실시에 21> 2-메틸-1-(4-(메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온의 제조



상기 실시예 18의 단계 1을 통해 얻은 N-메틸-7-(4-(메틸설포닐)페닐)-N-(피페리딘-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(30 mg, 0.08 mmol)과 이소부틸릴 클로라이드(20 mg, 0.19 mmol)를 디클로로메탄(2 ml)과 DMF(1 방울)에 녹인 후 TEA(0.1 ml)를 실온에서 더하고 같은 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에서 농축한 후 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트)를 통해 목적 화합물(14 mg, 40%)을 수득하였다.

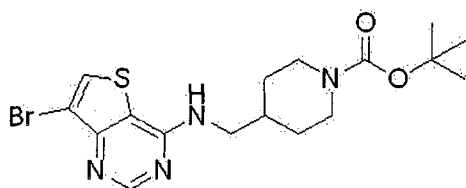
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (d, J = 10.2 Hz, 6H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.83-4.92 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H),

8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H); MS (ESI) m/z 473 ($[M+H]^+$).

<실시예 22> tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl 아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

5

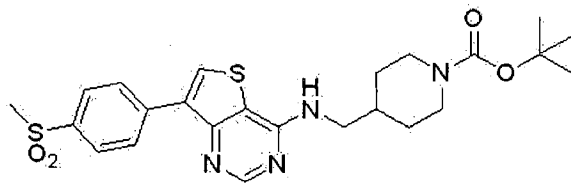
A. tert-부 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



7-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(200 mg, 0.802 mmol) 과
10 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(378 mg, 1.76 mmol)를
DMSO에 가한 뒤 실온에서 14 시간동안 교반하였다. 반응이 완결된 뒤
EtAcO로 추출, MgSO₄로 건조한 뒤 EtAcO / 헥산으로 고형화하여 목적
화합물(300 mg, 88%)을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.09-5.05
15 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H),
1.89-1.86 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.28-1.19 (m, 2H)

B. tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl 아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



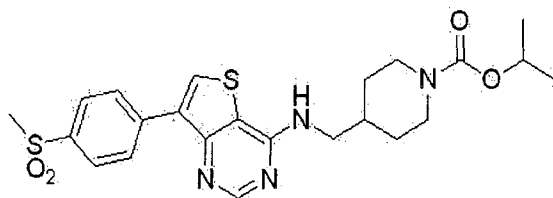
20

tert-부틸4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl아미노)메틸)
피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 0.585 mmol)과 4-(메틸설포닐)페닐
보로닉 애시드(140mg, 0.702 mmol), 테트라키스트리페닐포스파인(34mg,
0.029mmol)를 1,4-디옥산(7 mL)에 가하였다. NaHCO₃(147 mg, 1.76 mmol)를
25 물(10 mL)에 녹인 뒤 위 용액에 가하고 8시간 동안 환류하였다. 반응이

완결된 후 EtAcO로 추출, MgSO₄로 건조한 뒤 컬럼으로 분리하여 목적 화합물(193 mg, 66%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H),
5 4.17-4.13 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.27-1.23 (m, 2H)

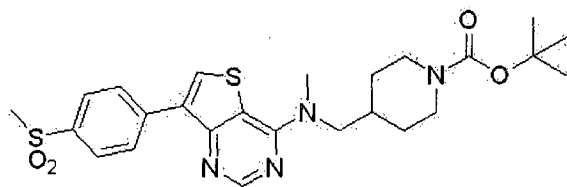
<실시예 23> 이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(80 mg, 0.165 mmol)에 디옥산(5 mL)에 용해된 4M HCl을 가한 뒤 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이
15 완결된 뒤 여과, 감압농축하였다. 이후 톨루엔(0.13 mL, 0.133 mmol)에 용해된 이소프로필 클로로포르메이트 1.0 M, TEA(0.05 mL, 0.379 mmol)를 디클로로메탄에 녹인 뒤 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 후 디클로로메탄으로 추출, MgSO₄로 건조, 감압농축 후 컬럼으로 분리하여 목적 화합물(48 mg, 60%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.14 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 5.10-5.09(m, 1H), 4.91-4.90(m, 1H), 4.19-4.18(m, 2H), 3.62-3.61(m, 2H), 3.08(s, 3H), 2.75-2.74(m, 2H), 1.95-1.93(m, 1H), 1.83-1.79(m, 2H), 1.30-1.29(m, 1H), 1.24(d, J=6.2 Hz, 6H)

<실시예 24> tert-부틸 4-((메틸(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

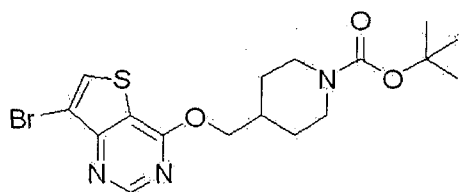


tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.099 mmol)과, 소듐 하이드라이드(4 mg, 0.149 mmol)를 DMF(2 mL)에 가한 뒤 0℃로 온도를 낮추었다. 여기에 메틸 이오다이드(0.01 mL, 0.149 mmol)를 천천히 가한 뒤 서서히 실온으로 온도를 올려준 후 1시간동안 교반하였다. 반응을 종결시킨 뒤 EA로 추출, MgSO₄로 건조, 감압농축 후 컬럼 크로마토그래피로 목적 화합물(10 mg, 20 %)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.28-1.24 (m, 2H)

<실시예 25> tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

A. tert-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

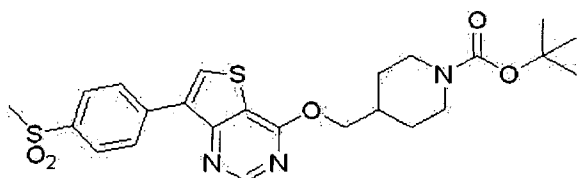


7-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(300 mg, 1.20 mmol)과 tert-부틸 4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(388mg, 1.80 mmol)를 THF(10 mL)에 가한 뒤 NaH(173 mg, 7.21 mmol)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 뒤 EtAcO로 추출 MgSO₄로 건조, 감압농축, 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물(496 mg, 96%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.47 (d,

J= 6.6 Hz, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33-1.28 (m, 2H)

5 B. tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

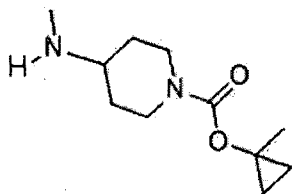


상기 실시예 22의 B 과정과 동일하게 제조하였다.

1H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.84(s, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 2H),
10 8.07-8.05(m, 3H), 4.49(d, J=6.5 Hz), 2H), 4.21-4.15(m, 2H), 3.09(s, 3H), 2.78-2.77(m, 2H), 2.11-2.09(m, 1H), 1.87-1.83(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.35-1.26(m, 2H)

<실시예 26> 1-메틸사이클로프로필-4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

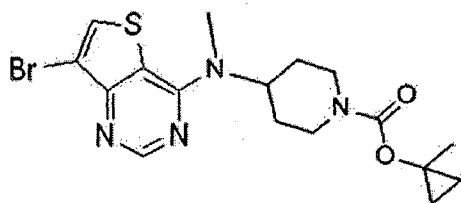
A. 1-메틸사이클로프로필-4-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



20

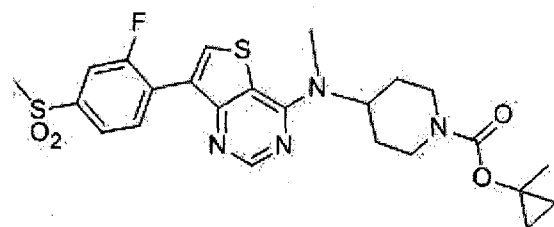
1-메틸사이클로프로필-4-피페리돈(1.0 g, 5.02 mmol)과 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드(2.1 g, 10.0mmol)에 1,2-디클로로에탄(30 mL)을 가한 뒤 MeOH 9.8M(0.02 mL, 6.52 mmol)에 용해된 40 % 메틸아민을 천천히 가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 뒤 여과,
25 감압농축하여 목적 화합물을 수득하였다

B. 1-메틸사이클로프로필-4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



5 실시예 22의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

C. 1-메틸사이클로프로필-4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



10

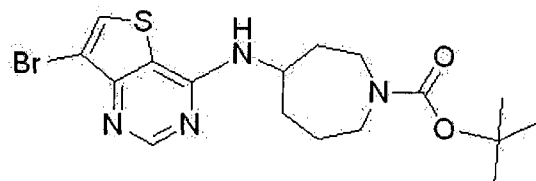
실시예 22의 B 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

MH⁺ 519

<실시예 27> tert-부틸 4-(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)아제판-1-카르복실레이트

15

A. tert-부틸 4-(7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl 아미노)아제판-1-카르복실레이트의 제조



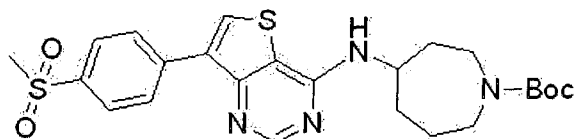
20

실시예 22와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.72(s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.96-4.89

(m, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.85-3.64 (m, 1H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.56-2.21 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.25-1.24 (m, 1H)

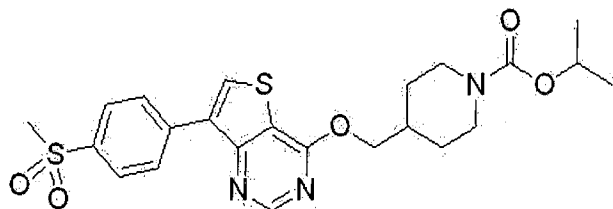
5 B. tert-부틸 4-(7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl 아미노)아제판-1-카르복실레이트의 제조



실시에 22의 B 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H),
10 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.86-3.59 (m, 2H), 3.43-3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.96-1.67 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

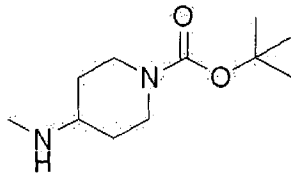
15 <실시에 28> 이소프로필 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



tert-부틸 4-((7-(4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (102 mg, 0.203 mmol)를 1,4-
20 디옥산(10 mL)에 용해된 4.0 M HCl에 넣고 밤새 교반하였다. 이후 용매를 감압하여 제거한 후, 톨루엔(0.18 mL, 0.177 mmol)에 용해된 이소프로필 클로로포르메이트 1.0 M, TEA(0.03 mL, 0.205 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 녹인 뒤 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 후 디클로로메탄으로 추출, MgSO₄로 건조, 감압농축 후 컬럼으로 분리하여 목적 화합물(10 mg, 10%)을 얻었다

<실시예 29> 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

A. tert-부틸 4-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



5

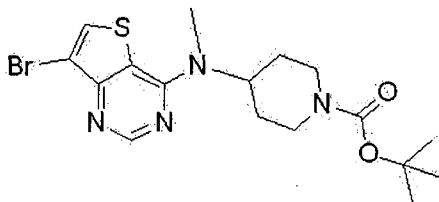
1-Boc-4-피페리돈(1.0 g, 5.02 mmol)과 소듐트리아세트 옥시보로하이드라이드(2.1 g, 10.0mmol)에 1,2-디클로로에탄(30 mL)을 가한 뒤 MeOH 9.8M(0.02 mL, 6.52 mmol)에 용해된 40 % 메틸아민을 천천히 가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 뒤 여과, 감압농축하여 목적 화합물(582 mg, 54%)을 수득하였다

10

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.05-4.02(m, 2H), 2.84-2.76(m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.87-1.83(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.28-1.20(m, 2H)

15

B. tert-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

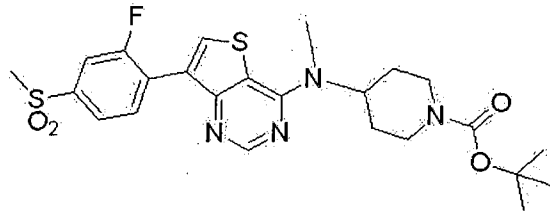


실시예 22의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.5(s, 1H), 8.42(s, 1H), 4.89-4.85(m, 1H), 4.11-4.07(m, 2H), 3.26(s, 3H), 2.88-2.81(m, 2H), 1.70-1.69(m, 4H), 1.41(s, 9H)

20

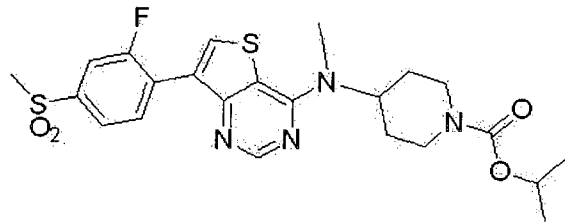
C. tert-부틸 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



실시예 22의 B 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H),
 5 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.99-2.93 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)

<실시예 30> 이소프로필 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



10

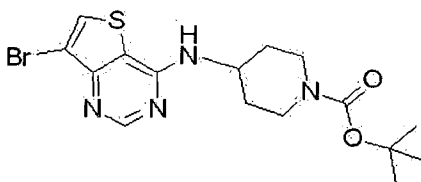
실시예 22의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.44(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.10-8.05(m, 1H), 7.90 -7.84(m, 2H), 5.11-5.05(m, 1H), 4.96-4.92(m, 1H), 4.34-4.30(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.06-2.96(m, 2H), 1.90-1.81(m,
 15 4H), 1.29(d, J=6.2 Hz, 6H)

<실시예 31> tert-부틸 4-(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

20

A. tert-부틸 4-(7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl 아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

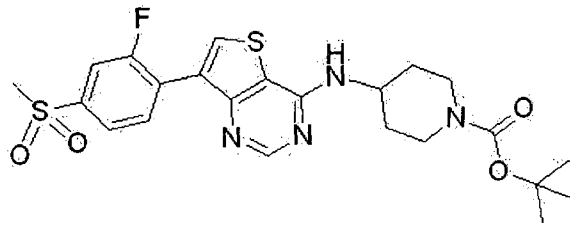


상기 실시예 29의 B 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 11H)

5

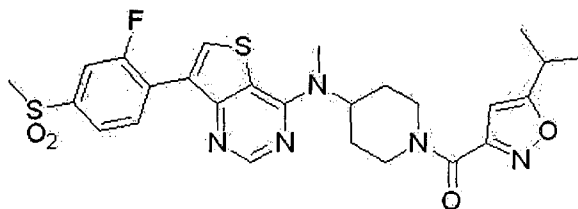
B. tert-부틸 4-(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



실시예 22의 B 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27-8.25(m, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 12H)

<실시예 32> (4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)(5-이소프로필이소옥사졸-3-일)메타논의 제조



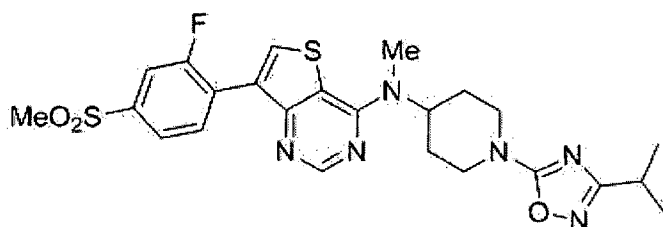
tert-부틸 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(77 mg, 0.153 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시킨 4.0 M HCl에 넣고 4시간 동안 교반하였다. 이후 용매를 감압하여 제거한 후, CH₂Cl₂ 용매에 넣고 5-이소프로필이소옥사졸-3-카복실릭 애시드 (29 mg, 0.183 mmol), N,N-다이소프로필에틸아민(0.08 mL, 0.458 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(27 mg, 0.198 mmol), N1-((에틸아미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드(38 mg, 0.198 mmol)를 추가로 넣어 준 후, 8시간 동안

25

교반하였다. 반응 혼합물에 물을 더하고 CH₂Cl₂로 추출한 다음 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조하고 용매를 감압하에서 제거한 다음 남은 잔류물을 실리카겔 관 크로마토그래피를 통해 목적 화합물(58 mg, 72%)을 수득하였다.

5 ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.60(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.09-8.04(m, 1H), 7.90-7.83(m, 2H), 6.39(s, 1H), 5.27-5.22(m, 2H), 4.38-4.34(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.24(s, 3H), 3.09-3.01(m, 2H), 2.05-1.89(m, 4H), 1.36-1.28(d, J=7.0Hz, 6H)

10 <실시예 33> 7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)-N-(1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)-N-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조



tert-부틸 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-

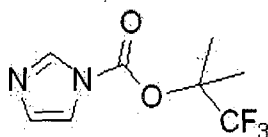
15 d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(86 mg, 0.166 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL)에 용해된 4.0 M HCl에 넣고 4시간 동안 교반하였다. 이후 용매를 감압하여 제거한 후, CH₂Cl₂(2 mL) 용매에 넣고, 최소량의 물에 녹인 Na₂CO₃(53 mg, 0.499 mmol)를 넣고 밤새 교반하였다. 이를 CH₂Cl₂로 추출하고 유기층을 Na₂SO₄로 건조한 후 용매를 감압하에서 제거한 후, MeOH(2 mL) 용매에 넣고 3-이소프로필-5-(트리클로로메틸)-1,2,4-옥사디아졸(46 mg, 0.200 mmol)을 넣고 70℃에서 이틀간 교반하였다. 이후 실온으로 낮추고 반응혼합물을 실리카 겔로 코팅한 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다.

25 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.30(t, J=8.0 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.86(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 5.27-5.25(m, 1H), 4.93(d, J=13.0 Hz, 2H), 4.31(d, J=13.0 Hz), 3.41-3.35(m, 4H), 3.22-3.16(m, 1H), 3.09(s, 1H), 3.04-2.99(m, 1H), 2.04-2.00(m, 1H), 1.94-1.88(m, 4H), 1.39(d, J=6.8 Hz, 6H)

<실시예 34> 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

5

A. 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일 1H-이미다졸-1-카르복실레이트의 제조

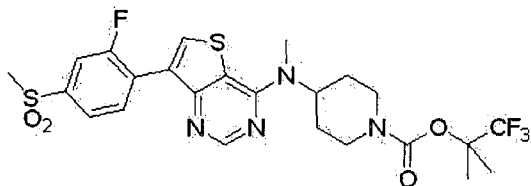


N,N'-카르보닐다이미다졸(1.33g, 8.20 mmol)을 클로로포름(10 mL)에 녹인 뒤 2-플루오로메틸-2-프로판올(0.84 mL, 7.81 mmol)을 천천히 가한 뒤 실온에서 5 시간동안 교반하였다. 반응이 완결된 뒤 CH₂Cl₂로 추출, MgSO₄로 건조, 여과, 감압농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 1.84 (s, 6H)

15

B. 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



20

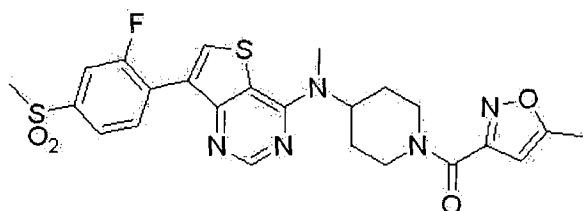
tert-부틸 4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(114 mg, 0.219 mmol)를 1,4-디옥산(3 mL)에 용해된 4.0 M HCl에 넣고 밤새 교반하였다. 이후 용매를 감압하여 제거한 후, 메탄올(2 mL)에 가한 뒤 TEA(0.03 mL, 0.230 mmol)를 가해주었다. 위 용액에 3-메틸-1-((1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일옥시)카르보닐)-1H-이미다졸-3-리움 트리플루오로메탄

25

설포네이트(93 mg, 0.241 mmol)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 뒤 EtAcO로 추출, MgSO₄로 건조, 여과, 감압농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물(49 mg, 39%)을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.08-2.96 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.71 (s, 6H)

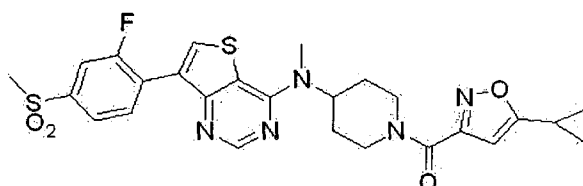
<실시예 35> (4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)(5-메틸이소옥사졸-3-일)메타논의 제조



상기 실시예 32의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.26-5.22 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 4H)

<실시예 36> (5-사이클로프로필이소옥사졸-3-일)(4-((7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)메타논



상기 실시예 32의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

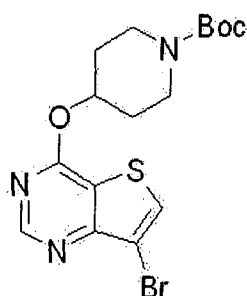
1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.26-5.18 (m, 1H),

4.86-4.81 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 2H)

- 5 <실시예 37> tert-부틸 4-(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

A. tert-부틸 4-(7-(2-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

10

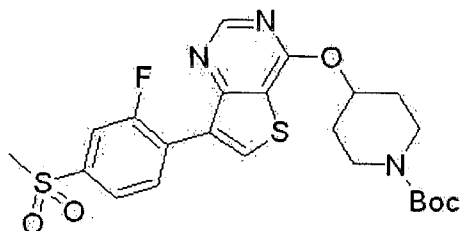


상기 실시예 25의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.84(s, 1H), 7.87(s, 1H), 5.60-5.55(m, 1H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.39-3.31(m, 2H), 2.12-2.06(m, 2H), 1.88-1.84(m, 2H), 1.48(s, 9H)

15

B. tert-부틸 4-(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



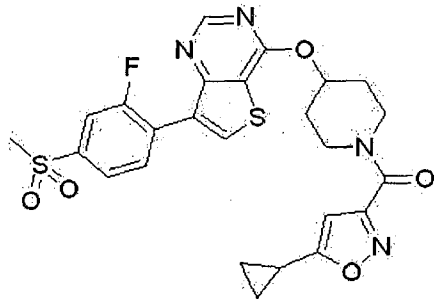
상기 실시예 22의 B 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.42 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 5.64-5.59 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.11(s, 3H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.91-1.87(m, 2H),

1.49(s, 9H)

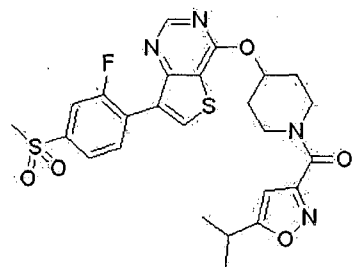
<실시예 38> (5-사이클로프로필이소옥사졸-3-일)(4-(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl 옥시)피페리딘-1-일)메타논의
5 제조



상기 실시예 33의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.82(s, 1H), 8.43(t, J=7.4Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.90-7.79(m, 2H), 6.21(s, 1H), 5.78-5.74(m, 1H), 4.15-
10 4.06(m, 2H), 3.87-3.76 (m, 3H), 3.11(s, 3H), 2.32-2.16(m, 2H), 2.11-2.01(m, 2H), 1.15-1.04(m, 4H)

<실시예 39> (4-(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)피페리딘-1-일)(5-이소프로필이소옥사졸-3-일)메타논



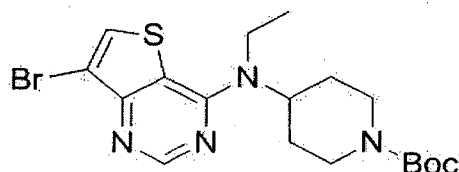
15

상기 실시예 32의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.43 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 4H), 2.27-2.17 (m,
20 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.35 (d, J = 10.9 Hz, 6H)

<실시예 40> tert-부틸 4-(에틸(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

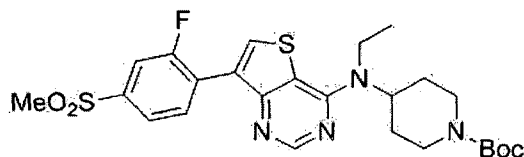
A. tert-부틸 4-((7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(에틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



상기 실시예 22의 A 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.74 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H) 1.49 (s, 9H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

B. tert-부틸 4-(에틸(7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-yl)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

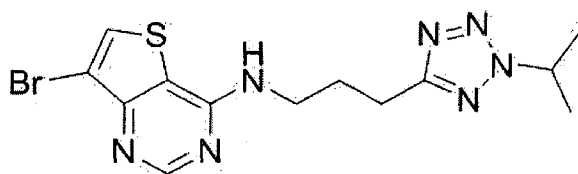


상기 실시예 22의 B 단계와 동일한 과정으로 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)

<실시예 41> 7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)-N-(3-(2-이소프로필-2H-테트라졸-5-일)프로필)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조

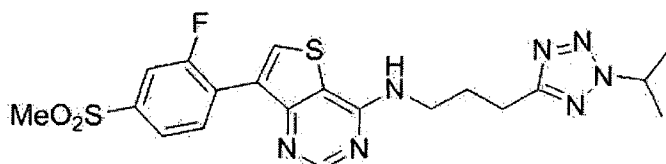
A. 7-브로모-N-(3-(2-이소프로필-2H-테트라졸-5-일)프로필)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조



7-브로모-4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(180 mg, 0.721 mmol) 과 3-(2-이소프로필-2H-테트라졸-5-일)프로판-1-아민 하이드로클로라이드(445 mg, 2.16 mmol) 를 DMSO(4 mL)에 가한 뒤 실온에서 14 시간동안 교반하였다. 반응이 완결된 뒤 EtAcO로 추출, MgSO₄로 건조한 뒤 EtAcO/헥산으로 고형화하여 목적 화합물(233 mg, 85%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72(s, 1H), 7.71(s, 1H), 5.06-4.97(m, 1H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.07-3.03(m, 2H), 2.28-2.21(m, 2H), 1.63(d, J=6.9 Hz)

B. 7-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)-N-(3-(2-이소프로필-2H-테트라졸-5-yl)프로필)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 5.04-5.00 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 5H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

실험예

<실험예 1> 약리활성 확인 실험 (GPR119 항진 활성화)

GPR119 발현벡터는 우선 Caco-2 세포에서 RNA 추출용액(Invitrogen, USA)을 이용하여 전 RNA를 추출하고 cDNA 합성 키트(Bioneer, Korea)를 이용하여 cDNA를 합성한 후 프라이머(정방향: GTAAGTGAAGTCCTGCCACTTCG,

역방향: TGAAATTCTCTGCCCTTACCG)를 이용하여 PCR를 수행하고 pTARGET(Promega, USA)벡터에 클로닝하였다. GPR119의 효과를 보기 위해 CRE 리포터 벡터(Promega, USA)와 pTARGET GPR119 벡터를 CHO-K1에 리포펙트아민(lipofect아민, Invitrogen, USA)을 이용하여 도입하였다. 두 벡터를 도입한 후 50 μ g/ml G418(USB, USA), 200 μ g/ml 하이그로마이신 B(Hygromycine B, Invitrogen, USA)로 선별하여 살아남은 세포 중에 AR231453에 활성을 잘 나타내는 C2-C5클론 세포를 획득했다. CHO-K1-GPR119-C2-C5세포(이하 클론세포로 명명)를 이용하여 GPR119 작용제(agonist)를 선별하고 작용제의 EC50를 구하였다. 클론세포는 RPMI(Gibco, USA), 10% FBS(Gibco, USA), 페니실린/스트렙토마이신(Gibco, USA)배양에서 유지하였다.

먼저 클론세포를 웰당 30,000개를 96 웰 플레이트에 넣은 다음 24시간 동안 배양하였다. 24시간 배양 후 클론세포에 본 발명의 화합물을 처리하고 6시간 후 배지를 버리고 레프로터 라이시스 버퍼(reproter lysis buffer, Promega, USA)를 처리한 다음 -70 $^{\circ}$ C에 30분간 보관하였다. 보관 후 실온에서 해동한 다음 루시페라제 어쎬이키트(luciferase assay kit)를 이용하여 GPR 119 작용제의 활성을 루미노스칸 기기(Thermo Scientific, USA)를 이용하여 측정하였다. 화합물의 활성 농도를 넣어 프리즘 4(GraphPad Inc. USA)프로그램을 사용하여 EC50값을 구하여 하기 표 1에 결과를 나타내었다.

【표 2】

화합물	GPR119 항진활성 (EC ₅₀ , nM)
실시예 1 (화학식 2)	< 100
실시예 2 (화학식 3)	< 100
실시예 4 (화학식 5)	< 100
실시예 6 (화학식 7)	< 100
실시예 9 (화학식 10)	< 100
실시예 15 (화학식 16)	< 100
실시예 16 (화학식 17)	< 100

실시예 26 (화학식 27)	< 100
실시예 29 (화학식 30)	< 100

상기 표 2에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 μM 이하의 EC50 값을 가지는 GPR119 항진활성을 나타내는 것으로 나타났고, 특히 화학식 2, 3, 5, 7, 8, 10, 16, 17, 27 및 30의 티에노 피리미딘 유도체 화합물은 GPR119에 대해 100nM 이하의 EC50 값을 가진다.

따라서 본 발명의 실시예에 나타난 화합물들은 우수한 GPR119 항진활성 효과를 나타냄에 따라 비정상적인 혈당 수치를 보이는 당뇨의 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 티에노피리미딘 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

15 <제제예 1> 산제의 제조

화학식 1의 티에노피리미딘 유도체	2 g
유당	1 g

목적 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

20 <제제예 2> 정제의 제조

화학식 1의 티에노피리미딘 유도체	100 mg
옥수수전분	100 mg
유당	100 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

목적 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

<제제예 3> 캡슐제의 제조

화학식 1의 티에노피리미딘 유도체	100 mg
옥수수전분	100 mg
유당	100 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

- 5 목적 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

<제제예 4> 주사제의 제조

화학식 1의 티에노피리미딘 유도체	100 mg
10 만니톨	180 mg
Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	26 mg
증류수	2974 mg

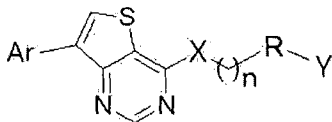
통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 티에노피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

5 화학식 1



상기 화학식에서, Y은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬카르보닐; C₃-C₆ 사이클로알킬카르보닐; C₁-C₆ 알콕시 카르보닐; C₃-C₆ 사이클로알콕시카르보닐; C₁-C₆ 알킬아미노카르보닐; 옥사졸 카르보닐; C₃-C₆ 사이클로알킬설폰; 또는 할로젠 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 5각-6각 고리의 헤테로아릴이고; R은 5각-8각 고리의 헤테로모노사이클로알킬 또는 5각-6각 고리의 헤테로아릴이며; X는 -NA₁- 또는 -O-이고, 상기 A₁은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며; Ar은 할로젠, 비치환되거나 할로젠으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬설폰 및 아미노카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된 페닐이고; n은 0-5의 정수이다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 Y의 5각-6각 고리의 헤테로아릴은 피리미딘 또는 옥사디아졸이고; 상기 R의 5각-8각 고리의 헤테로모노사이클로알킬은 피페리딘 또는 아제판이며; 상기 R의 5각-6각 고리의 헤테로아릴은 테트라졸이고, 상기 X는 -NA₁- 또는 -O-이고, 상기 A₁은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며; 상기 n은 0-4의 정수인 것을 특징으로 하는 티에노피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 3】

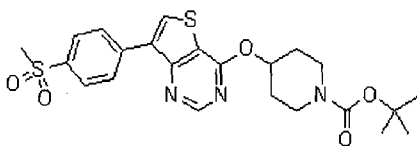
제 1 항에 있어서, 상기 Y는 이소프로필카르보닐,

- 사이클로프로필카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 1-
 메틸사이클로프로폭시카르보닐, t-부톡시카르보닐,
 이소프로필아미노카르보닐, 사이클로프로필설포닐, 에틸피리미딜,
 플루오르피리미딜, 이소프로필이소옥사졸카르보닐,
 5 이소프로필옥사디아졸카르보닐, 트리플루오로-2-메틸프로필카르보닐,
 메틸이소옥사졸카르보닐 또는 사이클로프로필이소옥사졸카르보닐이고; 상기
 X는 -NH-, -NCH₃-, -N-CH₂CH₃- 또는 -O-이며; Ar은 할로젠, 메톡시,
 트리할로메톡시, 메틸설포닐 또는 아미노카르보닐로 구성된 군으로부터
 10 특징으로 하는 티에노피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

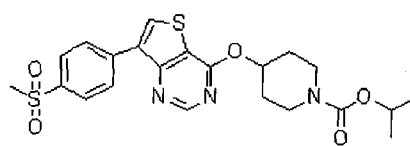
【청구항 4】

- 제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 티에노피리미딘
 유도체는 하기의 화학식 2 내지 43으로 표시되는 화합물로 구성된
 15 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 티에노피리미딘 유도체 또는 이의
 약학적으로 허용가능한 염.

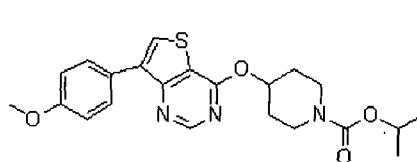
화학식 2



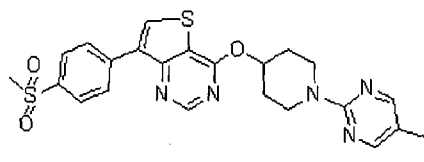
화학식 3



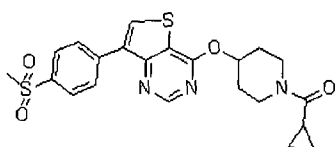
화학식 4



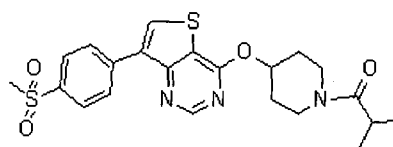
화학식 5



화학식 6

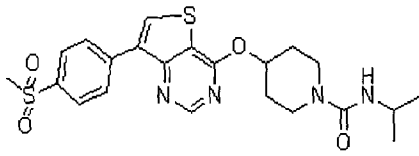


화학식 7

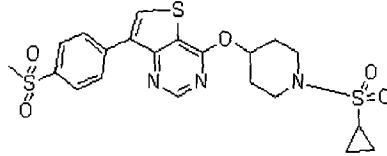


20

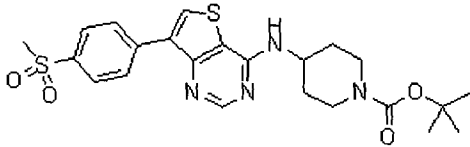
화학식 8



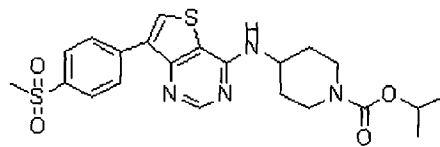
화학식 9



화학식 10

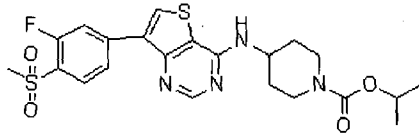


화학식 11

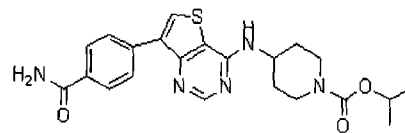


5

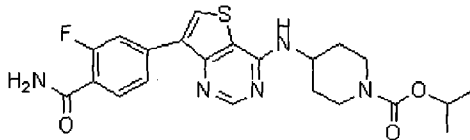
화학식 12



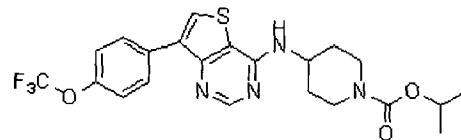
화학식 13



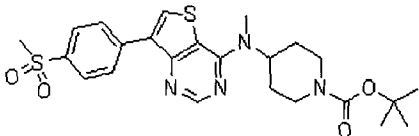
화학식 14



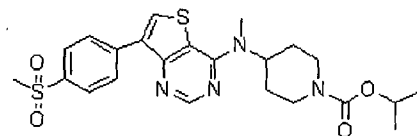
화학식 15



화학식 16

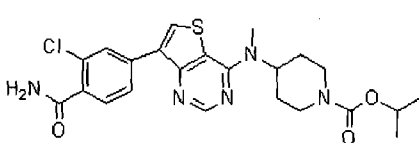


화학식 17

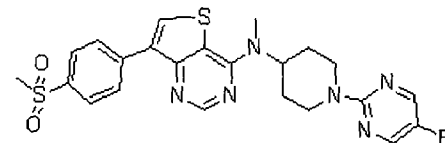


10

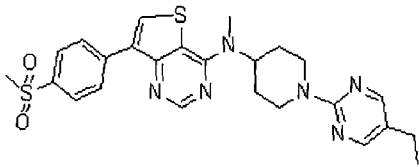
화학식 18



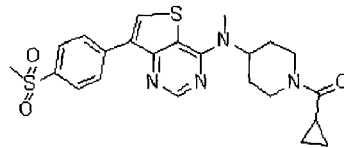
화학식 19



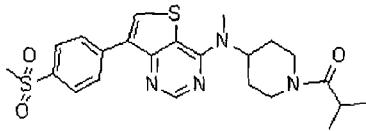
화학식 20



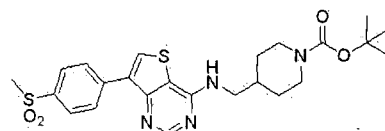
화학식 21



화학식 22

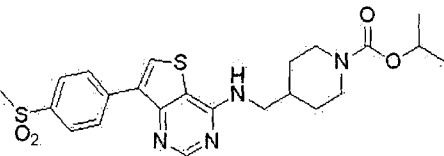


화학식 23

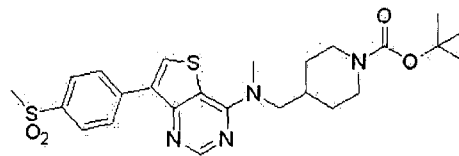


5

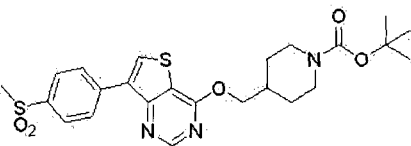
화학식 24



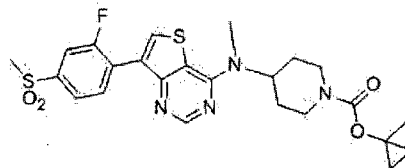
화학식 25



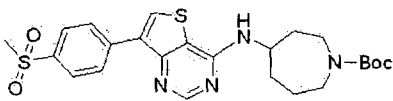
화학식 26



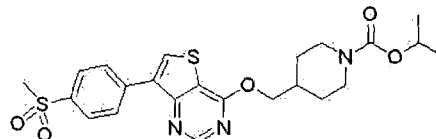
화학식 27



화학식 28

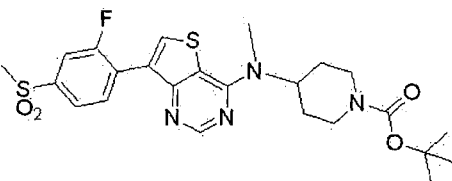


화학식 29

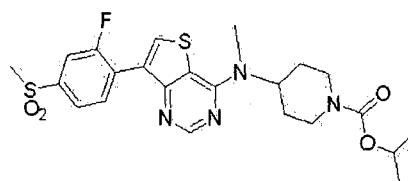


10

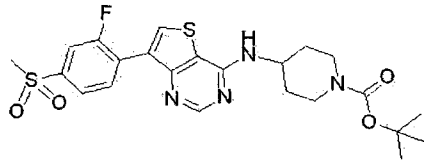
화학식 30



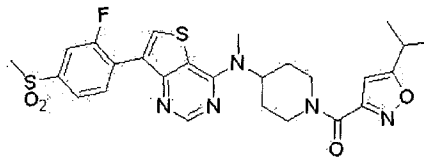
화학식 31



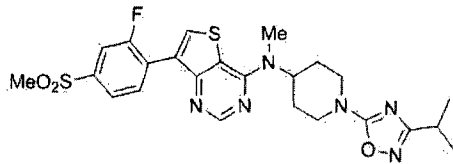
화학식 32



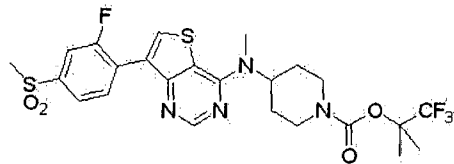
화학식 33



화학식 34

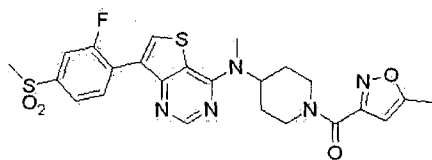


화학식 35

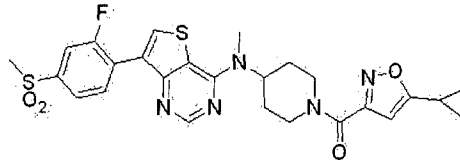


5

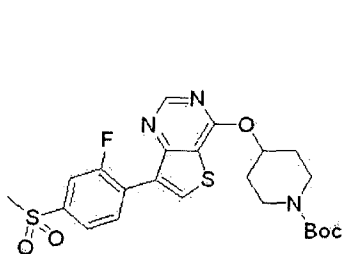
화학식 36



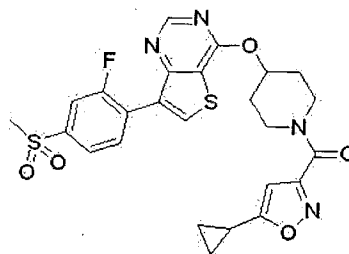
화학식 37



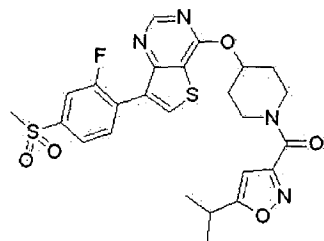
화학식 38



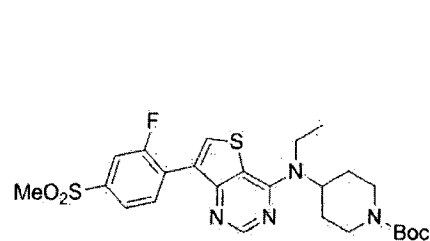
화학식 39



화학식 40

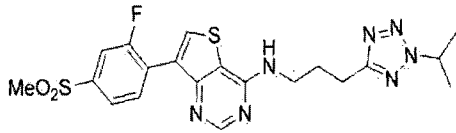


화학식 41



10

화학식 42



【청구항 5】

제 4 항에 있어서, 상기 티에노피리미딘 유도체는 상기 화학식 2, 3,
5 5, 7, 8, 10, 16, 17, 27 및 30으로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터
선택되는 것을 특징으로 하는 티에노피리미딘 유도체 또는 이의
약제학적으로 허용 가능한 염.

【청구항 6】

10 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 티에노피리미딘 유도체, 이의
약제학적 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물을 유효성분으로 포함하는
당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

【청구항 7】

15 제 6 항에 있어서, 상기 티에노피리미딘 유도체는 GPR119 항진
활성을 갖는 것을 특징으로 하는 당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료용
약제학적 조성물.

【청구항 8】

20 제 6 항에 있어서, 상기 당뇨 관련 질환은 당뇨병 또는 비만, 관상
동맥 질환, 허혈성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 간혈성 파행증, 심근경색증,
식후 지질혈증, 내당능 손상의 증상, 공복 혈당 손상의 증상, 대사성 산증,
케톤증, 관절염, 골다공증, 고혈압, 울혈성 심부전, 당뇨병성 망막증, 황반
변성, 백내장, 당뇨병성 신증, 사구체경화증, 만성 신부전, 당뇨병성
25 신경병증, 협심증, 혈전증, 아테롬성동맥경화증, 심근경색증, 일과성
허혈성 발작, 뇌졸중, 혈관 재협착, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고지혈증,
고중성지방혈증, 인슐린 내성, 족부 궤양, 궤양성 결장염 및 심내막
기능부전으로 구성된 군으로부터 선택되는 당뇨 합병증의 예방 또는 치료용

약제학적 조성물.

【청구항 9】

- 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 티에노피리미딘 유도체, 이의
5 약제학적 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 당뇨 관련 질환의 예방 또는 치료방법.

【청구항 10】

- 제 9 항에 있어서, 상기 당뇨 관련 질환은 당뇨병 또는 비만, 관상
10 동맥 질환, 허혈성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 간혈성 파행증, 심근경색증, 식후 지질혈증, 내당능 손상의 증상, 공복 혈당 손상의 증상, 대사성 산증, 케톤증, 관절염, 골다공증, 고혈압, 울혈성 심부전, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신증, 사구체경화증, 만성 신부전, 당뇨병성 신경병증, 협심증, 혈전증, 아테롬성동맥경화증, 심근경색증, 일과성
15 허혈성 발작, 뇌졸중, 혈관 재협착, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 인슐린 내성, 족부 궤양, 궤양성 결장염 및 심내막 기능부전으로 구성된 군으로부터 선택되는 당뇨 합병증의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.