



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월29일
(11) 등록번호 10-1120936
(24) 등록일자 2012년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7001692
(22) 출원일자(국제) 2004년07월26일
심사청구일자 2009년07월24일
(85) 번역문제출일자 2006년01월24일
(65) 공개번호 10-2006-0056344
(43) 공개일자 2006년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/024003
(87) 국제공개번호 WO 2005/010009
국제공개일자 2005년02월03일
(30) 우선권주장
10/626,092 2003년07월24일 미국(US)
10/838,132 2004년05월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02000039108 A1*
W02001019828 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아보트 러보러터리즈
미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트
파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6
에이-1
(72) 발명자
벳슈만 파트릭
미국 매사추세츠주 01545 슈루스베리 우드웨이 드
라이브 29
버켓 앤드류 에프.
미국 매사추세츠주 01545 슈루스베리 폭스 힐 로
드 31
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손영태, 장훈

전체 청구항 수 : 총 16 항

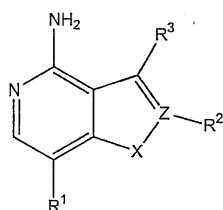
심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 티에노피리딘 및 푸로피리딘 키나제 억제제

(57) 요약

화학식 I의 화합물은 단백질 티로신 키나제를 억제하는데 유용하다. 또한, 본 발명은 당해 화합물의 제조방법, 당해 화합물을 함유하는 조성물 및 당해 화합물을 사용하는 치료방법에 관한 것이다.

화학식 I



(72) 발명자

캘더우드 데이빗 제이.

미국 매사추세츠주 01702 플래밍엄 맥카티 씨클 4

커틴 마이클 엘.

미국 위스콘신주 53158 플레즌트 프레어리 원헌드
레드씨턴쓰애브뉴 8625

데이빗슨 스티븐 케이.

미국 일리노이주 60048 리버티빌 그레이스우드 드
라이브 1002

데이비스 히터 엠.

미국 매사추세츠주 01540 옥스포드 로커스트 스트
리트 16

프레이 로빈 알.

미국 일리노이주 60048 리버티빌 이스트 오스틴 애
브뉴 518

헤이먼 하워드 알.

미국 일리노이주 60015 디어필드 우드워드 애브뉴
827

허스트 개빈 씨.

미국 매사추세츠주 01541 프린스턴 스틸링 로드
108

호른씨아르 피터

미국 코네티컷주 06518 햄덴 타운 워크 드라이브
3113

마이클라이즈 마이클 알.

미국 일리노이주 60048 리버티빌 웨스트 개빈 레인
4452

먹키 멜라니 에이.

미국 위스콘신주 53179 트레버 원헌드레드트웬티식
쓰쓰 스트리트23805

라퍼티 폴

미국 매사추세츠주 01581 웨스트보로 프럼로즈 레
인 3

와다 캐롤 케이.

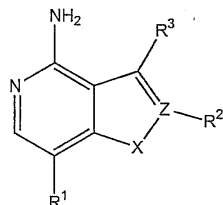
미국 일리노이주 60031 거니 클레어우드 레인 7413

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

X는 S이고,

Z는 C이고,

R^1 은 알콕시알킬닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬닐, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴설폰알킬닐, 아릴설폰옥시알케닐, 카복시, 카복시알케닐, 카복시알킬, 시아노알케닐, 시아노알킬닐, 사이클로알킬, 포르밀알케닐, 할로, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬닐, 헤테로아릴카보닐알케닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬닐, NR^aR^b , (NR^aR^b) 알케닐, (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 알킬닐, (NR^aR^b) 카보닐, (NR^aR^b) 카보닐알케닐 및 (NR^aR^b) 카보닐알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^2 는 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^3 은 아릴(여기서, 아릴은 LR^4 로 치환되고; 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는다)이고,

L은 0, $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 및 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ (여기서, m 및 n은 독립적으로 0 또는 1이다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각의 그룹은 R^4 에 결합된 우측 말단 그룹으로 연결되고,

R^4 는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰알킬, 알킬설폰닐, 아릴, 아릴알콕시카보닐, 아릴알킬, 아릴카보닐, 카복시알킬, 사이클로알킬, 포르밀알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴설폰닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬카보닐, 하이드록시알킬, (NR^cR^d) 알킬, (NR^cR^d) 알킬카보닐, (NR^cR^d) 카보닐 및 (NR^cR^d) 카보닐알킬로 이루어진 그룹(여기서, 아릴; 및 아릴알콕시카보닐, 아릴알킬, 아릴카보닐 및 아릴설폰닐의 아릴 부분; 사이클로알킬; 사이클로알킬알킬의 사이클로알킬 부분; 헤테로아릴; 헤테로아릴알킬 및 헤테로아릴카보닐의 헤테로아릴 부분; 헤테로사이클릴; 및 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴카보닐의 헤테로사이클릴 부분은 치환되지 않거나, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 니트로, NR^cR^d , (NR^cR^d) 알킬, (NR^cR^d) 알킬카보닐, (NR^cR^d) 카보닐, (NR^cR^d) 카보닐알킬, 옥소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있다)으로부터 선택되고,

R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알콕시알킬, 하이드

드록시알킬 및 (NR^eR^f) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, L이 0인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1 이 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴카보닐알케닐, (NR^aR^b) 알케닐 및 (NR^aR^b) 카보닐알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, R^1 이 알콕시카보닐알케닐, 카복시알케닐, 헤테로아릴 및 하이드록시알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1 이 (NR^aR^b) 알케닐인 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, R^1 이 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제5항에 있어서, R^1 이 알콕시카보닐알케닐, 카복시알케닐, 포르밀알케닐 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

제5항에 있어서, R^1 이 알콕시알킬닐, 아릴알킬닐, 할로, 헤테로아릴알킬닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, L이 $(CH_2)_m N(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^1 이 알킬닐, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬닐, 아릴설펜알킬닐, 시아노알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, R^1 이 알콕시카보닐알케닐, 카복시알케닐, 헤테로아릴카보닐알케닐, 헤테로사이클릴카보닐알케닐 및 (NR^aR^b) 카보닐알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, R^1 이 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

제10항에 있어서, R^1 이 알콕시카보닐알킬, 카복시알킬, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

제10항에 있어서, R^1 이 할로, 니트로 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

N-{4-[4-아미노-7-(3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-(2-메톡시-5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-트리플루오로메틸)페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-(5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아,
 N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아,
 N-(4-{4-아미노-7-[3-(메틸아미노)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-(3-(피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-피페라지닐}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드,
 N-[4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-(아미노메틸)-1-피페라지닐}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드,
 1-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐)-4-피페라딘카복실산,
 N-[4-[4-아미노-7-((1E)-3-[트랜스-(4-아미노사이클로헥실)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드,
 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-아미노-1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드,
 N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-(3-피리디닐에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아,
 N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아,
 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-하이드록시-1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 및
 N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-{4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라지닐}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 단백질 티로신 키나제를 억제하는데 유용한 화합물, 상기 화합물의 제조방법 및 상기 화합물을 함유하는 조성물 및 상기 화합물을 사용하는 치료방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 단백질 티로신 키나제(PTK)는 세포 단백질에서 특정한 티로신 잔기의 인산화를 촉매하는 효소이다. 기질 단백질, 흔히 효소 그 자체의 이러한 해독후 변형은 세포의 증식, 활성화 또는 분화를 조절하는 분자 스위치로서 작용한다. 비정상적이거나 과도한 PTK 활성화는 양성 및 악성 증식 질환 뿐만 아니라 면역계의 부적절한 활성화에 기인하는 질환(예를 들면 자가면역 질환), 동종 이식 거부 및 이식 대 숙주 질환을 포함하는 다수의 질환

에서 관찰되어 왔다.

[0003] KDR 및 Tie-2 등의 내피 세포 특이 수용체 PTK는 혈관형성 과정을 매개하여, 부적절한 혈관형성(예: 당뇨병 망막병증, 노인성 황반 퇴화로 인한 맥락막 혈관신생, 건선, 관절염, 미숙아의 망막병증 및 소아 혈관종)을 수반하는 암 및 기타 질환의 진행을 지원하는 데 관여한다.

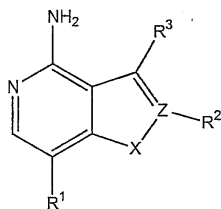
[0004] 비수용체 티로신 키나제는 세포외 및 막관통 서열이 없는 세포 효소를 총칭한 것이다. 현재로서, 11개의 아파를 포함하는 24개가 넘는 개별적인 비수용체 티로신 키나제(Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK)가 확인되었다. 현재, 비수용체 티로신 키나제의 Src 아파는 대다수의 PTK로 이루어지고 Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk를 포함한다. 효소의 Src 아파는 종양형성 및 면역 반응과 관련된다.

[0005] 티로신 키나제의 삼출 활성화 및 거대분자 혈관의 유출 및 매트릭스 침착, 및 관련 장애를 조절함으로써 시그널 전달 및 세포 증식을 특이적으로 억제하는 유효한 소형 화합물의 동정이 이로울 것이다.

[0006] 발명의 요약

[0007] 본 발명의 기본적인 양태에 있어서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염을 제공하는 것이다.

화학식 I



[0008]

[0009] 위의 화학식 I에서,

[0010] X는 O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0011] Z는 C 및 N으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0012] R¹은 수소, 알케닐, 알콕시알킬닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알케닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐알킬닐, 알킬, 알킬닐, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알킬, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬닐, 아릴설폰알킬, 아릴설폰알킬닐, 카복시, 카복시알케닐, 카복시알킬, 카복시알킬닐, 시아노, 시아노알케닐, 시아노알킬, 시아노알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알콕시알킬닐, 사이클로알킬알케닐, 사이클로알킬알킬닐, 포르밀알케닐, 포르밀알킬, 할로, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬닐, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐알케닐, 헤테로아릴카보닐알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬카보닐, 헤테로사이클릴알킬닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴카보닐알케닐, 헤테로사이클릴카보닐알킬, 헤테로사이클릴옥시알케닐, 하이드록시알케닐, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬닐, NR^aR^b, (NR^aR^b)알케닐, (NR^aR^b)알킬, (NR^aR^b)알킬닐, (NR^aR^b)카보닐, (NR^aR^b)카보닐알케닐, (NR^aR^b)카보닐알킬, (NR^aR^b)카보닐알킬닐, 니트로, 니트로알케닐, 니트로알킬 및 니트로알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0013] R²는 부재이거나 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0014] R³은 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹[여기서, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 하이드록시알킬, LR⁴ 및 NR^aR^b로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 3개의 치환체 중의 2개 이상은 LR⁴가 아니다]으로부터 선택되고,

- [0015] L은 O , $(CH_2)_mC(O)NR^5$, $NR^5C(O)(CH_2)_m$, NR^5SO_2 , SO_2NR^5 , $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 및 $(CH_2)_mN(R^5)C(S)N(R^6)(CH_2)_n$ (여기서, m 및 n 은 독립적으로 0 또는 1이다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 각각의 그룹은 R^4 에 결합된 우측 말단 그룹으로 연결되고,
- [0016] R^4 는 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0017] R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0018] R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰알킬, 알킬설폰닐, 아릴, 아릴알콕시카보닐, 아릴알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐, 아릴설폰닐, 카복시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 포르밀알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴설폰닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴설폰닐, 하이드록시알콕시알킬, 하이드록시알킬, (NR^cR^d) 알킬, (NR^cR^d) 알킬카보닐, (NR^cR^d) 카보닐 및 (NR^cR^d) 카보닐알킬로 이루어진 그룹[여기서, 아릴; 및 아릴알콕시카보닐, 아릴알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐 및 아릴설폰닐의 아릴 부분; 사이클로알킬; 사이클로알킬알킬의 사이클로알킬 부분; 헤테로아릴; 헤테로아릴알킬 및 헤테로아릴카보닐의 헤테로아릴 부분; 헤테로사이클릴; 및 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴카보닐의 헤테로사이클릴 부분은 치환되지 않거나, 알케닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 아릴, 아릴알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 니트로, NR^cR^d , (NR^cR^d) 알킬, (NR^cR^d) 알킬카보닐, (NR^cR^d) 카보닐, (NR^cR^d) 카보닐알킬, 옥소 및 스피로헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있다(여기서, 아릴, 및 아릴알킬의 아릴 부분은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 니트로 및 옥소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있다)]으로부터 선택되고,
- [0019] R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 카복시알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알콕시알킬, 하이드록시알킬 및 (NR^eR^f) 알킬로 이루어진 그룹[여기서, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다]으로부터 선택되며,
- [0020] R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^2 가 수소이고, R^1 , R^3 , Z 및 X 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 할로, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^1 , R^2 , Z 및 X 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, R^1 , R^2 , Z 및 X 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 치환되지 않거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; R^a , R^b , R^1 , R^2 , Z 및 X 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^4 , L , Z 및 X 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의

화합물을 제공한다.

- [0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 O이고; R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^4 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 O이고; R^1 이 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴카보닐알케닐, (NR^aR^b) 알케닐 및 (NR^aR^b) 카보닐알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^a , R^b , R^2 , R^4 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 O이고; R^1 이 수소, 알콕시카보닐알케닐, 카복시알케닐, 헤테로아릴 및 하이드록시알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^a , R^b , R^2 , R^4 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 및 NR^5SO_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; m, R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0030] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 및 NR^5SO_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^1 이 (NR^aR^b) 알케닐이며; m, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0031] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 및 NR^5SO_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^1 이 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0032] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 독립적으로 치환되며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 및 NR^5SO_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^1 이 수소, 알콕시카보닐알케닐, 카복시알케닐, 포르밀알케닐 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2

개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m$ 및 NR^5SO_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^1 이 알콕시알킬닐, 아릴알킬닐, 카복시알킬닐, 사이클로알킬알킬닐, 할로, 헤테로아릴알킬닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n$ 이고; m, n, R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0035] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n$ 이고; R^1 이 알킬닐, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬닐, 아릴설파닐알킬닐, 시아노알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, n, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n$ 이고; R^1 이 알콕시카보닐알케닐, 카복시알케닐, 헤테로아릴카보닐알케닐, 헤테로사이클릴카보닐알케닐 및 (NR^aR^b) 카보닐알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, n, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n$ 이고; R^1 이 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, n, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0038] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n$ 이고; R^1 이 알콕시카보닐알킬, 카복시알킬, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, n, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0039] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; L이 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n$ 이고; R^1 이 수소, 할로, 니트로 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; m, n, R^a , R^b , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Z 및 X가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0040] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알킬닐, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬닐, 아릴설파닐알킬닐, 시아노알킬닐, 사이

클로알킬알콕시알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이고, 이때 아틸은 LR^4 로 치환되거나 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^4 가 아틸이고; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; X가 S이며; Z가 C이고; m, n, R^a , R^b , R^5 및 R^6 이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알킬닐, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬닐, 아릴설펜알킬닐, 시아노알킬닐, 사이클로알킬알콕시알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설펜 및 헤테로사이클릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 헤테로사이클릴이 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알킬닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설펜 및 헤테로사이클릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 헤테로사이클릴이 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0043] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알킬닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 가 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^b 가 헤테로아릴카보닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알킬닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 추가의 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 가 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^b 가 헤테로아릴카보닐이며, 이때 헤테로아릴이 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알킬닐, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬닐, 아릴설펜알킬닐, 시아노알킬닐, 사이클로알킬알콕시알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고 1개의 알콕시 그룹으로 임의로 치환된 페닐이며; R^4 가 헤테로아틸이고; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이며; m이 0이고; X가 S이며; Z가 C이고; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬설펜 및 헤테로아릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 헤테로아릴이 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알킬닐, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬닐, 아릴설퍼닐알킬닐, 시아노알킬닐, 사이클로알킬알콕시알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고 1개의 알콕시 그룹으로 임의로 치환된 페닐이며; R^4 가 헤테로아틸이고, 이때 헤테로아틸은 인돌릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아틸은 1개의 알킬 그룹으로 임의로 치환되고 바람직한 헤테로아틸은 1-메틸-1H-인돌-2-일이며; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이고; m이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬설폰 및 헤테로아릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로아틸이 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0047] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알케닐, 아릴알케닐, 헤테로사이클릴알케닐, 하이드록시알케닐, (NR^aR^b) 카보닐알케닐 및 (NR^aR^b) 알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0048] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴알케닐이고, 이때 헤테로사이클이 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클이 카복시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, NR^aR^b 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환되고; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0049] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 카보닐알케닐이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0050] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알케닐이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; m이 0이고; n이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0051] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알케닐, 아릴알케닐, 헤테로사이클릴알케닐, 하이드록시알케닐, (NR^aR^b) 카보

닐알케닐 및 (NR^aR^b) 알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고 1개의 알콕시 그룹으로 임의로 치환된 페닐이며; R^4 가 헤테로아틸이고; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이며; m이 0이고; X가 S이며; Z가 C이고; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 사이클로알킬이 NH_2 로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0052] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴알케닐이고, 이때 헤테로사이클이 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클이 카복시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, NR^aR^b 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고 1개의 알콕시 그룹으로 임의로 치환된 페닐이며; R^4 가 헤테로아틸이고, 이때 헤테로아틸은 인돌릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아틸은 1개의 알킬 그룹으로 임의로 치환되고 바람직한 헤테로아틸은 1-메틸-1H-인돌-2-일이며; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이고; m이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬이 NH_2 로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0053] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알케닐이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고 1개의 알콕시 그룹으로 임의로 치환된 페닐이며; R^4 가 헤테로아틸이고, 이때 헤테로아틸은 인돌릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아틸은 1개의 알킬 그룹으로 임의로 치환되고 바람직한 헤테로아틸은 1-메틸-1H-인돌-2-일이며; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이고; m이 0이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬이 NH_2 로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0054] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아틸이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0055] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아틸은 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0056] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 인돌릴, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아틸은 알콕시, 알킬, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가

S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이며; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이고; m이 0이며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0058] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로겐 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 인돌릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아릴은 1개의 알킬 그룹으로 임의로 치환되고 바람직한 헤테로아릴은 1-메틸-1H-인돌-2-일이며; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이고; m이 0이며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0059] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 인돌릴, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알콕시, 알킬, 할로겐 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 인돌릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아릴은 1개의 알킬 그룹으로 임의로 치환되고 바람직한 헤테로아릴은 1-메틸-1H-인돌-2-일이며; L이 $N(R^5)C(O)(CH_2)_m$ 이고, 이때 질소는 R^3 에 부착되고 카보닐은 R^4 에 부착되며; R^5 가 수소이고; m이 0이며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0060] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^1 이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0061] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알케닐, 아릴알케닐, 헤테로사이클릴알케닐, 하이드록시알케닐, (NR^aR^b) 카보닐알케닐 및 (NR^aR^b) 알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0062] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴알케닐이고, 이때 헤테로사이클이 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클이 카복시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, NR^aR^b 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤즈이소옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환되는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0063] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴알케닐이고, 이때 헤테로사이클이 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클이 카복시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, NR^aR^b 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임

의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환되는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0064] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 카보닐알케닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤즈이소옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환되는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0065] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 카보닐알케닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환되는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0066] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알케닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤즈이소옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환되는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0067] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알케닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 NH_2 로 임의로 치환되는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0068] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알키닐, 아르알키닐, 아릴옥시알키닐, 아릴설파닐알키닐, 시아노알키닐, 헤테로아릴알키닐, 하이드록시알키닐 및 (NR^aR^b) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^2 가 수소이고, R^3 이 헤테로아릴이고, X가 S이고, Z가 C이고, R^a 및 R^b 가 화학식 I에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0069] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알키닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤즈이소옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 헤테로사이클릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0070] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알키닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알

킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐 및 헤테로사이클릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0071] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0072] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤즈이소옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되고; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0073] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 인돌릴, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알키닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0074] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며, R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며; X가 S이고; Z가 C이며; R^a 및 R^b 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0075] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알키닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0076] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 인돌릴, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알키닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; Z가 C이고; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0077] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알키닐, 아릴알키닐, 아릴옥시알키닐, 아릴설퍼닐알키닐, 시아노알키닐, 사이클로알킬알콕시알키닐, 헤테로아릴알키닐, 하이드록시알키닐 및 (NR^aR^b) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 화학식 I에서 정의된 바와 같

은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0078] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알킬닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알킬닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐 및 헤테로사이클릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0079] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알케닐, 아릴알케닐, 헤테로사이클릴알케닐, 하이드록시알케닐, (NR^aR^b) 카보닐알케닐 및 (NR^aR^b) 알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0080] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴알케닐이고, 이때 헤테로사이클이 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클이 카복시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, NR^aR^b 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알킬닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 임의로 NH_2 로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0081] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 카보닐알케닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며, 이때 헤테로사이클릴이 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알킬닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 임의로 NH_2 로 치환된 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0082] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 (NR^aR^b) 알케닐이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이며, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알킬닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 사이클로알킬은 임의로 NH_2 로 치환되는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0083] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아릴이며; Z, X, R^2 및 R^3 이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0084] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아릴이며, 이때 아릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설퍼닐, 알킬설퍼닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 메틸렌디옥시, 4-메틸피페라진-1-일, 페녹시, (3-피페리딘-1-일프로파노일)아미노, 피롤리딘-1-일메틸, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되는 페닐이고; R^2 가 수소이며; R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아릴이며, 이때 아릴은 임의로 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은

염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_m N(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0085]

또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아릴이며, 이때 아릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬설폰, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 메틸렌디옥시, 4-메틸피페라진-1-일, 페녹시, (3-피페리딘-1-일프로파노일)아미노, 피롤리딘-1-일메틸, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되는 페닐이고; R^2 가 수소이며; R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 NH_2 로 치환된 페닐이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0086]

또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아릴이며, 이때 아릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬설폰, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 메틸렌디옥시, 4-메틸피페라진-1-일, 페녹시, (3-피페리딘-1-일프로파노일)아미노, 피롤리딘-1-일메틸, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되는 페닐이고; R^2 가 수소이며; R^3 이 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0087]

또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아릴이며, 이때 아릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬설폰, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 메틸렌디옥시, 4-메틸피페라진-1-일, 페녹시, (3-피페리딘-1-일프로파노일)아미노, 피롤리딘-1-일메틸, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되는 페닐이고; R^2 가 수소이며; R^3 이 헤테로사이클릴이고, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0088]

또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z, X, R^a , R^b , R^2 및 R^3 이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0089]

또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^2 가 수소이며; R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아릴이며, 이때 아릴은 임의로 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_m N(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적

으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0090] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^2 가 수소이며; R^3 이 아릴이고, 이때 아릴은 NH_2 로 치환된 페닐이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0091] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^2 가 수소이며; R^3 이 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 알킬닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0092] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^2 가 수소이며; R^3 이 헤테로사이클릴이고, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 알킬닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0093] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X, R^2 및 R^3 이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0094] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 옥소, 페닐, 피리미디닐, 피리디닐 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아릴이며, 이때 아릴은 임의로 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0095] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 옥소, 페닐, 피리미디닐, 피리디닐 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 NH_2 로 치환된 페닐이고; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으

로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0096] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 옥소, 페닐, 피리미디닐, 피리디닐 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로아릴은 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 알킬닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0097] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 옥소, 페닐, 피리미디닐, 피리디닐 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이고, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 알킬닐, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0098] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시 및 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 인돌릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아릴은 임의로 1개의 알킬 그룹으로 치환되고 바람직한 헤테로아릴은 1-메틸-1H-인돌-2-일이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0099] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아릴은 임의로 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로겐 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되고; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 인돌릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아릴은 임의로 1개의 알킬 그룹으로 치환되고 바람직한 헤테로아릴은 1-메틸-1H-인돌-2-일이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 S이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0100] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택

되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 임의로 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 0이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0101] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아틸이며, 이때 아틸은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 알킬설폰, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 메틸렌디옥시, 4-메틸피페라진-1-일, 페녹시, (3-피페리딘-1-일프로파노일)아미노, 피롤리딘-1-일메틸, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되는 페닐이고; R^2 가 수소이며; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 임의로 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 0이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0102] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아릴은 임의로 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되고; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 임의로 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 0인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0103] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 알킬닐, 아릴알킬닐, 아릴옥시알킬닐, 아릴설폰알킬닐, 시아노알킬닐, 사이클로알킬알콕시알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 하이드록시알킬닐 및 (NR^aR^b) 알킬닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 아틸이며, 이때 아틸은 임의로 알킬, 알킬카보닐, 시아노, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 바람직한 그룹은 염소, 불소, 메틸 및 트리플루오로메틸이며; L이 $(CH_2)_mN(R^5)C(O)N(R^6)(CH_2)_n$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; n이 0이며; Z가 C이고; X가 0이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 헤테로사이클릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴이 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0104] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬닐, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 옥소, 페닐, 피리미디닐, 피리디닐 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 헤테로사이클릴이고, 이때 헤테로사이클릴은 디하이드로인돌릴 및 디하이드로이소인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 헤테로사이클릴이 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 알킬, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; Z가 C이고; X가 O이며; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0105] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; Z가 C이며; X가 S이고; R^1 이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0106] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아틸이며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; Z가 C이며; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0107] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 아틸이며, 이때 아틸은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 알킬설폰, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 메틸렌디옥시, 4-메틸피페라진-1-일, 페녹시, (3-피페리딘-1-일프로파노일)아미노, 피롤리딘-1-일메틸, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되는 페닐이고; R^2 가 수소이며; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; Z가 C이며; X가 S이고; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0108] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시, 시아노, (NR^aR^b) 알케닐 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; Z가 C이며; X가 S이고; R^a 및 R^b 가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0109] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, 알콕시카보닐, 카복시, 시아노, (NR^aR^b) 알케닐 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; Z가 C이며; X가 S이고; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 헤테로아틸알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0110] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^2 가 수소이고; R^3 이 아틸이며, 이때 아틸은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아틸이며, 이때 헤테로아틸은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m이 0이고; Z가 C이며; X가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0111] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 헤테로사이클릴카보닐 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이때 헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로사이클릴은 임의로 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 옥소, 페닐, 피리미디닐, 피리디닐 및 (NR^aR^b) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L 이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m 이 0이고; Z 가 C이며; X 가 S이고; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0112] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 헤테로아릴카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L 이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m 이 0이고; Z 가 C이며; X 가 S인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0113] 또 다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 헤테로아릴이고, 이때 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며 헤테로아릴은 임의로 알콕시, 알킬, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, NR^aR^b 및 (NR^aR^b) 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환되고; R^2 가 수소이고; R^3 이 아릴이며, 이때 아릴은 알콕시 및 LR^4 로 치환된 페닐이고; R^4 가 헤테로아릴이며, 이때 헤테로아릴은 임의로 하나의 알킬 그룹으로 치환된 인돌릴이고 바람직한 알킬 그룹은 메틸이며; L 이 $NR^5C(O)(CH_2)_m$ 이고; R^5 및 R^6 이 수소이며; m 이 0이고; Z 가 C이며; X 가 S이고; R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰닐 및 (NR^cR^d) 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0114] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0115] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하여 이러한 치료가 필요한 환자에게서 하나 이상의 단백질 카나아제를 억제하는 방법을 제공한다. 바람직하게는 단백질 키나제가 KDR, Ckit, CSF-1R, PDGFR β , PDGFR α , Flt-1, Flt-3, Flt-4, Tie-2, Lck, Src, Fyn, Lyn, Blk, Hck, Fgr, Cot 및 Yes로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 단백질 키나제가 KDR 및 Lck로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0116] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하여 환자에게 있어서 안구 질환, 심혈관 질환, 암, 크로우-푸카제(Crow-Fukase)(POEMS) 증후군, 당뇨병, 겸상 세포 빈혈, 만성 염증, 전신성 낭창, 사구체신염, 활액막염, 염증성 장 질환, 크론 병(Crohn's disease), 류마티스 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 이식 거부, 라임 병, 폐혈증, 폰 히펠 린다우병(von Hippel Lindau disease), 유천포창, 건선, 파젯 병(Paget's disease), 다낭성 신장병, 섬유증, 유육종증, 경화증, 갑상선염, 과점도 증후군, 오슬러-베버-렌두병(Osler-Weber-Rendu disease), 만성 폐색성 폐병, 화상에 따른 천식 또는 부종, 외상, 방사선, 종증, 저산소증, 허혈, 난소 과민자극 증후군, 자간전증, 기능성 자궁출혈, 자궁내막증, 또는 단순포진, 대상포진, 사람 면역결핍 바이러스, 파라콕시바이러스, 원생동물에 의한 감염 및 독소플라스마증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

- [0117] 본원에 언급되는 모든 공개문헌, 특허공보 및 특허원은 참조로 인용된다.
- [0118] 이후, 본 특허원에 사용된 바와 같이 용어의 의미를 설명한다.
- [0119] 본원에 사용된 바와 같이 단수형 "하나의"는 문맥상 명백하게 지적하지 않는 한 복수형을 포함한다.
- [0120] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는, 탄소수 2 내지 10의 직쇄 또는 측쇄를 의미한다.
- [0121] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0122] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알콕시알킬"은 하나 이상의 알콕시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0123] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알콕시카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 알콕시 그룹을 의미한다.
- [0124] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알콕시카보닐알케닐"은 하나 이상의 알콕시카보닐 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0125] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알콕시카보닐알킬"은 하나 이상의 알콕시카보닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0126] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알콕시카보닐알키닐"은 하나 이상의 알콕시카보닐 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0127] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알킬"은 1 내지 10의 탄소수를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소로부터 유도되는 그룹을 의미한다. 본 발명의 바람직한 알킬 그룹은 1 내지 4의 탄소수를 함유한다.
- [0128] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알킬카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0129] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알킬설페닐"은 황 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0130] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알킬설페닐알킬"은 하나 이상의 알킬 설페닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0131] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알킬설포닐"은 설포닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0132] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는, 탄소수가 2 내지 10인 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 의미한다. 본 발명의 바람직한 알키닐 그룹은 2 내지 6의 탄소수를 함유한다.
- [0133] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴"은 페닐 그룹, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 융합된 환 시스템을 의미하며, 이때 하나 이상의 융합된 환은 페닐 그룹이다. 바이사이클릭 융합된 환 시스템은, 예를 들면 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹 또는 본원에 정의된 바와 같은 또 다른 페닐 그룹에 융합된 페닐 그룹이다. 트리사이클릭 융합된 환 시스템은, 예를 들면 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹 또는 본원에 정의된 바와 같은 또 다른 페닐 그룹에 융합된 바이사이클릭 융합 환 시스템이다. 아릴 그룹의 대표적인 예는 이에 한정되지 않지만, 안트라세닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다. 본 발명의 아릴 그룹은 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설페닐, 알킬설포닐, 알키닐, 2급 아릴 그룹, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시, 카복시, 카보시알케닐, 카복시알킬, 시아노, 포르밀, 포르밀알케닐, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴카보닐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 메틸렌디옥시, 니트로, NR^aR^b , (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카보닐 및 옥소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있고; 이때 2급 아릴 그룹은 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬 및 아릴옥시의 아릴 부분이, 헤테로아릴은 헤테로아릴알킬의 헤테로아릴 부분이 및 헤테로사이클릴은 헤테로사이클릴알킬의 헤테로사이클릴 부분이 임의로 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 니트로 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2

개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있으며, 여기서 헤테로사이클릴은 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있다.

- [0134] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴알케닐"은 하나 이상의 아릴 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0135] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 아릴알킬 그룹을 의미한다.
- [0136] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴알콕시카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 아릴알콕시 그룹을 의미한다.
- [0137] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴알콕시카보닐알킬"은 하나 이상의 아릴알콕시카보닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0138] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0139] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴알키닐"은 하나 이상의 아릴 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0140] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 아릴 그룹을 의미한다.
- [0141] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴옥시"는 산소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 아릴 그룹을 의미한다.
- [0142] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴옥시알킬"은 하나 이상의 아릴옥시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0143] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴옥시알키닐"은 하나 이상의 아릴옥시 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0144] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴설패닐"은 황 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 아릴 그룹을 의미한다.
- [0145] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴설패닐알킬"은 하나 이상의 아릴설패닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0146] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴설패닐알키닐"은 하나 이상의 아릴설패닐 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0147] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴설펜닐"은 설펜닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 아릴 그룹을 의미한다.
- [0148] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴설펜닐옥시"는 산소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 아릴설펜닐 그룹을 의미한다.
- [0149] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴설펜닐옥시알케닐"은 하나 이상의 아릴설펜닐옥시 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0150] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "카보닐"은 $-C(=O)-$ 를 의미한다.
- [0151] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "카복시"는 $-CO_2H$ 를 의미한다.
- [0152] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "카복시알케닐"은 하나 이상의 카복시 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0153] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "카복시알킬"은 하나 이상의 카복시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0154] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "카복시알케닐"은 하나 이상의 카복시 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0155] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "카복시알키닐"은 하나 이상의 카복시 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0156] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 의미한다.
- [0157] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "시아노알키닐"은 하나 이상의 시아노 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0158] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "사이클로알케닐"은 탄소수가 3 내지 10이고 1 내지 3개의 환을 갖는 비방향족 사이클릭 또는 바이사이클릭 환 시스템을 의미하며, 이때 각각의 5원환은 하나의 이중결합을 갖고, 각각의 6원환은 1개 또는 2개의 이중결합을 갖고, 각각의 7원환 및 8원환은 1 내지 3개의 이중결합을 갖고, 각각의 9원환

내지 10원환은 1 내지 4개의 이중결합을 갖는다. 사이클로알케닐의 대표적인 예는 이에 한정되지 않지만, 사이클로헥세닐, 옥타하이드로나프탈레닐 및 노르보르닐레닐을 포함한다.

- [0159] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "사이클로알킬"은 탄소수가 3 내지 12인 포화 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 탄화수소 환 시스템을 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 대표적인 예는 이에 한정되지 않지만, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비사이클로[3.1.1]헵틸 및 아다만틸을 포함한다. 본 발명의 사이클로알킬 그룹은 임의로 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, NR^aR^b 및 스피로헤테로 사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있다. 본 발명의 바람직한 사이클로알킬 그룹은 사이클로헥실이다.
- [0160] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "사이클로알킬알콕시"는 하나 이상의 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알콕시 그룹을 의미한다.
- [0161] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "사이클로알킬알콕시알킬"은 하나 이상의 사이클로알킬알콕시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0162] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "사이클로알킬알케닐"은 하나 이상의 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0163] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "사이클로알킬알킬"은 하나 이상의 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0164] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "포르밀"은 $-CHO$ 를 의미한다.
- [0165] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "포르밀알케닐"은 하나 이상의 포르밀 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0166] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "포르밀알킬"은 하나 이상의 포르밀 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0167] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0168] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 할로알킬 그룹을 의미한다.
- [0169] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 할로겐 원자에 의해 치환된 알킬 그룹을 의미한다. 본 발명의 바람직한 할로알킬 그룹은 트리플루오로메틸이다.
- [0170] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로알킬렌"은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 측쇄로부터 유도되는 원자수 2 내지 8의 2가 그룹 그룹을 의미하며, 이때 잔류 원소는 탄소이다. 본 발명의 헤테로알킬렌 그룹은 쇠에서 탄소 원자 또는 헤테로 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된다.
- [0171] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴"은 방향족 5원환 또는 6원환을 의미하며, 이때 하나 이상의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 잔류 원소는 탄소이다. 5원환은 2개의 이중결합을 갖고, 6원환은 3개의 이중결합을 갖는다. 헤테로아릴 그룹은 환에서 치환될 수 있는 탄소 또는 질소 원자를 통해 모분자 성분에 연결된다. 또한, 용어 "헤테로아릴"은 바이사이클릭 시스템을 포함하며, 이때 헤테로아릴 환은 페닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 헤테로사이클릴 그룹 또는 추가의 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹에 융합되고; 트리사이클릭 시스템을 포함하며, 이때 바이사이클릭 시스템은 페닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같이, 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 그룹 또는 추가의 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹에 융합된다. 헤테로아릴 그룹의 대표적인 예는 이에 한정되지 않지만, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소옥사졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 티에노피리디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴 및 트리아지닐을 포함한다. 본 발명의 바람직한 헤테로아릴 그룹은 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴 및 티에닐이다. 본 발명의 헤테로아릴 그룹은 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬닐, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 시아노, 포르밀, 할로, 할로

알콕시, 할로알킬, 2급 헤테로아릴 그룹, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, NR^aR^b , (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 카보닐 및 옥소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있고; 이때, 아릴은 아릴알케닐, 아릴알콕시 및 아릴알킬의 아릴 부분이, 2급 헤테로아릴 그룹은 헤테로아릴알킬의 헤테로아릴 부분이, 헤테로사이클릴은 헤테로사이클릴알킬의 헤테로사이클릴 부분이 임의로 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있다.

[0172] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴알케닐"은 하나 이상의 헤테로아릴 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.

[0173] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴알킬"은 하나 이상의 헤테로아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.

[0174] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴알킬닐"은 하나 이상의 헤테로아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.

[0175] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 헤테로아릴 그룹을 의미한다.

[0176] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴카보닐알케닐"은 하나 이상의 헤테로아릴카보닐 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.

[0177] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴카보닐알킬"은 하나 이상의 헤테로아릴카보닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.

[0178] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴설포닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 헤테로아릴 그룹을 의미한다.

[0179] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴"은 비방향족 4원환, 5원환, 6원환, 7원환 또는 8원환의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 의미하며, 이때 하나 이상의 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 4원환 및 5원환은 0 또는 1개의 이중결합을 갖고, 6원환 및 7원환은 0, 1개 또는 2개의 이중결합을 갖는다. 본 발명의 헤테로사이클릴 그룹은 환에서 치환될 수 있는 탄소 또는 질소 원자를 통해 모분자 그룹에 연결된다. 또한, 용어 "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클릴 환이 페닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹 또는 추가의 모노사이클릭 헤테로사이클릴 그룹에 융합된 시스템을 포함하고; 바이사이클릭 시스템이 페닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹 또는 추가의 모노사이클릭 헤테로사이클릴 그룹에 융합된 트리사이클릭 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릴의 대표적인 예는 이에 한정되지 않지만, 아제티딘, 벤조디옥솔릴, 벤조디아졸릴, 디아제파닐, 디하이드로인돌릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페리디닐 및 티오모르폴리닐을 포함한다. 본 발명의 바람직한 헤테로사이클릴 그룹은 벤조디옥솔릴, 디아제피닐, 이미다졸리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로피라닐이다. 본 발명의 헤테로사이클릴 그룹은 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설파닐, 알킬설포닐, 알킬닐, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포르밀, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴카보닐, 2급 헤테로사이클릴 그룹, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, NR^aR^b , (NR^aR^b) 알킬, (NR^aR^b) 알킬카보닐, (NR^aR^b) 카보닐, (NR^aR^b) 카보닐알킬, (NR^aR^b) 설포닐, 옥소 및 스피로헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있고; 이때, 아릴 그룹은 아릴알케닐, 아릴알콕시 및 아릴알킬의 아릴 부분이, 헤테로아릴 그룹은 헤테로아릴알킬 및 헤테로아릴카보닐의 헤테로아릴 부분이, 2급 헤테로사이클릴 그룹은 헤테로사이클릴알킬의 헤테로사이클릴 부분이 임의로 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있다.

[0180] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴알케닐"은 하나 이상의 헤테로사이클릴 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.

- [0181] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴알킬" 하나 이상의 헤테로사이클릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0182] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 헤테로사이클릴알킬 그룹을 의미한다.
- [0183] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴알킬닐"은 하나 이상의 헤테로사이클릴 그룹으로 치환된 알킬닐 그룹을 의미한다.
- [0184] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 헤테로사이클릴 그룹을 의미한다.
- [0185] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴카보닐알케닐"은 하나 이상의 헤테로사이클릴카보닐 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0186] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴카보닐알킬"은 하나 이상의 헤테로사이클릴카보닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0187] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "하이드록시"는 -OH를 의미한다.
- [0188] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "하이드록시알케닐"은 하나 이상의 하이드록시 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0189] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "하이드록시알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 하이드록시알킬 그룹을 의미한다.
- [0190] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "하이드록시알콕시알킬"은 하나 이상의 하이드록시알콕시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0191] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0192] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "하이드록시알킬닐"은 하나 이상의 하이드록시 그룹으로 치환된 알킬닐 그룹을 의미한다.
- [0193] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "메틸렌디옥시"는 $-OCH_2O-$ 그룹을 의미하며, 이때 메틸렌디옥시의 산소 원자는 2개의 인접한 탄소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된다.
- [0194] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "니트로" $-NO_2$ -를 의미한다.
- [0195] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "니트로알케닐"은 하나 이상의 니트로 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0196] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "니트로알킬"은 하나 이상의 니트로 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0197] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "니트로알킬닐"은 하나 이상의 니트로 그룹으로 치환된 알킬닐 그룹을 의미한다.
- [0198] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " NR^aR^b "는 질소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 2개의 그룹 R^a 및 R^b 를 의미한다. R^a 및 R^b 는 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰알킬, 알킬설폰닐, 아릴, 아릴알콕시카보닐, 아릴알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐, 아릴설폰닐, 카복시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 포르밀알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴설폰닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴설폰닐, 하이드록시알콕시알킬, 하이드록시알킬, (NR^cR^d) 알킬, (NR^cR^d) 알킬카보닐, (NR^cR^d) 카보닐 및 (NR^cR^d) 카보닐알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 이때 아릴은 아릴알콕시카보닐, 아릴알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐 및 아릴설폰닐의 아릴 부분이, 사이클로알킬 그룹은 사이클로알킬알킬의 사이클로알킬 부분이, 헤테로아릴 그룹은 헤테로아릴알킬 및 헤테로아릴카보닐의 헤테로아릴 부분이, 헤테로사이클릴 그룹은 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴카보닐의 헤테로사이클릴 부분이 임의로 알케닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬카보닐, 아릴, 아릴알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 니트로, NR^cR^d , (NR^cR^d) 알킬, (NR^cR^d) 알킬카보닐, (NR^cR^d) 카보닐, (NR^cR^d) 카보닐알킬, 옥소

및 스피로헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있고, 아릴 및 아릴알킬의 아릴 부분은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 니트로 및 옥소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있다.

- [0199] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 알케닐"은 하나 이상의 NR^aR^b 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0200] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 알킬"은 하나 이상의 NR^aR^b 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0201] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 알킬카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 (NR^aR^b) 알킬 그룹을 의미한다.
- [0202] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 알키닐"은 하나 이상의 NR^aR^b 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0203] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 NR^aR^b 그룹을 의미한다.
- [0204] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 카보닐알케닐"은 하나 이상의 (NR^aR^b) 카보닐 그룹으로 치환된 알케닐 그룹을 의미한다.
- [0205] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 카보닐알킬"은 하나 이상의 (NR^aR^b) 카보닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0206] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^aR^b) 카보닐알키닐"은 하나 이상의 (NR^aR^b) 카보닐 그룹으로 치환된 알키닐 그룹을 의미한다.
- [0207] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " NR^cR^d "는 질소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 2개의 그룹 R^c 및 R^d 를 의미한다. R^c 및 R^d 는 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 카복시알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알콕시알킬, 하이드록시알킬 및 (NR^eR^f) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 이때 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 임의로 알케닐, 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 추가로 치환될 수 있다.
- [0208] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^cR^d) 알킬"은 하나 이상의 NR^cR^d 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0209] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^cR^d) 알킬카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 (NR^cR^d) 알킬 그룹을 의미한다.
- [0210] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^cR^d) 카보닐"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 성분에 부착된 NR^cR^d 그룹을 의미한다.
- [0211] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^cR^d) 카보닐알킬"은 하나 이상의 (NR^cR^d) 카보닐 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0212] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " NR^eR^f "는 질소 원자를 통해 모분자 성분에 부착된 2개의 그룹 R^e 및 R^f 를 의미한다. R^e 및 R^f 는 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0213] 본원에 사용된 바와 같이 용어 " (NR^eR^f) 알킬"은 하나 이상의 NR^eR^f 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0214] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "옥소"는 (=O)를 의미한다.
- [0215] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "스피로헤테로사이클릴"은 헤테로알킬렌 디라디칼을 의미하며, 이의 각각의 말단은 모분자 성분의 탄소 원자에 부착된다. 스피로헤테로사이클릴 그룹의 예는 이에 한정되지 않지만, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 테트라하이드로푸라닐 및 피롤리디닐을 포함한다. 본 발명의 스피로헤테로사이클릴 그룹은 임의로

알콕시, 알킬 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0216] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "설폰닐"은 $-SO_2-$ 를 의미한다.

[0217] 본 발명의 화합물은 치료학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "치료학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 염 형태 또는 쯔비터이온 형태를 나타내며, 이때 염은 수용성 또는 유용성 또는 오일 분산성일 수 있고, 독성, 과민반응 및 알레르기 반응이 없이 질병 치료에 적합하며; 반응성 효과/위험에 상응하고, 의도하는 용도에 대해 효과적이다. 상기 염은 화합물의 최종적인 분리 및 정제 도중에 또는 NR^aR^b 또는 NR^cR^d 그룹이 적합한 산과 반응함으로써 개별적으로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설포에이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설포에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피설포에이트, 3-페닐프로프리오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 수크리네이트, 사르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카르보네이트, 파라-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한 본 발명의 화합물에서 NR^aR^b 및 NR^cR^d 그룹은 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 염화물, 브롬화물 및 요오드화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설포에이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 염화물, 브롬화물 및 요오드화물; 및 벤질 및 펜에틸 브롬화물에 의해 4급화될 수 있다. 치료학적으로 허용되는 부가염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산의 예는 무기산, 예를 들면 염산, 하이드로브롬산, 황산 및 인산 및 유기산, 예를 들면 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산을 포함한다.

[0218] 염기성 부가염은 카복시 그룹을 적합한 염과, 예를 들면 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 또는 암모니아 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시킴으로서 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제하는 동안에 제조될 수 있다. 약제학적으로 적합한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄뿐만 아니라 비독성 4급 아민 양이온, 예를 들면, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질펜에틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질에틸린디아민을 포함한다. 염기성 부가염의 형성에 유용한 기타의 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0219] 또한, 본 발명의 화합물은 치료학적으로 허용되는 프로드럭으로서 존재할 수 있다. 용어 "치료학적으로 허용되는 프로드럭"은 독성, 과민반응 및 알레르기 반응없이 환자의 조직에 접촉하여 사용되기에 적합하고 합리적인 이득/위험에 상응하여, 의도하는 용도에 대해 효과적인 프로드럭 또는 쯔비터 이온을 의미한다. 용어 "프로드럭"은 생체 내에서, 예를 들면 혈액 내에서의 가수분해에 의해 본 발명의 화학식 I의 화합물로 신속하게 전환되는 화합물을 의미한다.

[0220] 비대칭 중심이 본 발명의 화합물에 존재한다. 상기 중심은 키랄 탄소 원자 둘레의 치환체의 배치에 따라 기호 "R" 또는 "S"에 의해 표시된다. 본 발명은 모든 입체화학 이성질체의 형태 또는 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 이들은 하나 이상의 단백질 키나제를 억제하는 성능을 갖는다. 화합물의 개별적인 광학 이성질체는 키랄 중심을 함유하는 시판중인 출발 물질로부터 합성에 의해 또는 거울상 이성질체 생성물의 혼합물을 제조한 다음 부분입체 이성질체의 혼합물로의 전환과 같은 분리 후에 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서 거울상 이성질체의 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술 또는 직접 분리에 의해 제조될 수 있다. 구체적인 입체화학의 출발 화합물은 시판중이거나 당해 분야에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있거나 분해될 수 있다.

[0221] 본 발명의 화합물에 탄소-탄소 이중결합이 존재하기 때문에, 본 발명은 탄소-탄소 이중결합 둘레에서 치환체의 배열에 기인하는 다양한 기하학적 이성질체 및 이의 혼합물을 고려한다. 본 발명은 하나 이상의 단백질 키나제를 억제하는 성능을 갖는, 두 개의 이성질체 형태 또는 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 치환체는 E 또는 Z 배열에서와 같이 표시되며, 이때 용어 "E"는 탄소-탄소 이중결합의 반대측 상에서의 고급 치환체를 나타내고, 용어 "Z"는 탄소-탄소 이중결합의 동일측 상에서의 고급 치환체를 나타낸다.

[0222] 용어 "투여" 및 "에 투여"는 본 발명의 화합물을 치료가 필요한 환자에게 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

- [0223] 치료받는 환자는 임의의 동물일 수 있고, 바람직하게는 가축 또는 축산 동물과 같은 포유동물이다. 더욱 바람직하게는 환자가 사람이다.
- [0224] 치료에 사용하기 위해서 치료학적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 치료학적으로 허용되는 이의 염을 미가공 화합물질로서 투여할 수 있다면, 약제학적 조성물로서 활성 성분을 제공할 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 약제학적 조성물을 제공하며, 조성물은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 화학식 I의 화합물 및 치료학적으로 허용되는 이의 염은 상기 기술된 바와 같다. 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)은 제형의 기타 성분들과 사용성이 있고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미로 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 또 다른 양태에 따라 화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합함으로써 약제학적 제형을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0225] 약제학적 제형은 단위 투여 당 미리 설정된 양의 활성성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는 예를 들면 치료되는 질환, 질환의 중증도, 투여시간, 투여 경로, 사용되는 화합물의 배설율, 치료기간 및 환자의 연령, 성, 몸무게 및 상태에 따라 화학식 I의 화합물을 0.5mg 내지 1g, 바람직하게는 1mg 내지 700mg, 더욱 바람직하게는 5mg 내지 100mg 함유할 수 있거나, 약제학적 제형은 단위 투여 당 미리 설정된 양의 활성성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제조될 수 있다. 바람직한 단위 투여 제형은 위에서 언급된 바와 같이 하루 투여량 또는 준-투여량, 이의 적합한 분획량을 함유하는 제형이다. 또한, 상기 약제학적 제형은 당해 약학 기술 분야에 익히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0226] 약제학적 제형은 임의의 적합한 경로, 예를 들면 경구(협측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소(협측, 설하 또는 경피를 통해서), 질, 또는 비경구적(피하주사, 근육내, 정맥내, 피부내 포함) 경로에 의해 투여하기에 적합할 수 있다. 상기 제형은 약학 기술 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들면 활성성분을 담체(들) 또는 부형제(들)과 배합함으로써 제조될 수 있다.
- [0227] 경구 투여용으로 적합한 약제학적 제형은 캡슐 또는 정제와 같이 분리된 단위; 분말 또는 과립; 수용액 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 식용가능한 포말 또는 휘프(whip); 또는 수중유 액체 유액 또는 유중수 유액으로서 제조될 수 있다.
- [0228] 예를 들면, 정제 또는 캡슐의 형태에서 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 비독성의 약제학적으로 허용되는 경구의 불활성 담체, 예를 들면 에탄올, 글리세롤 및 물 등과 배합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 예를 들면 전분 또는 만니톨과 같은 식용 가능한 탄수화물과 같은, 유사하게 분쇄된 약제학적 담체와 혼합함으로써 제조된다. 또한, 방향제, 방부제, 분산제 및 색소제도 존재할 수 있다.
- [0229] 캡슐은 위에서 언급한 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고, 성형 젤라틴 캡슐에 충전시켜 제조된다. 콜로이드성 실리카, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 활주제 및 윤활제는 충전 공정에 앞서 분말 혼합물에 가할 수 있다. 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨과 같은 붕해제 또는 가용화제를 가하여 캡슐이 소화될 때 약물의 유용성을 개선시킬 수 있다.
- [0230] 또한, 의도하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 색소제를 혼합물에 도입할 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 글루코즈 또는 베타-락토스와 같은 천연 설탕, 옥수수 감미제, 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨과 같은 천연 및 합성 검, 카복시메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜 및 와스테스 등을 포함한다. 이러한 투여 형태에 사용되는 윤활제는 올레산나트륨 및 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 이에 제한되지 않고 전분, 메틸 셀룰로즈, 아가, 베토나이트 및 크산탄 검 등을 포함한다. 정제는 예를 들면 분말 혼합물을 제조하고, 과립화 또는 슬러그화, 윤활제와 붕해제 첨가 및 정제로 압착함으로써 형성된다. 분말 혼합물은 화합물을 제조하고, 위에서 기술한 바와 같은 희석제 또는 염기, 임의로 카복시메틸셀룰로즈와 같은 결합제, 알리기네이트, 겔화제, 또는 폴리비닐 피롤리돈, 파라핀과 같은 용해 지연제, 4급 염과 같은 흡수 촉진제 및/또는 베토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 흡착제와 함께 적합하게 분쇄하여 제조된다. 분말 혼합물은 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 무킬라게 또는 셀룰로즈 물질 또는 중합성 물질의 용액과 같은 결합제로 습윤시키고 스크린을 통해 압축함으로써 과립화될 수 있다. 또 다른 과립화 방법으로서 분말 혼합물을 정제 기기를 통해 통과시키고 결과물을 불완전하게 슬러그로 형성시켜 과립으로 분쇄할 수 있다. 과립이 정제 주형 다이에 정착하는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아르산 염, 탈크 또는 광물성 기름을 가함으로써 윤활하게 만들 수 있다. 이어서 윤활된 혼합물을 정제로 압착한다. 또한 본 발명의 화합물은 불활성 자유 유동 담체와 함께 배합되어 과립 단계 또는 슬러그화 단계 없이 직접 정제로 압착시킬 수 있다. 셀락의 밀봉 피복, 설탕 또는 중합체 물질의 피복 및 왁스의 광택 피복으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호 피복이 제공될 수 있다. 이러한 피복에

염료를 가하여 상이한 단위 투여량을 구별할 수 있다.

- [0231] 용액, 시럽 및 엘릭시어와 같은 경구 액체는 제공되는 양이 미리 설정된 양의 화합물을 함유하도록 단위 투여 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 화합물을 적합하게 감미된 수용액에 화합물을 용해시킴으로써 제조되는 반면, 엘릭시어는 비독성 부형제를 사용하여 제조된다. 예로서 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르와 같은 용해제 및 유화제, 방부제, 페퍼민트유 또는 천연 감미제와 같은 향미제, 또는 사카린 또는 기타의 인공 감미제 등도 첨가할 수 있다.
- [0232] 적합한 경우, 경구 투여용 단위 투여 제형은 마이크로 캡슐화될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 방출을 지연시키거나 유지시키기 위해, 예를 들면 중합체 또는 왁스 중에 입자 물질을 피복 또는 함침시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0233] 또한, 화학식 I의 화합물 및 치료학적으로 허용되는 이의 염은 예를 들면 소형 유니라멜라 소포, 대형 유니라멜라 소포 및 멀티라멜라 소포와 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.
- [0234] 또한, 화학식 I의 화합물 및 치료학적으로 허용되는 이의 염은 본 발명의 화합물 분자가 결합할 수 있는 개별적인 담체로서 모노클론성 항체의 사용에 의해 전달될 수 있다. 또한 화합물은 목적하는 약물 담체로서 가용성 중합체와 결합할 수 있다. 이러한 중합체는 팔리톨릴 잔기로 치환된 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 폴리에틸렌옥사이드폴리리신을 포함할 수 있다. 또한 화합물은 예를 들면 폴리락트산, 폴랩실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리스야노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교성 또는 양극성 블록 공중합체와 같은 약물의 방출을 조절하기에 유용한 생 분해성 중합체 부류와 결합될 수 있다.
- [0235] 경피 투여에 적합한 약제학적 제형은 연장된 시간동안 수용자의 표피와 긴밀하게 접촉하여 잔류하기 위해 의도된 분리 패취로서 제조될 수 있다. 예를 들면, 활성 성분은 문헌[Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 일반적으로 기술된 바와 같이 이온 삼투요법에 의해 패취로부터 전달될 수 있다.
- [0236] 국소 투여에 적합한 약제학적 제형은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 파우더, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 형성될 수 있다.
- [0237] 눈 또는 기타의 외부 조직, 예를 들면 구강 및 피부를 치료하기 위해서, 제형은 바람직하게 국소 연고 또는 크림으로서 도포될 수 있다. 제형이 연고인 경우, 활성 성분은 파라핀 또는 물-혼합성 연고 기재와 함께 사용될 수 있다. 또한, 활성 성분은 수중유 크림 기재 또는 유중수 기재와 함께 크림으로 형성될 수 있다.
- [0238] 눈에 대한 국부 투여에 적합한 약제학적 제형은 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매 속에 용해되거나 현탁된 점안제를 포함한다.
- [0239] 구강 국소 투여하기에 적합한 약제학적 제형은 로젠지, 파스틸레 및 구강 세척제를 포함한다.
- [0240] 직장 투여에 적합한 약제학적 제형은 좌약 또는 관장제로서 제조될 수 있다.
- [0241] 담체가 고체인 비강 투여에 적합한 약제학적 제형은 입자 크기가 예를 들면 20 내지 500마이크론인 분말을 포함하며 코에 가까이 유지하여 분말의 저장용기로부터 코의 경로를 통해 신속한 흡입에 의해 코로 흡입하는 방식으로 투여된다. 담체가 액체인 적합한 제형은 코의 스프레이 또는 점적제로서 투여하기 위해 활성 성분의 수용액 또는 유용액을 포함한다.
- [0242] 흡입에 의한 투여에 적합한 약제학적 제형은 미세 입자 더스트 또는 미스트를 포함하고, 다양한 형태의 측정된 투여량, 가압된 에어로졸, 분무제 또는 취입제에 의해 생성될 수 있다.
- [0243] 질 투여에 적합한 약제학적 제형은 질좌약, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말 또는 스프레이 제형으로서 제조될 수 있다.
- [0244] 비경구 투여에 적합한 약제학적 제형은 수성 및 비수성 멸균 주사용액을 포함하며, 이 용액은 산화방지제, 완충액, 세균 발육 억제제 및 의도되는 수용자의 혈액과 등장성인 제형으로 변화하는 수트를 함유할 수 있고; 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함하며, 이 현탁액은 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있다. 제형은 단위 투여 또는 다중 투여 저장용기로, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 바이알로 제조될 수 있고, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들면 사용하기 직전에 분사를 위한 물을 가하는 것만을 필요로 하는 동결 건조된(동결 건조된) 상태에서 저장될 수 있다. 즉석 분사용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

- [0245] 위에서 구체적으로 언급된 성분들 이외에, 제형은 문제가 되는 제형의 형태를 고려하여 당해 분야에 통상적인 기타의 제제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어 하며, 예를 들면 경구 투여를 위해 적합한 제형은 향미제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0246] 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물은, 예를 들면 동물의 나이 및 무게, 치료를 필요로 하는 정확한 상태 및 이의 중증도, 제형의 특성 및 투여경로를 포함하는 요인들의 수에 의존할 수 있고, 수행 의사 또는 수의사의 재량에 따라 상이할 수 있다. 그러나 단백질 키나제가 매개된 질환을 치료하기 위한 유효한 양의 화학식 I의 화합물은 일반적으로 수용자의 체중당 하루에 0.1 내지 100mg/kg의 범위일 수 있고, 보다 유용하게는 체중당 하루에 1 내지 10mg/kg이다.
- [0247] 본 발명의 화합물 및 치료학적으로 허용되는 이의 염은 본원에서 언급된 질환을 치료하기 위해 단독으로 또는 기타의 치료학적 제제와의 배합물로 사용될 수 있다. 예를 들면 항암 치료에서 기타의 화학치료제, 호르몬제 또는 항체 제제와의 병용을 고려되고, 외과 치료 및 방사선 치료와의 병용도 고려한다. 따라서 본 발명에 따른 병용 치료는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염의 투여 및 하나 이상의 기타의 암치료 방법을 포함한다. 바람직하게는 본 발명에 따른 병용 치료는 하나 이상의 기타의 약제학적 활성제, 바람직하게는 종양 억제제의 투여를 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 기타의 약제학적 활성제(들)는 함께 또는 분리되어 투여될 수 있고 분리 투여되는 경우 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물(들) 및 기타의 약제학적 활성제(들)의 양 및 상대적인 투여 시기는 목적하는 병용 치료의 효과를 달성하기 위해 선택될 수 있다.
- [0248] 화학식 I의 화합물, 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 추가의 암 치료제는 기타의 항암 치료제와 치료학적으로 적합하게 병용하여 동시에 또는 후속적인 병용치료에 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서 기타의 항암 치료는 하나 이상의 종양 억제제의 투여를 포함하는 하나 이상의 추가의 화학치료 요법이다. 화학식 I의 화합물, 또는 치료학적으로 허용되는 이의 염이 기타의 종양 억제제와의 배합되는 것은 본 발명에 따른 배합에서 (1) 두 화합물을 포함하는 단일의 약제학적 조성물 또는 (2) 하나의 화합물을 각각 포함하는 분리된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 또한, 배합물이 순차적인 방식으로 분리되어 투여될 수 있으며, 이때 하나의 종양 억제제를 우선 투여하고 두번째로 기타를 투여하거나 이의 반대이다. 이러한 순차적인 투여는 시간 간격상 근접하거나 멀어질 수 있다.
- [0249] 항신생물제는 세포 순환의 특정한 방식에서 종양 억제 효과를 포함할 수 있고, 즉 종양 억제제는 단계 특성적이고 세포 순환의 특정한 단계에서 작용하거나, DNA를 결합하고 비세포 순환의 특성적인 방식으로 작용하여, 즉 비세포 순환 특성적이고 기타의 메카니즘에 의해 작용한다.
- [0250] 화학식 I의 화합물과 염과의 배합에 유용한 항신생물제는 다음을 포함한다;
- [0251] (1) 파클리탁셀 및 이의 유사한 도계탁셀과 같은 디테르페노이드; 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 빈오렐빈과 같은 빈카 알칼로이드; 에토포사이드 및 테니포사이드와 같은 에피포도필로톡신; 5-플루오로우라실 및 플루오로데옥시우리딘과 같은 플루오로피리미딘; 알로푸리놀, 플루두라빈, 메토평렉세이트, 클라드라빈, 시타라빈, 메르캅토프린 및 티오루아닌과 같은 대사 길항물질; 및 9-아미노 캄프토테신, 이리노테칸, 토평토테칸, CPT-11 및 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 형태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포 순환 특이적 종양 억제제;
- [0252] (2) 멜팔란, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 메클로르에타민, 헥사메틸멜라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴 및 다카르바진과 같은 알킬화제; 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥타이노마이신 및 미트라마이신과 같은 항종양 항원; 및 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴과 같은 백금 배위 복합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포독성의 화학치료제;
- [0253] (3) 토믹세펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤록시펜 및 이오독시펜과 같은 항-에스트로겐; 메가스트롤 아세테이트와 같은 프로게스테로겐; 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸 및 벡세메스탄과 같은 아로마타제; 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드 및 사이프로테론 아세테이트와 같은 안티안드로겐; 고세렐린 아세테이트 및 루프롤리드와 같은 LHRH 작용제 및 길항제; 피나스테리드와 같은 테스토스테론 5 α -디하이드로레독타제 억제제; 마린마스타트와 같은 메탈로프로테이나제 억제제; 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 작용 억제제; 헤파토사이트 성장 요인의 기능 억제제와 같은 성장요인 기능 억제제; erb-B2, erb-B4 및 표피 성장 요인 수용체(EGFR)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타의 화학치료제.
- [0254] 또한, 면역학적 질환의 치료에서 기타의 제제와의 병용도 고려한다. 기타 치료제의 예는 다음을 포함한다: 라스

억제제, 항-IL1 제제, 항히스타민제, PAF-길항제, COX-1 억제제, COX-2 억제제, NO 합성효소 억제제, Art/PTB 억제제, IGF-1R 억제제, PKC 억제제, P13 키나제 억제제, 사이클로스포린(예를 들면 사이클로스포린 A), CTLA4-Ig, ICAM-3과 같은 항체, 항-IL-2 수용체(항-Tac), 항-CD45RB, 항-CD2, 항-CD3(OKT-3), 항-CD4, 항-CD80, 항-CD86, 항-CD40과 gp39 사이의 상호작용을 블로킹하는 제제, 항-CD40 및/또는 gp39에 대해 특이적인 항체(예를 들면 CD154), CD40 및 gp39(CD40Ig 및 CD8gp39)로부터 구성된 융합 단백질, 핵 변위 억제제와 같은 억제제, 테옥시페르구알린(DSG)과 같은 NF-카파 B 기능 억제제, HMG CoA 환원효소 억제제(로바스타틴 및 심바스타틴)와 같은 콜레스테롤 생합성 억제제, 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 항-염증성 약물(NSAIDs) 및 로페콕시브와 같은 사이클로옥시게나제 억제제, 프레드니손 또는 덱사메타손과 같은 스테로이드, 금 화합물, 메토크레이트와 같은 항응고제, FK506(타크롤리무스, 프로그라프), 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린 및 사이클로포스파미드와 같은 세포독성 약물, 테니답과 같은 TNF-알파 억제제, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체 및 라파마이신(시롤리무스 또는 라파문) 또는 이의 유도체, 화학식 I의 화합물(들) 및 기타의 약제학적으로 활성인 제제(들)는 함께 또는 분리되어 투여될 수 있고 분리되어 투여되는 경우 이는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 이루어질 수 있다. 화학식 I의 화합물(들) 및 기타의 약제학적으로 활성인 제제(들)의 양 및 상대적인 투여 시기는 목적하는 병용 치료의 효과를 성취하기 위해 선택될 수 있다.

[0255] 생물학적 활성의 결정

[0256] 단백질 키나제를 억제함에 있어서 화합물의 시험관 내 효능은 이후 상세히 기술되는 과정에 의해 결정될 수 있다.

[0257] 화합물의 효능은 대조군과 비교하여 시험 화합물에 의한 외부 기질(예를 들면 합성 펩티드(Z. Songyang et al., Nature. 373:536-539)의 인산화를 억제하는 양에 의해 결정될 수 있다.

[0258] 바쿨로바이러스 시스템을 사용하는 KDR 티로신 키나제 제조

[0259] 사람의 KDR 세포 내 도메인(aa789-1354)에 대한 암호화 서열은 HUVEC 세포로부터 분리되는 cDNA를 사용하여 PCR을 통해 제조하였다. 폴리-His₆ 서열은 이러한 단백질의 N-말단에 도입하였다. 이러한 단편을 Xba 1 및 Not 1 부위에서 형질감염 벡터 pVL 1393에 클로닝하였다. 제조한 바쿨로바이러스(BV)를 바쿨로골드 형질감염 시약(PharMingen)을 사용하는 동시 형질감염을 통해 제조하였다. 제조한 BV를 플라크 정제하고 웨스턴 분석을 통해 검증한다. 단백질을 제조하기 위해 SF-9 세포를 SF-900-II 배지에서 2×10^6 /ml로 성장시키고, 세포 당 0.5 플라크 형성 단위(MOI)로 감염시킨다. 세포를 감염 48시간 후에 수확한다.

[0260] KDR의 정제

[0261] (His)₆KDR(aa789-1354)를 발현하는 SF-9 세포는 50ml의 트리톤 X-100 용해 완충액(20mM 트리스, pH 8.0, 137mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1mM PMSF, 10 μ g/ml 아프로티닌, 1 μ g/ml 류펩틴)을 1L의 세포 배양물 기원의 세포 펠렛에 가하여 용해시킨다. 용해물을 19,000rpm에서 소르발 SS-34 회전기에서 30분 동안 4℃에서 원심분리시킨다. 세포 용해물을 5ml의 NiCl₂ 킬레이팅 세파로즈 컬럼에 적용하고, 50mM의 HEPES, pH 7.5, 0.3M의 NaCl로 평형화시킨다. KDR은 0.25M의 이미다졸을 함유하는 동일한 완충액으로 용출시킨다. 컬럼 분획을 SDS-PAGE 및 키나제 활성을 측정하는 ELISA 분석(이후)을 사용하여 분석한다. 정제된 KDR을 25mM의 HEPES, pH 7.5, 25mM의 NaCl, 5mM의 DTT 완충액 속으로 교환한 다음 -80℃에서 저장한다.

[0262] 사람 Tie-2 키나제 제조 및 정제

[0263] 사람의 Tie-2 세포 내 도메인(aa775-1124)에 대한 암호화 서열은 주형으로서 사람의 태반으로부터 분리된 cDNA를 사용하여 PCR을 통해 제조하였다. 폴리-His₆ 서열은 N-말단에 도입하고 이러한 작제물을 Xba 1 및 Not 1 부위에서 형질감염 벡터 pVL 1939에 클로닝하였다. 제조한 BV를 바쿨로골드 형질감염 시약(PharMingen)을 사용하는 동시 형질감염을 통해 제조하였다. 제조한 BV를 플라크 정제하고 웨스턴 분석을 통해 검증한다. 단백질을 제조하기 위해 SF-9 곤충 세포를 SF-900-II 배지에서 2×10^6 /ml로 성장시키고, 0.5 MOI로 감염시킨다. 스크리닝

에 사용되는 His 태그된 키나제의 정제는 KDR에 대해 기술된 바와 유사하다.

[0264] 사람 Flt-1 티로신 키나제 제조 및 정제

[0265] 바쿨로바이러스성 표현 벡터 pVL 1939(PharMingen, Los Angeles, CA)를 사용한다. 폴리-His6를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 사람 Flt-1(아미노산 786-1338)의 세포 내 전체 키나제 도메인을 암호화하는 뉴클레오티드 영역의 5'에 위치시킨다. 키나제 도메인을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 HUVEC 세포로부터 분리된 cDNA 라이브러리를 사용하여 PCR을 통해 제조하였다. 히스티딘 잔기는 KDR 및 ZAP70에 대한 방식과 유사한 방식으로 단백질의 친화성 정제를 가능하게 한다. SF-9 곤충 세포를 0.5 감염 다중도로 감염시키고 감염 48시간 후에 수확한다.

[0266] EGFR 티로신 키나제 공급원

[0267] EGFR을 시판자[Sigma(Cat#E-3641; 500단위/50 μ l)]로부터 구입하고 EGF 리간드를 시판자[Oncogene Research Products/Calbiochem(Cat #PF011-100)]로부터 수득한다.

[0268] ZAP70의 발현

[0269] 사용되는 바쿨로바이러스성 발현 벡터는 pVL1393(PharMingen, Los Angeles, CA)이다. 아미노산 M(H)6 LVPR₉S를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 사람의 ZAP70(아미노산 1-619) 전체를 암호화하는 영역의 5'에 위치시킨다. ZAP70 암호화 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 주어카트 불멸화된 T-세포로부터 분리되는 cDNA 라이브러리를 사용하여 PCR을 통해 제조하였다. 히스티딘 잔기는 단백질의 친화성 정제를 가능하게 한다(아래 참조). LVPR₉S 브릿지는 트롬빈에 의한 단백질 분해 절단에 대한 인지 서열을 구성하여, 효소로부터 친화성 태그를 제거할 수 있다. SF-9 곤충 세포를 0.5 감염 다중도로 감염시키고 감염 48시간 후에 수확한다.

[0270] ZAP70의 추출 및 정제

[0271] SF-9 세포를 20mM 트리스, pH 8.0, 137mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1mM PMSF, 1 μ g/ml 류페틴, 10 μ g/ml 아프로타닌 및 1mM 오르토바나드산나트륨으로 이루어진 완충액에서 용해시킨다. 가용성 용해물을 50mM HEPES, pH 7.5, 0.3 M NaCl 속에서 평형화된 킬화제 세파로즈 HiTrap 컬럼(Pharmacia)에 적용한다. 용해 단백질을 250mM 이미디졸로 용출시킨다. 효소를 50mM HEPES, pH 7.5, 50mM NaCl 및 5mM DTT를 함유하는 완충액 중에 저장한다.

[0272] 단백질 키나제 공급원

[0273] Lck, Fyn, Src, Blk, Csk 및 Lyn 및 이의 절단형태는 시판중인 상태로 수득할 수 있거나[시판자: Upstate Biotechnology Inc.(Saranac Lake, N.Y) 및 Santa Cruz Biotechnology Inc.(Santa Cruz, Ca.)] 통상적인 방법을 사용하여 공지된 천연 또는 재조합 공급원으로부터 정제될 수 있다.

[0274] PTK에 대한 효소 결합된 면역 흡착제 분석(ELISA)

[0275] 효소 결합된 면역 흡착제 분석(ELISA)을 사용하여 티로신 키나제의 활성을 검출하고 측정한다. ELISA는, 예를 들면 문헌[Voller, et al., 1980, "Enzyme-Like Immunosorbent Assay" In: Manual of Clinical Immunology, 2d ed., edited by Rose and Friedman, pp 359-371 Am. Soc. of Microbiology, Washington, D.C.]에 기재된 공지된 프로토콜에 따라 수행한다.

[0276] 기재된 프로토콜은 특이적 PTK에 대한 활성을 결정하는데 적합하다. 예를 들면 ELISA 실험을 수행하기 위해 바람직한 프로토콜은 다음에 제공된다. 수용체 PTK 계열의 기타의 구성원뿐만 아니라 비 수용체 티로신 키나제에 대한 화합물의 활성을 결정하기 위해 당해 프로토콜은 당업자의 능력 내에서 양호하게 채택된다. 억제제의 선별

성을 결정하기 위한 목적으로 범용 PTK 기질[예를 들면 폴리(Glu₄ Tyr), 20,000-50,000MW의 랜덤 공중합체]을 ATP(전형적으로 5 μM)와 함께 분석에서 겔보기 Km의 약 2배의 농도에서 사용한다.

[0277] 다음의 과정은 KDR, Flt-1, Flt-4, Tie-1, Tie-2, EGFR, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Lck, hck, Blk, Csk, Src, Lyn, fgr, Fyn 및 ZAP70 티로신 키나제 활성화에 대한 본 발명의 화합물의 억제효과를 분석하기 위해 사용하였다.

[0278] 완충액 및 용액

[0279] PGT_{Poly} (Glu, Tyr) 4:1

[0280] 분말을 -20℃에서 저장한다. 분말을 50mg/ml 용액에 대해 포스페이트 완충된 식염수(PBS) 중에 용해시킨다. 분취량 1ml를 -20℃에서 저장한다. 플레이트를 제조할 때는 Gibco PBS 중 250 μg/ml로 희석시킨다.

[0281] 반응 완충액: 100mM Hepes, 20mM MgCl₂, 4mM MnCl₂, 5mM DTT, 0.02% BSA, 200 μM NaVO₄, pH 7.10

[0282] ATP: 분취량 100mM을 -20℃에서 저장한다. 물 중에서 20 μM로 희석시킨다.

[0283] 세척 완충액: PBS와 0.1% Tween 20

[0284] 항체 희석 완충액: PBS 중의 0.1% 소 혈청 알부민(BSA)

[0285] TMB 기질: 사용 직전에 TMB 기질 및 퍼옥사이드 용액을 9:1로 혼합하거나 네오겐으로부터 K-Blue 기질을 사용한다.

[0286] 정지 용액: 1M 인산

[0287] 과정

[0288] 1. 플레이트 제조:

[0289] PGT 스톡(50mg/ml, 동결)을 PBS 중에 250 μg/ml로 희석시킨다. Corning 변형된 평저 고친화성 ELISA 플레이트(Corning #25805-96)의 웰 당 125 μl를 가한다. 125 μl PBS를 빈 웰에 가한다. 밀봉 테이프로 커버링하고 37℃에서 밤새도록 배양한다. 세척 완충액 250 μl로 1회 세척하고 약 2시간 동안 37℃에서 건조 배양기 속에서 건조시킨다.

[0290] 2. 티로신 키나제 반응:

[0291] -물 중 20% DMSO에서 4배 농축된 억제제 용액을 제조한다.

[0292] -반응 완충액을 제조한다.

[0293] -효소용액을 제조하여 목적하는 단위가, 예를 들면 KDF의 경우 반응 중에 웰당 전체적으로 50ng에 대해 1ng/μl이 되도록 하는 50 μl이다. 빙상에 저장한다.

[0294] -물중 100mM 스톡으로부터 20 μM에 대해 4배 ATP를 제조한다. 빙상에 저장한다.

[0295] -웰 당 효소용액 50 μl를 가한다(전형적으로는 키나제의 비활성(specific activity)에 의존하여 5 내지 50ng의 효소/웰).

[0296] -4배의 억제제 25 μl를 가한다.

[0297] -억제제 분석을 위해 4배의 ATP 25 μl를 가한다.

[0298] -실온에서 10분 동안 항온처리한다.

[0299] -웰 당 50 μl 0.05N HCl을 가하여 반응을 정지시킨다.

[0300] -플레이트를 세척한다.

[0301] -반응을 위한 최종 농도: 5 μM ATP, 5% DMSO

- [0302] 3. 항체 결합
- [0303] -PY20-HRP(Pierce) 항체(포스포티로신 항체)의 분취량 1mg/ml를 PBS에서 50ng/ml 0.1% BSA 로 2단계 희석(100배, 이어서 200배)에 의해 희석시킨다.
- [0304] -웰 당 100 μ l Ab를 가한다. 실온에서 1시간 동안 항온처리한다. 4℃에서 1시간 동안 항온처리한다.
- [0305] -플레이트를 4회 세척한다.
- [0306] 4. 색상 반응
- [0307] -TMB 기질을 제조하고 웰당 100 μ l를 가한다.
- [0308] -650nm에서 OD를 0.6에 도달할 때 까지 모니터한다.
- [0309] -1M 인산을 사용하여 정지시킨다. 플레이트 판독기 상에서 혼든다.
- [0310] -450nm에서 OD를 즉시 판독한다.
- [0311] 최적의 항온처리 시간 및 효소 반응 상태는 효소 제제와 함께 조금씩 변하고 각각의 경우마다 경험적으로 결정된다.
- [0312] Lck를 위해 사용되는 반응 완충액은 유사한 분석 조건하에서 100mM MOPS, pH 6.5, 4mM MnCl₂, 20mM MgCl₂, 5mM DTT, 0.2% BSA, 200mM NaVO₄이다.
- [0313] 본 발명의 대표적인 화합물은 IC₅₀ 값 약 0.002 μ M 내지 약 50 μ M로 KDR을 억제한다. 바람직한 화합물은 IC₅₀ 값 약 0.002 μ M 내지 약 1.5 μ M로 KDR을 억제한다.
- [0314] 본 발명의 대표적인 화합물은 IC₅₀ 값 약 0.03 μ M 내지 약 50 μ M로 Lck를 억제한다.
- [0315] 본 발명의 화합물은 본원에서 언급된 것과 언급되지 않은 것을 포함하는 둘다 동정된 단백질 티로신 키나제와 아직 동정되지 않은 단백질 티로신 키나제가 관여하는 질환의 치료에서 치료학적으로 사용될 수 있다. 단백질 키나제의 예는 이에 한정되지 않지만 KDR, Ckit, CSF-1R, PDGFR β , PDGFR α , Flt-1, Flt-3, Flt-4, Tie-2, Lck, Src, Fyn, Lyn, Blk, Hck, Fgr, Cot 및 Yes를 포함한다.
- [0316] Cdc2 공급원
- [0317] 사람의 재조합 효소 및 분석 완충액은 시판자(New England Biolabs, Beverly, MA, USA)로부터 구입할 수 있거나 공지된 천연 공급원 또는 재조합 공급원으로부터 정제될 수 있다.
- [0318] Cdc2 분석
- [0319] 사용할 수 있는 프로토콜은 구입한 시약을 최소로 변형시켜 제공된 것이다. 간단하게 반응은 신선한 300 μ M ATP(31 μ Ci/ml) 및 30 μ g/ml 히스톤 타입 IIIss 최종 농축물이 보충된 50mM 트리스 pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO 및 10mM MgCl₂로 이루어진 완충액(시판중인 완충액) 중에서 수행한다. 효소의 단위를 함유하는 반응 용적은 20분 동안 25℃에서 억제제의 존재하에 또는 부재하에 80 μ l이다. 반응을 120 μ l의 10% 아세트산을 가함으로써 종결시킨다. 기질을 포스포셀룰로즈 종이 상에 혼합물을 스폿팅함으로써 혼입되지 않은 표지로부터 분리시킨 다음, 각각 75mM 인산을 사용하여 5분 동안 3회 세척한다. 카운트를 액체 섬광 물질의 존재하에 베타카운터에 의해 측정한다.
- [0320] PKC 키나제 공급원
- [0321] PKC의 촉매 서브유닛을 시판자(Calbiochem)로부터 구입할 수 있다.
- [0322] PKC 키나제 분석

- [0323] 공개된 문헌[Yasuda, I., Kirshimoto, Al, Tanaka, Sl, Tominaga, M., Sakurai, Al, Nishizuka, Y. Biochemical and Biophysical Research Communicateion 3: 166, 1220-1227(1990)]의 과정에 따른 방사선 활성 키나제 분석을 사용한다. 간단하게는 모든 반응은 50mM 트리스-HCl pH7.5, 10mM MgCl₂, 2mM DTT, 1mM EGTA, 100 μM ATP, 8 μM 펩티드, 5% DMSO 및 ³³P ATP(8Ci/mM)으로 이루어진 키나제 완충액 중에서 수행된다. 화합물 및 효소를 반응 용기 속에서 혼합하고, 반응은 ATP 및 기관 혼합물을 가함으로써 개시한다. 반응을 10μl 정지 완충액(75mM 인산 중의 5mM ATP)를 가하여 종결시킨 다음, 혼합물의 분취량을 포스포셀룰로즈 필터 상에 스폿팅한다. 스폿팅된 샘플을 75mM 인산 중에서 실온에서 5 내지 15분 동안 3회 세척한다. 방사선 표지의 혼입량을 액체 섬광물질 카운팅에 의해 정량한다.
- [0324] Erk2 효소 공급원
- [0325] 제조함 쥐 효소 및 분석 완충액은 시판자(New England Biolabs, Beverly MA, USA)로부터 구입할 수 있거나 통상적인 방법을 사용하는 공지된 천연 또는 제조함 공급원으로부터 정제할 수 있다.
- [0326] Erk2 효소 분석
- [0327] 간단하게 반응은 신선한 100 μM ATP(31 μCi/ml) 및 30 μM 미엘린 염기성 단백질이 보충된 50mM 트리스 pH 7.5, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO 및 10mM MgCl₂로 이루어진 완충액(시판중인 완충액) 중에서 공급자가 추천하는 조건하에서 수행한다. 반응 용적 및 혼입된 방사선 활성의 분석 방법은 PKC 분석에 대해 기술된 바와 같다(상기 참조).
- [0328] 세포 수용체 PTK 분석
- [0329] 다음의 세포 분석은 KDR/VEGFR2 상에서 본 발명의 상이한 화합물의 활성도 및 효과를 결정하기 위해 사용한다. 특이적 리간드 자극을 사용하는 유사한 수용체 PTK 분석은 당해 분야에 익히 공지된 기술을 사용하는 기타의 티로신 키나제에 대한 동일한 라인을 따라 수행할 수 있다.
- [0330] 웨스턴 블롯에 의해 측정되는 바와 같은 사람의 체대 정맥 내피 세포(HUVEC)에서 VEGF-유도된 KDR 인산화:
- [0331] 1. HUVEC 세포(폴 공여자로부터)는 시판자[Clonetics(San Diego, DA)]로부터 구입할 수 있고 제작자의 지시에 따라 배양할 수 있다. 단지 초기 계대배양물(3-8)이 본 분석에 사용된다. 세포를 완전한 EBM 배지(Clonetics)를 사용하는 100mm 접시에서(조직 배양을 위해 Falcon; Becton Dickinson; Plymouth, England) 배양한다.
- [0332] 2. 화합물의 억제 활성을 평가하기 위해, 세포를 트립신 처리하고 0.5 내지 1.0 × 10⁵ 세포/웰로 6-웰 클러스터 플레이트(Costar; Cambridge, MA) 각각의 웰에 시딩한다.
- [0333] 3. 시딩한 지 3 내지 4일 후에, 플레이트는 전형적으로 90 내지 100%가 컨플루언트한다. 배지를 모든 웰로부터 제거하고, 세포를 5 내지 10ml PBS로 세정한 다음 18 내지 24시간 동안 아무런 보충물을 가하지 않은 5ml EBM 기초 배지(예를 들면 혈청 부재)를 사용하여 배양한다.
- [0334] 4. 일련의 희석된 억제제를 1ml EBM 배지(최종 농도 25 μM, 5 μM 또는 1 μM)중에서 세포에 가하고 37℃에서 1시간 동안 배양한다. 사람의 제조함 VEGF₁₆₅(R & D Systems)를 모든 웰에 2ml EBM 중의 최종 농도 50ng/ml로 가하고 37℃에서 10분 동안 배양한다. 처리되지 않거나 단지 VEGF만으로 처리되는 대조 세포를 사용하여 VEGF에 의한 기본 인산화 및 인산화 유도를 측정한다.
- [0335] 이어서 모든 웰을 1mM 오르토바나드산나트륨(Sigma)을 함유하는 5 내지 10ml의 냉각 PBS로 세정하고 세포를 용해시키고 프로테아제 억제제(PMSF 1mM, 아프로티닌 1μg/ml, 펩스타틴 1μg/ml, 류펩틴 1μg/ml, Na 바나드산염 1mM, Na 불소화물 1mM) 및 1μg/ml 드나제(시판자: Sigma Chemical Company, St Louis, MO)를 함유하는 200μl RIPA 완충액(50mM 트리스-HCl, pH7, 150mM NaCl, 1% NP-40, 0.25% 나트륨 데옥시클로라이드, 1mM EDTA) 중에서 스크랩한다. 용해물을 14,000rpm에서 30분 동안 회전시켜 핵을 제거한다.
- [0336] 동일한 양의 단백질을 차가운(-20℃) 에탄올(2용적)을 가하여 최소 1시간 동안 또는 최대 밤새도록 침전시킨다.

펠릿을 5% 메르캅토에탄올(BioRad; Hercules, CA)을 함유하는 램리(Laemli) 샘플 완충액 중에서 재구성하고 5분 동안 끓인다. 단백질을 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(6%, 1.5mm Novex, San Diego, CA)에 의해 분리하고 노백스 시스템을 사용하는 니트로셀룰로즈 막 상에 이송시킨다. 소 형청 알부민(3%)을 사용하는 블로킹 후, 단백질을 항-KDR 폴리클로날 항체(C20, Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA) 또는 항-포스포티로신 모노클로날 항체(4G10, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY)를 사용하여 4℃에서 탐침시킨다. 염소 항-래빗 또는 염소-항-마우스 IgG의 HRP-접합된 F(ab)₂를 사용하여 1시간 동안 세척하고 항온처리한 후, 밴드를 방출 화학발광(ECL) 시스템(Amersham Life Sciences, Arlington Heights, IL)을 사용하여 가시화한다.

[0337] 생체내 자궁 부종 모델

[0338] 이 분석은 에스트로겐 자극 후 처음 몇 시간 후에 발생하는 마우스에서의 자궁 중량의 급격한 증가를 억제하는 화합물의 성능을 측정한다. 이러한 자궁 중량 증가의 초기 개시는 자궁 맥관구조의 증가된 투과성에 의해 야기되는 부종으로 인해 알 수 있다. 문헌[Cullinan-Bove and Koss, Endocrinology(1993), 133:829-837]은 자궁에서 VEGF mRNA의 증가된 발현과 에스트로겐-자극된 자궁 부종의 일시적인 긴밀한 관계를 입증하였다. 이러한 결과는 에스트로겐 자극 후에 자궁 중량의 급격한 증가를 현저히 감소시키는 VEGF에 대한 중화 모노클로날 항체를 사용하여 확인된다(WO 97/42187). 따라서, 이러한 시스템은 생체내 VEGF 시그널 전달의 생체내 억제 및 관련된 과민 투과성 및 부종의 생체내 억제를 위한 모델로서 작용할 수 있다.

[0339] 재료: 모든 호르몬은 시판자[Sigma(St. Louis, MO) 또는 Cal Biochem(La Jolla, CA)]로부터 동결 건조된 분말로서 구입할 수 있고 공급자의 지시에 따라 제조될 수 있다. 비히클 성분들(DMSO, Cremaphor EL)은 시판자[Sigma(St. Louis, MO)]로부터 구입할 수 있다. 마우스(Balb/c, 생후 8-12주)는 시판자[Germantown, NY]로부터 구입할 수 있고 무균 동물 설비에서 동물보호 및 사용 위원회 지침에 따라 보관할 수 있다.

[0340] 방법:

[0341] 1일: Balb/c 마우스를 12.5유닛의 수태한 암말의 혈청 생식선 자극 호르몬(PMSG)을 복강내(i.p.) 주사한다.

[0342] 3일: 마우스에게 15유닛의 사람의 융모막 생식선 자극 호르몬(hCG)을 복강내 주입한다.

[0343] 4일: 마우스를 무작위로 5 내지 10개의 그룹으로 분류한다. 시험 화합물을 가용성 및 비히클에 따라 투여량 1 내지 100mg/kg의 범위에서 복강내, 정맥내, 또는 경구 경로에 의해 투여한다. 비히클 대조군 그룹에 비히클만 투여하고 두 그룹은 미처리로 남겨둔다.

[0344] 실험 30분 후, 비히클 그룹 및 하나의 미처리 그룹에게 17-에스트라디올(500mg/kg)을 복강내 주사한다. 2 내지 3시간 후, 동물을 CO₂ 흡입에 의해 희생시킨다. 중양을 절개한 후, 각각의 자궁을 분리하고 경부 바로 아래 및 자궁과 난관의 연결부에서 절단하여 제거한다. 지방 및 연결 조직을 무게측정(습윤 중량)에 앞서 자궁 전체를 손상시키지 않도록 조심하면서 제거한다. 자궁을 2개 시트의 여과지 사이에서 압박하여 물이 담긴 1리터의 유리 컵에 유체를 제거하기 위해 블롯팅한다. 자궁을 블롯팅한 후 무게를 측정한다(블롯팅된 무게). 습윤 중량과 블롯팅 중량 사이의 편차는 자궁의 유체 함량으로서 여겨진다. 처리된 그룹의 평균 유체 함량을 미처리 또는 비히클 처리된 그룹과 비교한다. 스튜던트 시험에 의해 유의성을 결정한다. 비자극 대조군 그룹은 에스트라디올 반응을 모니터링하기 위해 사용된다.

[0345] 혈관형성성 수용체 티로신 키나제의 억제제인 본 발명의 특정 화합물은 또한 혈관신생의 매트릭스 이식 모델(Matrigel implant model)에서도 활성을 나타낼 수 있다. 매트릭스 혈관신생 모델은 종양 세포를 생성하는 혈관형성 촉진 인자의 존재에 의해 유도되는 피하 이식된 세포의 매트릭스의 투명한 마블(marble)내에서 새로운 혈관 형성을 포함한다[참조예: Passaniti, A., et al, Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249(1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vasc. Biol. (1995), 15(11), 1857-6]. 모델은 바람직하게 3 내지 4일에 걸쳐 사용하고 최종점은 억제제로 처리되지 않은 동물로부터의 대조군에 대해 이식체를 제거한 후 혈관신생의 육안 가시적/이미지 스코어, 현미경적 미세혈관 밀도 결정 및 헤모글로빈 양의 측정(Drabkin 방법)을 포함한다. 모델은 자극제로서 bFGF 또는 HGF를 교대로 사용할 수 있다.

[0346] 본 발명의 화합물은 단백질 키나제-매개된 질환, 예를 들면 양성 및 신생물 증식 질환 및 면역계의 질환 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질병은 자가 면역 질환, 예를 들면 류마티스 관절염, 갑상선염, 타입 1 당뇨병, 다발성 경화증, 유육종증, 염증성 장 질환, 크론 질환, 중증근무력증 및 전신성 낭창 낭반; 건선, 기관 이식 거부(예를 들면, 신장 거부, 이식조직 대 숙주 질환), 양성 및 신생물 증식 질환, 사람의 암, 예를 들면 폐, 유방, 위, 방

광, 결장, 췌장, 난소, 전립선 및 직장암 및 조혈성 악성종양(백혈병 및 림프종), 교아종, 영아 혈관종 및 부적합한 혈관신생을 포함하는 질환(예를 들면 사람에게 있어서 당뇨 망막증, 월경전의 망막증, 노인성 황반 퇴화로 인한 맥락막 혈관신생 및 영아 혈관종)을 포함한다. 이러한 억제제는 VEGF 매개된 부종, 복수, 삼출 및 삼출물을 포함하고, 예를 들면 황반 부종, 대뇌 부종, 급성 폐 손상 및 성인의 호흡 곤란 증후군(ARDS)를 포함하는 질환의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 폐 고혈압의 치료에, 구체적으로는 혈전 색전증 질환을 앓고 있는 환자에게 유용할 수 있다[참조: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001, 122(1), 65-73].

[0347] 합성 방법

[0348] 실시예 및 반응식의 기재에 있어서 사용되는 약어는 다음과 같다: LDA는 리튬 디이소프로필아미드; DMF는 N,N-디메틸포름아미드; dppf는 디페닐포스피노페로센; PPh_3 은 트리페닐포스핀; DMSO는 디메틸설폭사이드; TFA는 트리플루오로아세트산; HOBt는 1-하이드록시벤조트리아졸; EDCI는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드; THF는 테트라하이드로푸란; DME는 1,2-디메톡시에탄; Et_3N 은 트리에틸아민; TBTU는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트; OAc는 아세테이트; DIBALH는 디이소부틸알루미늄수소화물; HBTU는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; 및 BOC는 3급-부톡시카보닐.

[0349] 본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는 방법을 나타내는 다음의 합성 반응식과 관련하여 더욱 명백하게 이해될 것이다. 출발물질은 시판중인 공급업자로부터 취득할 수 있거나 당해 기술분야에 통상의 기술을 가진 자에게 공지된 문헌의 방법에 의해 제조될 수 있다.

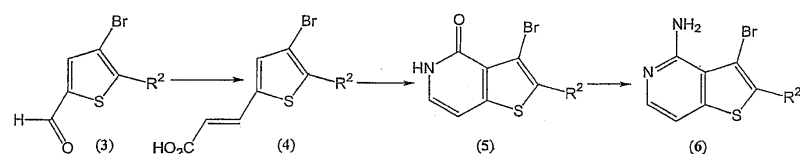
[0350] 반응은 사용되는 시약 및 재료에 적합하고 발생하게 되는 변형에 적합한 용매 중에서 수행된다. 유기합성 분야의 당업자는 분자 상에 존재하는 작용기가 제안되는 변형과 일치해야만 한다는 사실이 이해될 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적하는 화합물을 취득하기 위해 합성 단계의 순서를 변경하기 위한 조정 또는 다른 공정에 대해 하나의 특별한 공정구조를 선택하기 위한 조정을 필요로 할 수 있다.

[0351] 또한, 당해 분야에서 임의의 합성 경로를 계획함에 있어서 중요하게 고려할 또 다른 점은 본 발명에서 기술되는 화합물에 존재하는 반응성 작용 그룹의 보호를 위해 사용되는 보호 그룹을 적절하게 선택해야 한다는 것을 알 수 있을 것이다. 문헌[Greene and Wuts(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999)]은 숙련된 실험자에 대해 다수의 변형을 기술하는 권위 있는 논문이다. 적합한 보호 그룹은 이에 한정되지 않지만, 3급-부톡시카보닐(BOC), 트리메틸실릴에탄설포아미드(SES), 벤질옥시카보닐(CBZ) 및 벤질(Bn) 보호 그룹을 포함한다. BOC 보호 그룹은 트리플루오로아세트산 또는 농축된 염산과 같은 산을 사용하는 처리에 의해 제거될 수 있고 SES 보호 그룹은 불화세슘 또는 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 같은 불소화물염을 사용하여 제거될 수 있다. CBZ 및 Bn 보호 그룹은 촉매에 의한 수소화에 의해 제거될 수 있다. 하이드록시 치환체를 위한 추가의 적합한 보호 그룹은 이에 한정되지 않지만, t-부틸디메틸실릴(TBDMS), 테트라-하이드로피라닐(THP), 또는 이소프로필(i-Pr) 보호 그룹을 포함한다. TBDMS 및 THP 보호 그룹은 아세트산 또는 염산과 같은 산을 사용하는 처리에 의해 제거될 수 있는 반면 i-Pr 보호 그룹은 삼염화알루미늄에 의해 제거될 수 있다.

[0352] 본 발명은 합성 공정들에 의해 또는 대사 공정들에 의해 제조되는 경우 화학식 I을 갖는 화합물을 포함하는 것이다. 대사 공정에 의해 본 발명의 화합물을 제조하는 것은 사람의 또는 동물의 몸에서(생체 내에서) 일어나는 공정 또는 시험관내에서 일어나는 공정을 포함한다.

[0353] 그룹 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 달리 언급하지 않는 한 위에서 정의한 바와 같다.

반응식 1



[0355] 반응식 1은 화합물(6)의 합성을 나타낸다. 화합물(3)을 수소화나트륨, LDA 또는 리튬 헥사메틸디실라지드와 같은 염기의 존재하에 에틸(디에톡시포스피노)아세테이트와 반응시켜 화합물(4)을 제공할 수 있다. 이 반응은 전

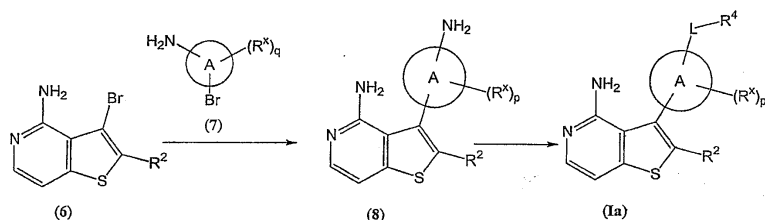
형적으로 약 0 내지 약 25℃에서 약 1 내지 약 6시간 동안 수행된다.

[0356] 또한, 화합물(3)을 피리딘 및 피페리딘의 존재하에 말론산으로 처리하여 화합물(4)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 약 90 내지 110℃에서 약 6 내지 약 18시간 동안 수행된다.

[0357] 화합물(4)을 티오닐 클로라이드 및 DMF로 처리한 다음 나트륨 아지드로 처리함에 이어서 가열하여 화합물(5)로 전환시킬 수 있다. 반응은 약 30 내지 약 260℃에서 약 5 내지 약 10시간 동안 수행된다.

[0358] 화합물(5)의 화합물(6)로의 전환은 POCl₃를 사용하여 약 108℃에서 약 1 내지 약 4시간 동안 처리한 다음 암모니아를 사용하여 가압하에 약 140 내지 160℃에서 처리함으로써 성취될 수 있다.

반응식 2

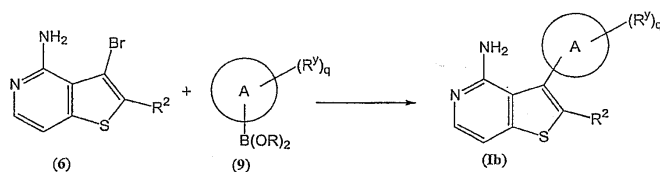


[0359]

[0360] 화합물(1a)을 반응식 2에 나타난 방법에 의해 합성할 수 있다. 화합물(6)을 비스(피나콜라토)디보론, 아세트산 칼륨 및 염기의 존재하에 화합물(7)(q는 1 또는 2이고, 각각의 R^x는 독립적으로 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 NR^aR^b로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)과의 전이 금속 매개된 가교 결합에 의해 화합물(8)로 전환시킬 수 있다. 이러한 가교 결합에 사용되는 전이금속 촉매의 예는 이에 한정되지 않지만, PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂를 포함한다. 대표적인 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 탄산세슘을 포함한다. 반응은 전형적으로 약 70 내지 약 90℃에서 약 2 내지 약 24시간 동안 수행된다.

[0361] 화합물(8)은 적합한 아실화제/설폰화제(즉, 치환된 산 클로라이드, 설폰 클로라이드 또는 이소시아네이트)를 사용하여 임의로 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 처리하여 화합물(1a)(여기서 L은 NR⁵C(O)(CH₂)_m, NR⁵SO₂, (CH₂)_mN(R⁵)C(O)N(R⁶)(CH₂)_n으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)로 전환시킬 수 있다.

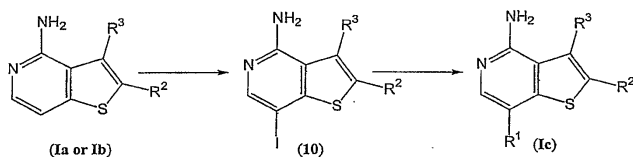
반응식 3



[0362]

[0363] 반응식 3에 나타난 바와 같이, 화합물(6)을 전이 금속 촉매 및 염기의 존재하에 화합물(9)(q는 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^y는 독립적으로 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 하이드록시알킬, LR⁴ 및 NR^aR^b로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 3개의 치환체 중의 적어도 2개는 LR⁴가 아니다)과 반응할 수 있다. 이러한 가교 결합에 사용되는 전이금속 촉매의 예는 이에 한정되지 않지만, PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂를 포함한다. 대표적인 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 탄산세슘을 포함한다.

반응식 4



[0364]

[0365]

화합물(Ic)을 반응식 4에 나타난 과정에 따라 합성할 수 있다. 화합물(Ia) 또는 화합물(Ib)을 N-요오도숙신이미드와 약 20 내지 약 35℃에서 약 1 내지 약 4시간 동안 반응시켜 화합물(10)을 제공할 수 있다.

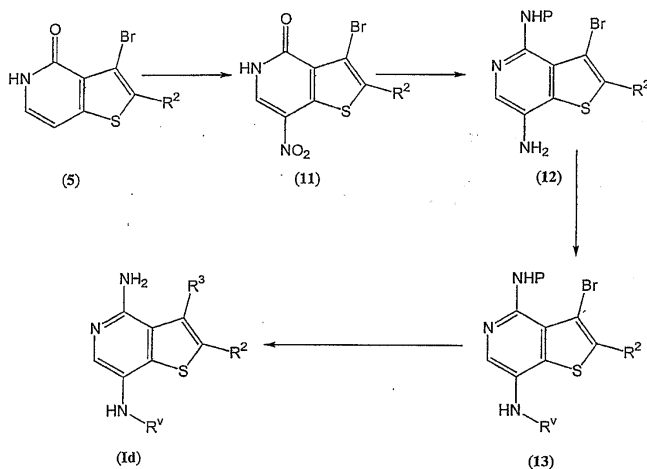
[0366]

화합물(Ic)은 화합물(10)을 적절하게 치환된 유기금속 결합 파트너(즉, 오르가노보란 또는 오르가노스탄)와 전이 금속 촉매의 존재하에 결합시켜 제조할 수 있다. 이러한 가교 결합에 사용되는 전이금속 촉매의 예는 이에 한정되지 않지만, PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₄, 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂를 포함한다. 결합에 오르가노보란이 사용되는 경우, 염기도 필요하다. 대표적인 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 탄산세슘을 포함한다.

[0367]

화합물(Ic)은 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 R¹에서 추가로 작용기화될 수 있다. 예를 들면 R¹이 알데히드(알케닐 아세탈과 화합물(10)을 결합시키고 연속적으로 탈보호시켜 형성된다)를 함유하는 경우, 환원성 아민화는 알케닐아민을 제공한다. 유사하게 R¹이 1급 아민을 함유하는 경우, 환원성 아민화에서 알데히드와의 반응은 2급 아민을 제공한다. 또 다른 예에서 R¹이 카복실산(상응하는 에스테르의 가수분해에 의해 제조된다)을 함유하는 경우, 아민과의 결합은 알케닐아미드를 제공한다.

반응식 5

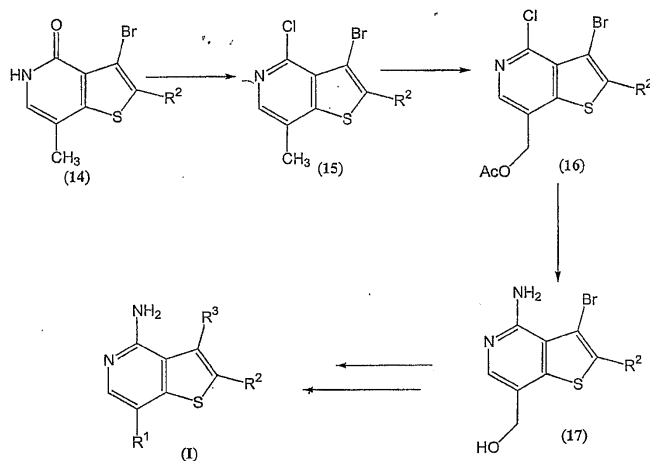


[0368]

[0369]

화합물(Id)의 합성을 반응식 5에 나타낸다. 화합물(5)을 질산 및 황산으로 처리하여 화합물(11)을 제공할 수 있다. 반응식 1에 기술된 조건을 사용하여 피리돈을 아미노피리딘으로 전환시킬 수 있다. 아민을 보호하고 당업자에게 공지된 조건을 사용하여 니트로 그룹을 환원시켜 P가 질소 보호 그룹인 화합물(12)을 제공한다. 보호되지 않은 아민은 적절하게 치환된 아실 할라이드, 설포닐 클로라이드 또는 이소시아테이트와 반응시킴에 의해 추가로 작용화시켜 R^v가 생성되는 반응기(즉 알킬설포닐, 알킬카보닐)인 화합물(13)을 제공할 수 있다. 보호 그룹을 제거한 후 반응식 2 또는 반응식 3에 기술된 바와 같이 브로마이드의 결합에 의해 화합물(Id)을 제공한다.

반응식 6



[0370]

[0371]

반응식 6에 나타난 바와 같이, 화합물(14)(1-(4-브로모-2-티에닐)에타논을 사용하는 반응식 1에 기술된 과정에 따라 제조된다)은 POCl_3 를 사용하여 약 108°C 에서 약 1 내지 약 4시간 동안 처리하여 화합물(15)로 전환시킬 수 있다. 화합물(15)을 벤조일 퍼옥사이드 및 N-브로모석신이미드와 반응시킨 다음 아세트산나트륨으로 처리하여 화합물(16)을 제공한다. 반응은 전형적으로 약 70 내지 약 100°C 에서 약 24 내지 약 48시간 동안 수행된다.

[0372]

아세테이트 그룹의 제거 및 클로라이드의 대체는 화합물(16)을 농축된 수산화암모늄으로 약 120 내지 약 160°C 에서 처리하여 화합물(17)을 제공한다. 반응식 2 또는 3에 기술된 조건을 사용하여 브로마이드를 결합시키고 하이드록시메틸 그룹을 추가로 작용기화하여 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 작용기화의 예는 알데히드를 제공하기 위해 하이드록시메틸 그룹을 산화시킨 다음 환원성 아민화에 의해 아미노메틸 그룹을 제공하는 것이다.

[0373]

본 발명은 이제 본 발명의 범위를 이에 한정하지 않는 바람직한 특정 실시양태와 관련하여 기술될 것이다. 반대로 본 발명은 특허 청구범위의 범위 내에 포함될 수 있는 바와 같은 모든 변형, 개질 및 등가를 포함한다. 따라서 바람직한 실시양태를 포함하는 하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 실시를 묘사하는 것이고, 실시예들은 바람직한 특정 실시양태를 묘사하기 위한 목적으로 이해되며, 본 발명의 과정과 개념상의 양상을 가장 유용하고 용이하게 이해될 수 있는 설명이라 생각되는 것을 제공하기 위해 나타난 것이다.

[0374]

본 발명의 화합물은 ACD/ChemSketch 버전 5.0(Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada)에 의해 명명되었다.

실시예

[0375]

실시예 1

[0376]

N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0377]

실시예 1A

[0378]

3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온

[0379]

디클로로메탄(150ml) 중 (2E)-3-(4-브로모-2-티에닐)아크릴산(시판중, 50.2g, 0.215 mol)의 현탁액을 DMF(2방울) 및 SOCl_2 (23ml, 0.315 mol)로 처리하고, 실온에서 48시간 동안 교반하고, 2시간 동안 환류 가열하고, 농축시킨다. 잔류물을 디옥산(100ml)에 용해시키고 물(100ml) 및 디옥산(100ml) 중 NaN_3 (25g, 0.384 mol)의 격렬히 교반되는 용액에 10분에 걸쳐 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트 150ml로 2회 추출시킨다. 배합되는 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다. 디클로로메탄(150ml) 중 잔류물의 용액을 5시간에 걸쳐 비등 디페닐 에테르(150ml)에 2개의 공기 냉각되는 콘덴

서가 있는 3구 플라스크에 적가한다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 환류 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시킨다. 잔류물을 디에틸 에테르(100ml) 및 헥산(200ml) 중에 현탁시키고, 냉각시키고, 여과한다. 여과 케이크를 추가의 디에틸 에테르/헥산으로 세척하고 건조시켜 목적하는 생성물 37.4g을 수득한다. MS(ES(+)) m/e 231(M+H)+

[0380] 실시예 1B

[0381] 3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0382] POCl₃(80ml) 중 실시예 1A(35.91g, 0.156 mol)의 현탁액을 2.5 시간 동안 환류 가열하고 실온으로 냉각시키고, 얼음 800g상에 붓고, 디클로로메탄으로 반복적으로 추출시킨다. 배합된 추출물을 물 및 염수로 세척하고 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 0 내지 5% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-4-클로로티에노[3,2-c]피리딘(mp 158-159°C) 29.3g을 수득하고, 이를 디옥산(500ml) 및 수성 NH₃ (500ml)로 희석시키고 가압하에(260 psi) 20시간 동안 150°C로 가열하고 농축시킨다. 잔류물을 MTBE로부터 이어서 메탄올로부터 20.29g의 목적하는 생성물을 수득한다. 용융점 153-155°C.

[0383] 실시예 1C

[0384] 3-(4-아미노-3-플루오로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0385] DMF(50ml) 중 4-브로모-2-플루오로아닐린(1.83g, 9.6mmol), 비스(피나콜라토)디보론(2.65g, 10.4mmol) 및 아세테이트산칼륨(2.56g, 26.1mmol)의 용액을 질소로 퍼징하고 PdCl₂(dppf)(0.355g, 0.05mmol)로 처리하고, 2.5시간 동안 80°C로 가열하고 실온으로 냉각시키고, 물(20ml) 중 Na₂CO₃ (4.61g, 43.5mmol), 실시예 1B(2.02g, 8.8mmol) 및 추가의 PdCl₂(dppf)(0.355g, 0.05mmol)의 용액으로 처리한다. 혼합물을 80°C로 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 상에 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 50 내지 60% 에틸 아세테이트/헥산(0.5% 트리에틸아민 첨가)로 실리카 겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.5g의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 260 (M+H)+.

[0386] 실시예 1D

[0387] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0388] 디클로로메탄 (1ml) 중 실시예 1C(125mg, 0.48mmol)의 용액을 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠 (0.065ml, 0.5mmol)로 처리하고 실온에서 밤새도록 교반하고 여과한다. 여과 케이크를 10 내지 100%의 아세토니트릴/10mM 수성 암모늄 아세테이트 용매성분을 사용하는 물 시메트리 C8 컬럼 상에(25mm x 100mm, 7mm 입자크기) 8분에 걸쳐(10분 런 타임) 유속 40ml/분에서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 74mg의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.28 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (dd, J=12.0, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.84 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J=8.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 393.0 (M+H)⁺.

[0389] 실시예 2

[0390] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-N'-(3-클로로페닐)우레아

[0391] 목적하는 생성물은 실시예 1에서의 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 1-이소시아네이트-3-클로로벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.44 (s, 2H), 7.06 (ddd, J=7.8, 2.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24-7.25 (m, J=1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (dd,

J=11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.27 (t, J=8.5 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 413.0, 415.1 (M+H)⁺.

[0392] 실시예 3

[0393] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0394] 목적하는 생성물은 실시예 1에서의 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 1-이소시아네이트-3-트리플루오로메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.45 (s, 2H), 7.26 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.40 (dd, J=12.0, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.84 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.27 (t, J=8.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 447.0 (M+H)⁺.

[0395] 실시예 4

[0396] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0397] 목적하는 생성물은 실시예 1에서의 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.43 (s, 2H), 7.26 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=12.0, 1.9 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (dd, J=11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.32 (t, J=8.5 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1H), 9.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.45 (d, J=2.7 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 465.0 (M+H)⁺.

[0398] 실시예 5

[0399] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-N'-(3-브로모페닐)우레아

[0400] 목적하는 생성물은 실시예 1에서의 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 1-브로모-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.44 (s, 2H), 7.19 (dt, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.39 (dd, J=11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.84 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.27 (t, J=8.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.7 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 457.0, 458.8 (M+H)⁺.

[0401] 실시예 6

[0402] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-3-플루오로페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0403] 실시예 6A

[0404] 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0405] 목적하는 생성물은 실시예 1C에서의 4-브로모-2-플루오로아닐린을 4-브로모-3-플루오로아닐린으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 260.0 (M+H)⁺.

[0406] 실시예 6B

[0407] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-3-플루오로페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0408] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 6A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-

δ 2.29 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.82 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.37 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65 (dd, J=12.2, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.06 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 393.0 (M+H)⁺.

[0409] 실시예 7

[0410] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-3-플루오로페닐]-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[0411] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 6A 및 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 각각 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.34 (s, 2H), 7.28 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.83 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.22 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 447.0 (M+H)⁺.

[0412] 실시예 8

[0413] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-3-플루오로페닐]-N'-(3-클로로페닐)우레아

[0414] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 6A 및 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠으로 각각 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.34 (s, 2H), 7.05 (ddd, J=6.2, 2.4, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.39 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (dd, J=12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.83 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 413.0, 414.9 (M+H)⁺.

[0415] 실시예 9

[0416] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-3-클로로페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0417] 실시예 9A

[0418] 3-(4-아미노-2-클로로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0419] 목적하는 생성물은 실시예 1C에서의 4-브로모-2-플루오로아닐린을 4-브로모-3-클로로아닐린으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 275.9, 278.1 (M+H)⁺.

[0420] 실시예 9B

[0421] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-3-클로로페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0422] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 9A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.82 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.26 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (app. s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.82 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.04 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 409.0, 411.1 (M+H)⁺.

[0423] 실시예 10

[0424] 3-(4-페녹시페닐)-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

- [0425] 실시예 10A
- [0426] 3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0427] 톨루엔(26ml), 에탄올(5ml) 및 물(10ml) 중 실시예 1B(1.5g, 6.5mmol), 4-페녹시페닐보론산(1.53g, 7.1mmol) 및 Na_2CO_3 (1.81g, 17.1mmol)의 혼합물을 45분 동안 질소로 피징하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.382g, 0.33mmol)로 처리하고 90℃로 밤새 가열한다. 반응을 실온으로 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 40% 에틸 아세테이트/헥산으로 실리카 겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.69g의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 82%). MS (ESI(+)) m/e 318.9 (M+H)⁺.
- [0428] 실시예 10B
- [0429] 7-요오도-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0430] DMF(20ml) 중 실시예 10A(1.69g, 5.3mmol)의 용액을 NIS(1.26g, 5.6mmol)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물에 붓고, 여과한다. 필터 케이크를 15% 에틸 아세테이트/헥산으로 실리카 겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.64g의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 70%). MS (ESI(+)) m/e 444.8 (M+H)⁺.
- [0431] 실시예 10C
- [0432] 3-(4-페녹시페닐)-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0433] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 실시예 10B, 4-피리디닐보론산 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 로 각각 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.74 (s, 2H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.21 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.7, 7.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (d, J=6.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.68 (d, J=6.1 Hz, 2H); MS (ESI(+)) m/e 396.0 (M+H)⁺.
- [0434] 실시예 11
- [0435] 4-((2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일)-2-피페라진
- [0436] 실시예 11A
- [0437] 3급 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴레이트
- [0438] DMF(3ml) 중 실시예 10B(0.417g, 0.94mmol), 3급-부틸 아크릴레이트(0.26ml, 1.74 mol) 및 트리에틸아민(0.7ml, 5mmol)의 혼합물을 질소로 45분 동안 탈기시키고, $\text{PdCl}_2(\text{o-tol}_3\text{P})_2$ (0.032g, 0.046mmol)로 처리하고, 80℃로 밤새 가열한다. 생성되는 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 실리카 겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.25g의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 61%). MS (ESI(+)) m/e 445 (M+H)⁺.
- [0439] 실시예 11B
- [0440] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴산
- [0441] TFA(5ml) 중 실시예 11A(0.25g, 0.57mmol)의 용액을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음 질소 증기하에서 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 388.9 (M+H)⁺.

- [0442] 실시예 11C
- [0443] 4-((2E)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-2-프로페노일)-2-피페라지논
- [0444] DMF(1mℓ) 중 실시예 11B(0.09g, 0.23mmol), 2-피페라지논(0.069g, 0.69mmol), HOBT(0.095g, 0.7mmol), N-메틸 모르폴린(0.22mℓ, 0.92mmol) 및 EDCI(0.136g, 0.71mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 물(20mℓ)로 처리하고, 여과한다. 필터 케이크를 건조시켜 110mg의 목적하는 생성물을 수득한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20-3.36 (br m, 2H), 3.71-3.91 (br m, 2H), 4.03-4.35 (m, 2H), 5.94 (br s, 2H), 6.92-7.15 (br m, 1H), 7.11-7.16 (m, 4H), 7.21 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (d, J=14.9 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 469.3 (M-H) $^-$.
- [0445] 실시예 12
- [0446] 3급 부틸 (2E)-3-(4-아미노-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴레이트
- [0447] 실시예 12A
- [0448] 7-요오도-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0449] 목적하는 생성물은 실시예 10A 및 실시예 10B에서의 4-페녹시페닐보론산을 페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다.
- [0450] 실시예 12B
- [0451] 3급 부틸 (2E)-3-(4-아미노-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴레이트
- [0452] 목적하는 생성물은 실시예 11A에서의 실시예 10B를 실시예 12A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (m, 9H), 5.95 (br s, 1H), 6.33 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (d, J=16.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 353 (M+H) $^+$.
- [0453] 실시예 13
- [0454] (2E)-3-(4-아미노-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴산
- [0455] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 12B로 대체함으로써 트리플루오로아세트이트 염으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.52 (d, J=16.3 Hz, 1H), 6.6-6.8 (br s, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.76 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 297 (M+H) $^+$.
- [0456] 실시예 14
- [0457] (2E)-3-(4-아미노-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-메틸아크릴아미드
- [0458] DMF(5mℓ) 중 실시예 13(0.1g, 0.34mmol), 메틸아민 염화수소(0.115g, 1.69mmol), HOBT(0.137g, 1.01mmol), N-메틸모르폴린(0.25mℓ, 2.36mmol) 및 EDCI(0.199g, 1.01mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 물(20mℓ)로 희석시키고 에틸 아세테이트(2 x 20mℓ)로 추출한다. 배합된 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켜 89mg의 목적하는 생성물을 수득한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 5.75-5.85 (br s, 2H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.67 (s,

1H), 8.14 (m, 2H); MS (ESI(+)) m/e 310 (M+H)⁺.

[0459] 실시예 15

[0460] 3-(4-아미노-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-메틸프로판아미드

[0461] 1:1 메탄올/DMF(4mℓ) 중 실시예 14(30mg, 0.1mmol) 및 탄소(30 mg)상의 10% Pd의 혼합물을 수소의 대기하에 밤새 교반한다. 현탁액을 규조토(Celite²)를 통해 여과한다. 패드를 메탄올로 세척하고 여액을 본래의 용적의 절반으로 농축시킨다. 잔류물을 디에틸 에테르로 희석시키고 여과한다. 필터 케이크를 건조시켜 26mg의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.47 (m, 2H), 2.58 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.9 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (m, J=4.3 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 312 (M+H)⁺.

[0462] 실시예 16

[0463] 4-[(2E)-3-(4-아미노-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-2-프로페노일]-2-피페라진

[0464] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B를 실시예 13으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (br m, 2H), 4.20 (br m, 2H), 5.86 (br s, 2H), 7.03 (br m, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (d, J=14.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 379 (M+H)⁺.

[0465] 실시예 17

[0466] 3급 부틸 (2E)-3-{3-[4-(아세틸아미노)페닐]-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴레이트

[0467] 실시예 17A

[0468] 3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0469] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보론알-2-일)아닐린으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 242 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.35 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.66 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.20 (d, J=5.42 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.78 (d, J=5.76 Hz, 1H).

[0470] 실시예 17B

[0471] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]아세트아미드

[0472] THF(5mℓ) 중 실시예 17A(0.1g, 0.41mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.03mℓ, 0.41mmol)의 -30℃ 용액을 적가 방식으로 아세틸 클로라이드(0.03mℓ, 0.41mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하고, 0℃에서 1시간 동안 가온하고 물로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 배합된 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시켜 111mg의 목적하는 생성물을 수득한다. R_f = 0.24 (5% 메탄올/디클로로메탄).

[0473] 실시예 17C

[0474] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]아세트아미드

[0475] 목적하는 생성물은 실시예 10B에서의 실시예 10A를 실시예 17B로 대체함으로써 제조된다.

- [0476] 실시예 17D
- [0477] 3급 부틸 (2E)-3-{3-[4-(아세틸아미노)페닐]-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴레이트
- [0478] 목적하는 생성물은 실시예 11A에서의 실시예 10B를 실시예 17C로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (m, 9H), 2.09 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 6.31 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 410 (M+H) $^+$.
- [0479] 실시예 18
- [0480] (2E)-3-{3-[4-(아세틸아미노)페닐]-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴산
- [0481] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 17D로 대체함으로써 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (m, 3H), 6.51 (d, J=16.3 Hz, 1H), 6.74 (br s, 2H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, J=16.6, 7.8 Hz, 4H), 8.33 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 354 (M+H) $^+$.
- [0482] 실시예 19
- [0483] (2E)-3-{3-[4-(아세틸아미노)페닐]-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-메틸아크릴아미드
- [0484] 목적하는 생성물은 실시예 14에서의 실시예 13을 실시예 18로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (m, 3H), 2.73 (m, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.14 (m, 2H), 10.14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 367 (M+H) $^+$.
- [0485] 실시예 20
- [0486] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소-3-(3-옥소-1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드
- [0487] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B를 실시예 18로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (m, 3H), 3.81 (br m, 2H), 4.19 (br m, 2H), 5.89 (br s, 2H), 7.02 (br m, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 8.14 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 436 (M+H) $^+$.
- [0488] 실시예 21
- [0489] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-클로로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0490] 실시예 21A
- [0491] 3-브로모-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0492] 목적하는 생성물은 실시예 10B에서의 실시예 10A를 실시예 1B로 대체함으로써 제조된다.
- [0493] 실시예 21B
- [0494] (2E)-3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-메틸아크릴아미드

- [0495] 목적하는 생성물은 실시예 11A 내지 C에서의 실시예 10B를 실시예 21A로 및 피페라진-2-온을 메틸아민으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 311.6, 313.6 (M+H)⁺.
- [0496] 실시예 21C
- [0497] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-클로로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0498] DME/물/에탄올(70:30:20 혼합물, 2ml) 중 실시예 21B(150mg, 0.48mmol), 4-클로로페닐보론산(75mg, 0.48mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(3mg) 및 Cs₂CO₃ (188 mg)의 혼합물을 밀폐된 유리병에서 7.5분 동안 160℃로 교반하면서 스미스 합성기 마이크로웨이브 오븐(300W)에서 가열한다. 반응을 물과 디클로로메탄 사이에 분배하고 유기층을 농축시킨다. 수집되는 잔류물을 10 내지 100%의 아세토니트릴:5mM 수성 암모늄 아세테이트 성분을 사용하는 물 시메트리 C8 컬럼 상에(25mm x 100mm, 7mm 입자크기) 8분에 걸쳐(10분 런 타임) 유속 40ml/분에서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 59mg의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 36%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.16 (q, J=4.7 Hz, 1H), MS (ESI(-)) m/e 341.8 (M-H)⁻.
- [0499] 실시예 22 내지 35는 실시예 21C에서의 4-클로로-페닐보론산을 적합한 보론산(X)으로 대체함으로써 제조된다.
- [0500] 실시예 22
- [0501] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0502] X = 4-트리플루오로메톡시페닐보론산. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.8, 1.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.16 (q, J=4.7 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 393.9 (M+H)⁺.
- [0503] 실시예 23
- [0504] (2E)-3-[4-아미노-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0505] X = 1,3-벤조디옥솔-5-일보론산. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.89 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.56 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.7 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 353.9 (M+H)⁺.
- [0506] 실시예 24
- [0507] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-메틸페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0508] X = 4-메틸페닐보론산. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.49 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.66 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.66 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.22 (q, J=4.6 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 324.0 (M+H)⁺.
- [0509] 실시예 25
- [0510] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-플루오로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0511] X = 4-플루오로페닐보론산. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 (d, J=4.6 Hz, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.58 (d,

J=16.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.6 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 327.9 (M+H)⁺.

[0512] 실시예 26

[0513] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[0514] X = 4-메톡시페닐보론산. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.50 (d, J=4.6 Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 (q, J=4.6 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 339.9 (M+H)⁺.

[0515] 실시예 27

[0516] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[0517] X = 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.50 (d, J=4.6 Hz, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.91 (q, J=4.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 377.9 (M+H)⁺.

[0518] 실시예 28

[0519] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-(벤질옥시)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[0520] X = 4-(벤질옥시)페닐보론산. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.50 (d, J=4.6 Hz, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 4H), 7.26 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 (q, J=4.6 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 416.0 (M+H)⁺.

[0521] 실시예 29

[0522] (2E)-3-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[0523] X = 1H-인돌-5-일보론산. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.65 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (app t, J=2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (q, J=4.7 Hz, 1H), 11.39 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 348.9 (M+H)⁺.

[0524] 실시예 30

[0525] (2E)-3-[4-아미노-3-(3-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[0526] X = 3-아미노페닐보론산. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 (d, J=4.4 Hz, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.56 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.60 (t, J=2.0 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J=8.1, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.4 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 325.0 (M+H)⁺.

- [0527] 실시예 31
- [0528] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-브로모페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0529] X = 4-브로모페닐보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.7 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 387.8, 389.8 (M+H) $^+$.
- [0530] 실시예 32
- [0531] (2E)-3-[4-아미노-3-(1,1'-비페닐-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0532] X = 1,1'-비페닐-4-일보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.74 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.47-7.62 (m, 2H), 7.59 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 8.16 (q, J=4.7 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 386.0 (M+H) $^+$.
- [0533] 실시예 33
- [0534] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-시아노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0535] X = 4-시아노페닐보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.4 Hz, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.15 (q, J=4.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 335.0 (M+H) $^+$.
- [0536] 실시예 34
- [0537] (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메틸페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0538] X = 3-메틸페닐보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.39 (s, 3H), 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.7 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 324.0 (M+H) $^+$.
- [0539] 실시예 35
- [0540] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0541] X = 4-페녹시페닐보론산. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.6 Hz, 3H), 5.97 (s, 2H), 6.60 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 4H), 7.21 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.16 (q, J=4.6 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 402.0 (M+H) $^+$.
- [0542] 실시예 36
- [0543] (2E)-3-[4-아미노-3-(3-페녹시-1-프로피닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0544] DME/물/에탄올(70:30:20 혼합물, 2mℓ) 중 실시예 21A(150mg, 0.48mmol), (2-프로피닐옥시)벤젠(0.13mℓ, 0.96mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(17mg, 0.024mmol), PPh₃(15mg, 0.057mmol), CuI(3 mg) 및 Et₃N(1mℓ, 7.2mmol)의 혼합물을 밀폐된 유리병에서 25분 동안 125℃로 교반하면서 스미스 합성기 마이크로웨이브 오븐(300W)에서

가열한다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 실시예 21C에서 기술한 조건을 사용하여 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(수율 27%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.00 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.8$, 0.9 Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=8.8$, 7.4 Hz, 2H), 7.52 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 364.0 (M+H) $^+$.

[0545] 실시예 37 내지 65는 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 적합한 이소시아나이드(X)로 대체함으로써 제조된다. 조악한 생성물을 디클로로메탄으로부터의 연마에 의해 또는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[0546] 실시예 37

[0547] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0548] X = 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 6.81 (d, $J=7.12$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=5.76$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=11.53$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=11.87$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=5.43$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 375 (M+H) $^+$.

[0549] 실시예 38

[0550] 1-[4-(4-아미노-티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-페닐]-3-(3-클로로-페닐)-우레아

[0551] X = 1-이소시아네이트-3-클로로벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.03-7.13 (m, 1H), 7.26 (d, $J=5.76$ Hz, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=1.70$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=5.76$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 395 (M+H) $^+$.

[0552] 실시예 39

[0553] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0554] X = 1-이소시아네이트-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, $J=5.76$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J=5.43$ Hz, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.62 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=5.76$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=7.29$, 1.86 Hz, 1H), 8.97 (d, $J=2.37$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 447 (M+H) $^+$.

[0555] 실시예 40

[0556] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0557] X = 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, $J=5.76$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.46$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (t, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.83 (d, $J=5.76$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 429 (M+H) $^+$.

[0558] 실시예 41

- [0559] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아
- [0560] X = 1-이소시아네이토-3,5-디메틸벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 6H), 5.42 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.25 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 389 (M+H) $^+$.
- [0561] 실시예 42
- [0562] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0563] X = 1-이소시아네이토-4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.43 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (d, J=10.17 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.83 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=6.44, 2.71 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 447 (M+H) $^+$.
- [0564] 실시예 43
- [0565] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-1,3-벤조디옥솔-5-일우레아
- [0566] X = 5-이소시아네이토-1,3-벤조디옥솔. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.22 (d, J=2.03 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 405 (M+H) $^+$.
- [0567] 실시예 44
- [0568] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-니트로페닐)우레아
- [0569] X = 1-이소시아네이토-3-니트로벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.48 Hz, 3H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.83 (d, J=5.42 Hz, 2H), 8.58 (t, J=2.20 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.30 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 406 (M+H) $^+$.
- [0570] 실시예 45
- [0571] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로-4-메톡시페닐)우레아
- [0572] X = 1-이소시아네이토-3-클로로-4-메톡시벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.82 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.10 (d, J=9.16 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.82, 2.71 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.68 (d, J=2.37 Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 425 (M+H) $^+$.
- [0573] 실시예 46
- [0574] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3,4-디메틸페닐)우레아
- [0575] X = 1-이소시아네이토-3,4-디메틸벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 6H), 5.42 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.25 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.48 Hz,

2H), 7.82 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 389 (M+H)⁺.

[0576] 실시예 47

[0577] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[0578] X = 1-이소시아네이토-2-(트리플루오로메틸)벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.41 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.69 (t, J=7.80 Hz, 2H), 7.83 (d, J=5.42 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.48 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 429 (M+H)⁺.

[0579] 실시예 48

[0580] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[0581] X = 1-이소시아네이토-2-플루오로-5-메틸벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.83 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.97, 2.20 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 393 (M+H)⁺.

[0582] 실시예 49

[0583] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-플루오로페닐)우레아

[0584] X = 1-이소시아네이토-3-플루오로벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.42 (s, 2H), 6.77-6.83 (m, 1H), 7.15 (dd, J=7.46, 2.03 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.83 (d, J=5.42 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.98 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 379 (M+H)⁺.

[0585] 실시예 50

[0586] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-페녹시페닐)우레아

[0587] X = 1-이소시아네이토-3-페녹시벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.41 (s, 2H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.38-7.44 (d, J=3.39 Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.42 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 453 (M+H)⁺.

[0588] 실시예 51

[0589] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-시아노페닐)우레아

[0590] X = 1-이소시아네이토-3-시아노벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.80 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.83 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 386 (M+H)⁺.

- [0591] 실시예 52
- [0592] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-플루오로페닐)우레아
- [0593] X = 1-이소시아네이토-2-플루오로벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.83 (d, J=5.42 Hz, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.62 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 379 (M+H) $^+$.
- [0594] 실시예 53
- [0595] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아
- [0596] X = 1-이소시아네이토-3-클로로-4-메틸벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.25 (t, J=5.93 Hz, 3H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.71 (d, J=2.03 Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)
- [0597] MS (ESI(+)) m/e 409 (M+H) $^+$.
- [0598] 실시예 54
- [0599] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(4-에틸페닐)우레아
- [0600] X = 1-이소시아네이토-4-에틸벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (t, J=7.46 Hz, 3H), 2.58 (q, J=7.46 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.84 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.76 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 389 (M+H) $^+$.
- [0601] 실시예 55
- [0602] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)우레아
- [0603] X = 1-이소시아네이토-4-플루오로벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.14 (t, J=8.99 Hz, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (dd, J=9.16, 4.75 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 379 (M+H) $^+$.
- [0604] 실시예 56
- [0605] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-페닐우레아
- [0606] X = 이소시아네이토벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 2H), 6.98 (t, J=7.46 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.80 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.80 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 361 (M+H) $^+$.
- [0607] 실시예 57

- [0608] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-브로모페닐)우레아
- [0609] X = 1-이소시아네이트-3-브로모벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.95 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 440 (M+H) $^+$.
- [0610] 실시예 58
- [0611] N-(3-아세틸페닐)-N'-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]우레아
- [0612] X = 1-이소시아네이트-3-아세틸벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.58 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.70 (dd, J=7.12, 2.37 Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.99 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 403 (M+H) $^+$.
- [0613] 실시예 59
- [0614] 메틸 3-[(4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐)아미노]카보닐)아미노]벤조에이트
- [0615] X = 메틸 3-이소시아네이트벤조에이트. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.87 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.83 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.23 (t, J=1.87 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 419 (M+H) $^+$.
- [0616] 실시예 60
- [0617] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일우레아
- [0618] X = 5-이소시아네이트인단. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96-2.05 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.15 (d, J=1.70 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.42 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 401 (M+H) $^+$.
- [0619] 실시예 61
- [0620] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0621] X = 1-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.67 (d, J=4.75 Hz, 4H), 7.83 (d, J=5.43 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 429 (M+H) $^+$.
- [0622] 실시예 62
- [0623] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-플루오로-4-메틸페닐)우레아
- [0624] X = 1-이소시아네이트-3-플루오로-4-메틸벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17 (d, J=1.36 Hz, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.05 (dd, J=8.31, 2.20 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.48 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.42 Hz, 1H), 7.37 (d,

J=8.48 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (d, J=2.03 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 393 (M+H)⁺.

[0625] 실시예 63

[0626] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(4-브로모-3-메틸페닐)우레아

[0627] X = 1-이소시아네이토-4-브로모-3-메틸벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.37 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 454 (M+H)⁺.

[0628] 실시예 64

[0629] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0630] X = 1-이소시아네이토-4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (d, J=4.07 Hz, 2H), 7.66 (d, J=2.37 Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.03 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 463 (M+H)⁺.

[0631] 실시예 65

[0632] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로-4-플루오로페닐)우레아

[0633] X = 1-이소시아네이토-3-클로로-4-플루오로벤젠. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.357.39 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.82 (d, J=5.42 Hz, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 413 (M+H)⁺.

[0634] 실시예 66

[0635] N-[4-(4-아미노-2-메틸-7-니트로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0636] 실시예 66A

[0637] 3-브로모-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온

[0638] 목적하는 생성물은 실시예 1A에서의 (2E)-3-(4-브로모-2-티에닐)아크릴산을 3-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)아크릴산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 245 (M+H)⁺.

[0639] 실시예 66B

[0640] 3-브로모-2-메틸-7-니트로티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온

[0641] 황산(5ml) 중 질산(1.68ml, 70%, 26.8mmol)의 용액을 황산(15ml) 중 실시예 66A(3.27g, 13.4mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 생성되는 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 밤새 가온하고, 냉수에 붓는다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 2.47g의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 64%). MS (ESI(+)) m/e 290 (M+H)⁺.

- [0642] 실시예 66C
- [0643] 3-브로모-2-메틸-7-니트로티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0644] 목적하는 생성물은 실시예 1B에서의 실시예 1A를 실시예 66B로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 289 (M+H)⁺.
- [0645] 실시예 66D
- [0646] N-(3-메틸페닐)-N'-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아
- [0647] THF(90ml) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(5.03g, 23mmol) 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠(2.95ml, 23mmol)의 0℃ 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 아세토니트릴에 현탁시키고, 여과한다. 필터 케이크를 건조시켜 8.09g의 목적하는 생성물을 수득한다.
- [0648] 실시예 66E
- [0649] N-[4-(4-아미노-2-메틸-7-니트로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0650] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 각각 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 66C 및 실시예 66D로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.91 (br s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.66 (d, J=8.48 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺.
- [0651] 실시예 67
- [0652] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0653] 실시예 67A
- [0654] 3-브로모-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0655] 목적하는 생성물은 실시예 1B에서의 실시예 1A를 실시예 66A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 244 (M+H)⁺.
- [0656] 실시예 67B
- [0657] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0658] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 67A 및 실시예 66D로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.62 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.75 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 389 (M+H)⁺.
- [0659] 실시예 68
- [0660] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [0661] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 67A 및 4-({(3-클로로페닐)아

미노]카보닐}아미노)페닐보론산(실시예 66D에서의 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 1-이소시아네이트-3-클로로벤젠으로 대체함으로써 제조)으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.26 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.16 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.32 (d, J=3.39 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.75 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 409 (M+H) $^+$.

[0662] 실시예 69

[0663] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-5,7-디메틸-1,3-벤즈옥사졸-2-아민

[0664] 실시예 69A

[0665] 5,7-디메틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-2-아민

[0666] 1-브로모-4-이소티오시아네이트벤젠(63.92g, 0.298 mol) 및 THF(1200ml)의 혼합물을 2-아미노-4,6-디메틸페놀(41.8g, 0.304 mol)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, EDCI (68.46g, 0.358 mol)로 처리하고, 40℃까지 16시간 동안 가온하고, 실온으로 냉각시키고, 여과한다. 여액을 50℃에서 최종 용적 약 300ml로 농축시키고, 아세토니트릴(800ml)로 처리하고 약 200ml의 용적으로 농축시키고, 아세토니트릴(800ml)로 처리하고, 다시 200ml의 용적으로 농축시킨다. 혼합물을 아세토니트릴(800ml)로 처리하고 실온으로 냉각시키고 여과한다. 필터 케이크를 아세토니트릴(100ml)로 세척하고 일정한 중량으로 진공 오븐에서 24시간 동안 45℃에서 건조시켜 85.8g(85%)의 5,7-디메틸-1,3-벤즈옥사졸-2-아민을 수득한다. 5,7-디메틸-1,3-벤즈옥사졸-2-아민(76.4g, 0.230 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(73.9g, 0.292 mol), 아세트산칼륨(71.5g, 0.730 mol) 및 DMF (760ml)의 혼합물을 진공 탈기 및 질소 퍼징을 통해 3회 순환시키고, Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (19.9g, 0.024 mol)로 처리하고, 밀폐시키고, 진공 배기 및 질소 퍼징을 통해 3회 순환시키고, 80℃로 5시간 동안 가열하고, 고진공(0.2mm Hg)에서 40 내지 80℃에서 증류시켜 DMF를 제거한다. 잔류물을 CH₂Cl₂(1300ml)로 처리하고, 10분 동안 교반하고, 여과한다. 필터 케이크를 CH₂Cl₂(300ml)로 세척하고 여액을 약 800ml의 용적으로 농축시킨다. 용액을 SiO₂(509g)로 처리하고, 10분 동안 교반하고 SiO₂(790g) 베드상에 4L의 유리 깔때기에 붓는다. SiO₂는 16L이 15% 에틸 아세테이트로 세척하고 용액은 50℃에서 농축된다. 농축물을 헵탄(800ml)으로 처리하고, 농축시키고, 헵탄(900ml)으로 처리하고 50℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 2시간 동안 냉각시키고, 여과한다. 필터 케이크를 100ml 헵탄으로 세척하고 일정한 중량으로 진공 오븐에서 45℃에서 24시간 동안 건조시켜 68.3g의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 77%). 최종 생성물은 HPLC에 의한 98.2%의(분석 표준과 대조) 성능으로 결정된다. R_t = 6.5분, HPLC 조건: Zorbax SB-C8 Rapid Resolution(4.6mm x 75mm, 3.5 μ m): 유속 1.5mL/분; 7분에 걸쳐 5:95 내지 95:5 아세토니트릴:물(0.1% H₃PO₄).

[0667] 실시예 69B

[0668] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-5,7-디메틸-1,3-벤즈옥사졸-2-아민

[0669] 목적하는 생성물은 실시예 10A에 있어서 각각 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 67A 및 실시예 69A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (d, J=5.42 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.76 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.48 Hz, 2H), 10.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 401 (M+H) $^+$.

[0670] 실시예 70

[0671] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-5,7-디메틸-1,3-벤즈옥사졸-2-아민

- [0672] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산을 실시예 69A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.83 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.48 Hz, 2H), 10.84 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 387 (M+H) $^+$.
- [0673] 실시예 71
- [0674] N-[4-(4,7-디아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0675] 에탄올(16mℓ) 및 물 (4mℓ) 중 실시예 66E(0.44g, 1.01mmol), NH₄Cl(0.054g, 1.01mmol) 및 이온 파우더(0.45g, 8.1mmol)의 현탁액을 3시간 동안 80℃에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 규조토(Celite[®])를 통해 여과한다. 패드를 에틸 아세테이트 및 에탄올로 세척하고 여액을 3회 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합되는 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 5% 메탄올/디클로로메탄으로 실리카 겔상에 서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.15g의 목적하는 생성물을 수득한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.81 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 404 (M+H) $^+$.
- [0676] 실시예 72
- [0677] N-{4-아미노-2-메틸-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}니코틴아미드
- [0678] 실시예 72A
- [0679] 3급 부틸 3-브로모-2-메틸-7-니트로티에노[3,2-c]피리딘-4-일카바메이트
- [0680] 실시예 66C(0.506g, 1.76mmol) 및 NaH (111mg, 95% 분산액, 4.4mmol)의 0℃ 혼합물을 20분 동안 교반하고, DMF(15mℓ) 중 디-3급-부틸 디카보네이트(461mg, 2.1mmol)의 용액으로 처리하고, 추가로 2시간 동안 0℃에서 교반하고 포화 수성 NH₄Cl로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 배합된 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시켜 0.605g의 목적하는 생성물을 수득한다. MS(ESI(+)) m/e 389(M+H) $^+$.
- [0681] 실시예 72B
- [0682] 3급 부틸 7-아미노-3-브로모-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4-일카바메이트
- [0683] 목적하는 생성물은 실시예 71에서의 실시예 66E를 실시예 72A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 359 (M+H) $^+$.
- [0684] 실시예 72C
- [0685] 3급 부틸 3-브로모-2-메틸-7-[(3-피리디닐카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-4-일카바메이트
- [0686] 목적하는 생성물은 실시예 17B에서의 실시예 17A 및 아세틸 클로라이드를 각각 실시예 72B 및 니코티노일 클로라이드로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(-)) m/e 462 (M-H) $^-$.
- [0687] 실시예 72D

- [0688] N-{4-아미노-2-메틸-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}니코틴아미드
- [0689] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 72C 및 실시예 66D로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.27 (d, J=11.53 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.59 (d, J=5.09 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.80 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.79 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.47 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 509 (M+H) $^+$.
- [0690] 실시예 73
- [0691] N-{4-아미노-2-메틸-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드
- [0692] 목적하는 생성물은 실시예 72C-D에서의 니코티노일 클로라이드를 2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 6H), 5.36 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.27 (d, J=12.88 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.81 Hz, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.76 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 594 (M+H) $^+$.
- [0693] 실시예 74
- [0694] N-{4-아미노-2-메틸-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-3-(디메틸아미노)벤즈아미드
- [0695] 목적하는 생성물은 실시예 72C-D에서의 니코티노일 클로라이드를 3-디메틸아미노벤조일 클로라이드로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 5.20 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.27 (d, J=10.85 Hz, 2H), 7.31 (s, 5H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 551 (M+H) $^+$.
- [0696] 실시예 75
- [0697] N-{4-아미노-2-메틸-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}펜탄아미드
- [0698] 목적하는 생성물은 실시예 72C-D에서의 니코티노일 클로라이드를 펜타노일 클로라이드로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (t, J=7.29 Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (t, J=7.29 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.05 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.62 (d, J=4.07 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H) $^+$.
- [0699] 실시예 76
- [0700] N-[4-(4-아미노-7-브로모티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0701] 실시예 76A
- [0702] 3급 부틸 4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐카바메이트

- [0703] 목적하는 생성물은 실시예 72A에서의 실시예 66C를 실시예 17A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(-)) m/e 340 (M-H)⁻.
- [0704] 실시예 76B
- [0705] 3급 부틸 4-(4-아미노-7-브로모티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐카바메이트
- [0706] 디클로로메탄(5ml) 중 브로민(0.4ml, 4.6mmol)의 용액을 디클로로메탄 (30ml) 중 -5℃의 실시예 76A(1.57g, 4.6mmol) 용액에 적가한다. 혼합물을 -5℃ 내지 0℃에서 15분 동안 교반하고 1:1의 포화 NaHCO₃ 및 포화 NaHSO₃(10ml)로 급냉시킨다. 유기상을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시켜 1.85g의 목적하는 생성물을 수득한다. MS(ESI(+)) m/e 421(M+H)⁺.
- [0707] 실시예 76C
- [0708] 3-(4-아미노페닐)-7-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0709] TFA(4ml) 및 디클로로메탄(5ml) 중 실시예 76B(0.5g, 1.1mmol)의 용액을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 실온으로 2시간 동안 가온하고, 농축시킨다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시켜 0.332g의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 321 (M+H)⁺.
- [0710] 실시예 76D
- [0711] N-[4-(4-아미노-7-브로모티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0712] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 76C로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 454 (M+H)⁺.
- [0713] 실시예 77
- [0714] 3급 부틸 (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴레이트
- [0715] 실시예 77A
- [0716] 3급 부틸 4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐카바메이트
- [0717] 목적하는 생성물은 실시예 10B에서의 실시예 10A를 실시예 76A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 468 (M+H)⁺.
- [0718] 실시예 77B
- [0719] 3-(4-아미노페닐)-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0720] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 77A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 368 (M+H)⁺.

- [0721] 실시예 77C
- [0722] 3급 부틸 (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴레이트
- [0723] 목적하는 생성물은 실시예 11A에서의 실시예 10B를 실시예 77B로 대체하고, 실시예 1D에서의 실시예 1C를 생성물로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 6.03 (s, 2H), 6.32 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.60 (d, J=3.73 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (d, J=15.94 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 501 (M+H) $^+$.
- [0724] 실시예 78
- [0725] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴산
- [0726] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 77C로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.59 (d, J=16.28 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.76 (d, J=16.28 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 445 (M+H) $^+$.
- [0727] 실시예 79 내지 103은 실시예 11C에서의 2-피페라지논, 실시예 11B 및 HOBt를 각각 적합한 아민(X), 실시예 78 및 TBTU로 대체함으로써 제조된다.
- [0728] 실시예 79
- [0729] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N,N-디메틸아크릴아미드
- [0730] X = 디메틸아민 하이드로클로라이드. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.02 (d, J=15.60 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 472 (M+H) $^+$.
- [0731] 실시예 80
- [0732] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소-3-(3-옥소-1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0733] X = 2-피페라지논. 생성물은 실시예 82에 기재된 바와 같은 조약한 생성물을 정제함에 의해 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조되었다.
- [0734] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.81 (d, J=36.96 Hz, 4H), 4.21 (d, J=65.77 Hz, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 527 (M+H) $^+$.
- [0735] 실시예 81
- [0736] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-(2-피리디닐

메틸)아크릴아미드

[0737] X = 1-(2-피리디닐)메탄아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 4.52 (d, J=6.10 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.73 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.61 (d, J=3.73 Hz, 2H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.75 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.83 (t, J=5.93 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 535 (M+H) $^+$.

[0738] 실시예 82

[0739] 3-(((2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-2-프로페노일)아미노)-2-티오펜카복스아미드

[0740] X= 3-아미노-2-티오펜카복스아미드. 생성물은 10 내지 100%의 아세트니트릴/0.1% 수성 TFA의 성분을 사용하는 물 시메트리 C8 컬럼 상에(25mm x 100mm, 7mm 입자크기) 8분에 걸쳐(10분 런 타임) 유속 40ml/분에서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 트리플루오로아세트레이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.48 Hz, 3H), 7.77 (dd, J=10.51, 5.09 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 11.49 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 569 (M+H) $^+$.

[0741] 실시예 83

[0742] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]아크릴아미드

[0743] X = 2-(4-모르폴리닐)에탄아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.43 (t, J=6.10 Hz, 4H), 3.32-3.37 (m, 5H), 3.59-3.61 (m, 4H), 5.87 (s, 2H), 6.62 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.55-7.63 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (t, J=5.59 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 557 (M+H) $^+$.

[0744] 실시예 84

[0745] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-[3-(1-피롤리디닐)프로필]아크릴아미드

[0746] X= 3-(1-피롤리디닐)-1-프로판아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.70 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 3.28-3.37 (m, 9H), 5.86 (s, 2H), 6.59 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.55-7.63 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (t, J=5.43 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 555 (M+H) $^+$.

[0747] 실시예 85

[0748] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-[(1-에틸-2-피롤리디닐)메틸]아크릴아미드

[0749] X= (1-에틸-2-피롤리디닐)메틸아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (t, J=7.29 Hz, 3H), 1.53-1.87(m, 4H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.84-2.87 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 1H), 5.87

(s, 2H), 6.66 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.55-7.63 (m, 4H), 8.10 (d, J=7.46 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 555 (M+H)⁺.

[0750] 실시예 86

[0751] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-[2-(디에틸아미노)에틸]아크릴아미드

[0752] X= N,N-디에틸-1,2-에탄디아민. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (t, J=7.12 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H), 3.27-3.29 (m, 4H), 5.87 (s, 2H), 6.61 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.55-7.63 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 543 (M+H)⁺.

[0753] 실시예 87

[0754] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-(2-하이드록시에틸)아크릴아미드

[0755] X= 2-아미노에탄올. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 3.29-3.37 (m, 2H), 3.49 (q, J=5.88 Hz, 2H), 4.75 (t, J=5.43 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 6.64 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (t, J=5.76 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H)⁺.

[0756] 실시예 88

[0757] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-(3-피리디닐메틸)아크릴아미드

[0758] X= 1-(3-피리디닐)메탄아민. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 4.45 (d, J=5.76 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.65 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 5H), 7.73 (d, J=7.80 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.48 (dd, J=4.75, 1.70 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.78 (t, J=5.76 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 535 (M+H)⁺.

[0759] 실시예 89

[0760] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-(2,3-디하이드록시프로필)아크릴아미드

[0761] X= 3-아미노-1,2-프로판디올. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 3.12-3.37 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 1H), 4.59 (t, J=5.76 Hz, 1H), 4.83 (d, J=4.75 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 6.69 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.56-7.63 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.26 (t, J=5.76 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 516 (M-H)⁻.

[0762] 실시예 90

- [0763] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-(4-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [0764] X= 1-(4-피리디닐)메탄아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 4.46 (d, J=5.76 Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.69 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.31 (d, J=5.76 Hz, 3H), 7.40 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.64-7.68 (m, 4H), 8.15 (s, 1H), 8.52 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.53 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.83 (t, J=6.10 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 535 (M+H) $^+$.
- [0765] 실시예 91
- [0766] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소-3-(1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0767] X= 피페라진. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.63-3.90 (m, 8H), 6.66 (s, 2H), 6.81 (d, J=6.78 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.12 Hz, 2H), 7.65 (d, J=6.10 Hz, 2H), 7.75 (d, J=21.36 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.86 (s, 3H), 9.10 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 513 (M+H) $^+$.
- [0768] 실시예 92
- [0769] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]아크릴아미드
- [0770] X= 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리딘논. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.72 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.22 (t, J=7.97 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.15-3.38 (m, 6H), 5.87 (s, 2H), 6.59 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.56-7.63 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (t, J=5.60 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 569 (M+H) $^+$.
- [0771] 실시예 93
- [0772] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-페닐아크릴아미드
- [0773] X= 아닐린. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.97 (s, 2H), 6.79-8.84 (m, 2H), 7.07 (t, J=7.29 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.74-7.75 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 518 (M-H) $^-$.
- [0774] 실시예 94
- [0775] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-3-피리디닐아크릴아미드
- [0776] X= 3-피리딘아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 6.79 (d, J=5.09 Hz, 2H), 6.83 (d, J=3.39 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.80 (d, J=15.93 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 (dd, J=4.75, 1.36 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.87 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.49 (s, 1H); MS (ESI(-))

m/e 519 (M-H)⁻.

[0777] 실시예 95

[0778] N-((2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-2-프로페노일)글리신아미드

[0779] X=글리신아미드. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 3.80 (d, J=5.76 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.70 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 3H), 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (t, J=5.76 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 501 (M+H)⁺.

[0780] 실시예 96

[0781] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아크릴아미드

[0782] X= 3-(1H-이미다졸-1-일)-1-프로판아민. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.89-1.99 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.18 (dd, J=12.55, 6.78 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.95 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.59 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.46 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (t, J=5.59 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 552 (M+H)⁺.

[0783] 실시예 97

[0784] 3급 부틸 N-((2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-2-프로페노일)-β-알라니네이트

[0785] X=3급 부틸 β-알라니네이트. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (t, J=6.78 Hz, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.59 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.56-7.63 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (t, J=5.59 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 572 (M+H)⁺.

[0786] 실시예 98

[0787] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-모르폴리닐)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0788] X= 모르폴린. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 3.64 (s, 8H), 5.93 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.05 (d, J=15.26 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.70 (d, J=15.60 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 514 (M+H)⁺.

[0789] 실시예 99

[0790] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-메틸아크릴아미드

- [0791] X=메틸아민 하이드로클로라이드. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.75 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.99 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 458 (M+H) $^+$.
- [0792] 실시예 100
- [0793] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴아미드
- [0794] X= 암모니아. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.58 (d, J=16.27 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.17 (t, J=7.46 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.60-7.62 (m, 5H), 8.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 444 (M+H) $^+$.
- [0795] 실시예 101
- [0796] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(5-아미노-1H-피라졸-1-일)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0797] X = 1H-피라졸-5-아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.73-1.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 6.02 (d, J=2.71 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.80 (d, J=16.28 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.02 (d, J=16.27 Hz, 1H), 8.19 (d, J=3.05 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 510 (M+H) $^+$.
- [0798] 실시예 102
- [0799] 3급 부틸 N-((2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-2-프로페노일)글리시네이트
- [0800] X= 3급 부틸 글리시네이트. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 3.88 (d, J=6.10 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.66 (d, J=16.28 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.60 (d, J=3.73 Hz, 2H), 7.64-7.66 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.59 (t, J=5.93 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.99 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 558 (M+H) $^+$.
- [0801] 실시예 103
- [0802] N-((2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-2-프로페노일)- β -알라닌
- [0803] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 97로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.48 (d, J=10.85 Hz, 2H), 3.41 (q, J=6.44 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.82-6.87 (m, 4H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (t, J=5.59 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.06 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 516 (M+H) $^+$.

- [0804] 실시예 104
- [0805] N-((2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-2-프로페노일)글리신
- [0806] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 102로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.94 (d, J=5.76 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 6.90 (d, J=16.28 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=16.28, 8.48 Hz, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.96 (d, J=5.43 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.75 (t, J=5.76 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 502 (M+H) $^+$.
- [0807] 실시예 105
- [0808] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로파노에이트
- [0809] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 77로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.63 (t, J=7.29 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.46 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 503 (M+H) $^+$.
- [0810] 실시예 106
- [0811] 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로판산
- [0812] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 105로 대체함으로써 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.74 (t, J=7.29 Hz, 2H), 3.02 (t, J=7.46 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 447 (M+H) $^+$.
- [0813] 실시예 107
- [0814] 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]프로판아미드
- [0815] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 2-피페라지논, 실시예 11B 및 HOBt-2-(4-모르폴리닐)에탄아민을 각각 2-(4-모르폴리닐)에탄아민, 실시예 106 및 TBTU로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.31-2.36 (m, 9H), 2.92 (m, 2H), 3.16 (q, J=6.67 Hz, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (t, J=5.59 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 559 (M+H) $^+$.
- [0816] 실시예 108
- [0817] 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-메틸프로판아미드
- [0818] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 2-피페라지논, 실시예 11B 및 HOBt를 각각 메틸아민, 실시예 106 및 TBTU

로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.57 (d, J=4.41 Hz, 3H), 2.89-2.94 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (d, J=4.41 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 460 (M+H) $^+$.

[0819] 실시예 109

[0820] 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로판아미드

[0821] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 100으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.79 (s, 2H), 7.21 (d, J=44.61 Hz, 2H), 7.34 (d, J=17.78 Hz, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 446 (M+H) $^+$.

[0822] 실시예 110

[0823] 에틸 2E)-3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}아크릴레이트

[0824] 목적하는 생성물은 실시예 11A에서의 실시예 10B 및 3급-부틸 아크릴레이트를 각각 실시예 76B 및 에틸 아크릴레이트로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (t, J=7.12 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.22 (q, J=7.23 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.39 (d, J=16.27 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (d, J=15.60 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 473 (M+H) $^+$.

[0825] 실시예 111

[0826] 에틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로판오에이트

[0827] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 110으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (t, J=7.12 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.72 (t, J=7.46 Hz, 2H), 2.97 (t, J=7.29 Hz, 2H), 4.07 (q, J=7.12 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H) $^+$.

[0828] 실시예 112

[0829] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[0830] 실시예 112A

[0831] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴산

[0832] 목적하는 생성물은 실시예 A-B에서의 실시예 10B를 실시예 77A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.44-5.48 (br s, 2H), 6.55 (d, J=16.27 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.03 (s, 3H), 7.20 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 8.33 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 312 (M+H) $^+$.

- [0833] 실시예 112B
- [0834] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0835] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 2-피페라지논, 실시예 11B 및 HOBt를 각각 메틸아민, 실시예 112A 및 TBTU로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.72 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.55 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.56 (d, J=15.94 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.18 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 325 (M+H) $^+$.
- [0836] 실시예 113
- [0837] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(메틸아미노)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-3-메틸벤즈아미드
- [0838] 목적하는 생성물은 실시예 17B에서의 아세틸 클로라이드 및 실시예 17A를 각각 3-메틸벤조일 클로라이드 및 실시예 112로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (s, 3H), 2.74 (d, J=4.41 Hz, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.60 Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.43 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.59 (d, J=15.94 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.95 (d, J=8.14 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.75 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 443 (M+H) $^+$.
- [0839] 실시예 114
- [0840] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-{[(3-메틸페닐)설포닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [0841] DMF(1ml) 중 3-메틸벤젠설포닐 클로라이드(70mg, 0.37mmol)의 용액을 DMF(3ml) 중 실시예 112(0.117g, 0.36mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.057ml, 0.54mmol)의 -30℃ 용액에 적가한다. 생성되는 혼합물을 -30℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 1.5시간 동안 가온하고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분재한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 세척한다. 배합되는 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 5% 메탄올/디클로로메탄으로 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 55mg의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 32%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.37 (s, 3H), 2.72 (d, J=4.75 Hz, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.56 (d, J=15.94 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.46 (d, J=5.43 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.09 Hz, 1H), 10.50 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 479 (M+H) $^+$.
- [0842] 실시예 115
- [0843] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(메틸아미노)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)벤즈아미드
- [0844] 목적하는 생성물은 실시예 17B에서의 아세틸 클로라이드 및 실시예 17A를 각각 벤조일 클로라이드 및 실시예 112로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.74 (d, J=4.75 Hz, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.93 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.99-8.0 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.75 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 429 (M+H) $^+$.
- [0845] 실시예 116
- [0846] (2E)-3-(4-아미노-3-페닐티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N,N-디메틸아크릴아미드
- [0847] 목적하는 생성물은 실시예 14에서의 메틸아민 하이드로클로라이드를 디메틸아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.97 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.03 (d, J=15.60 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 5H), 7.64-7.68 (m, 2H), 8.26 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 324 (M+H)⁺.

[0848] 실시예 117

[0849] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[4-(디메틸아미노)부틸]아크릴아미드

[0850] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 2-피페라지논, 실시예 11B 및 HOBt를 각각 N,N-디메틸-1,4-부탄디아민, 실시예 112A 및 TBTU로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (s, 6H), 2.83 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 5.40 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.57 (d, J=15.94 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.59 (d, J=15.94 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 410 (M+H)⁺.

[0851] 실시예 118

[0852] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(3-피리디닐메틸)아크릴아미드

[0853] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 2-피페라지논, 실시예 11B 및 HOBt를 각각 1-(3-피리디닐)메탄아민, 실시예 112A 및 TBTU로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.76 Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.68 (d, J=5.42 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.03 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=7.46, 4.41 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (d, J=15.93 Hz, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.50 (dd, J=4.75, 1.70 Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.36 Hz, 1H), 8.84 (t, J=5.76 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 402 (M+H)⁺.

[0854] 실시예 119

[0855] 3-(4-아미노페닐)-7-[(1E)-3-옥소-3-(1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0856] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 2-피페라지논 및 실시예 11B를 각각 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트 및 실시예 112A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 8H), 4.24 (s, 2H), 6.76 (d, J=8.48 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.26 (d, J=15.60 Hz, 1H), 7.66 (d, J=15.60 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.92 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 380 (M+H)⁺.

[0857] 실시예 120

[0858] 3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로판산

[0859] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 112A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.72 (d, J=6.78 Hz, 4H), 2.89-2.99 (m, 2H), 6.71 (d, J=7.80 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.15 (d, J=7.80 Hz, 2H), 7.73 (d, J=6.10 Hz, 2H), 12.36 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 314 (M+H)⁺.

[0860] 실시예 121

[0861] 3-(4-아미노페닐)-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0862] 실시예 121A

- [0863] 3급 부틸 4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐카바메이트
- [0864] HF/메탄올/물(12mℓ:2.4mℓ:4mℓ) 중 실시예 77A(1.559g, 3.34mmol), 4-피리딜보론산(0.431g, 3.51mmol) 및 Na₂CO₃(0.37g, 3.51mmol)의 혼합물을 발포하는 질소에 의해 용액을 통해 15분 동안 탈기시키고 Pd(dppf)Cl₂(136mg, 0.17mmol)로 처리한다. 반응 용기를 밀폐시키고, 90℃로 17시간 동안 가열한다. 반응을 실온으로 냉각시키고 물 및 에틸 아세테이트사이에 분배한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 세척한다. 배합되는 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 3% 메탄올/디클로로메탄으로 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.65g의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 46%). MS (ESI(+)) m/e 419 (M+H)⁺.
- [0865] 실시예 121B
- [0866] 3-(4-아미노페닐)-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0867] TFA(3mℓ) 및 디클로로메탄(1mℓ) 중 실시예 121A(0.11g, 0.263mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고 질소 스트림하에 농축시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 연마하여 108mg의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.66 (s, 2H), 6.78 (d, J=8.14 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.91 (d, J=6.44 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.83 (d, J=6.44 Hz, 2H); MS (ESI(+)) m/e 319 (M+H)⁺.
- [0868] 실시예 122
- [0869] N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0870] DMF(3mℓ) and THF(3mℓ) 중 실시예 121B(0.18g, 0.57mmol)를 -20℃에서 적가되는 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠(0.085mℓ, 0.57mmol)으로 처리하고 실온으로 1.5시간 동안 가온한다. 생성되는 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 배합되는 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 3 내지 5% 메탄올/디클로로메탄으로 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 138mg의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.74 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.48 Hz, 3H), 7.51 (d, J=10.85 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.71-7.72 (m, 1H), 7.74 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.64 (dd, J=7.29, 2.20 Hz, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H), 8.70 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 524 (M+H)⁺.
- [0871] 실시예 123
- [0872] N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [0873] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H), 8.00 (dd, J=7.80, 2.03 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.71 Hz, 1H), 8.65-8.68 (m, 1H), 8.69 (d, J=1.70 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 470 (M+H)⁺.
- [0874] 실시예 124
- [0875] 3-(4-아미노페닐)-7-(3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

- [0876] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 4-피리딜보론산을 3-피리딜보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.39 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.69 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.80, 4.75 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.80 Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.07 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 319 (M+H) $^+$.
- [0877] 실시예 125
- [0878] N-{4-[4-아미노-7-(3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0879] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 각각 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠 및 실시예 124로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.14, 4.75 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.62 (dd, J=4.75, 1.70 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 452 (M+H) $^+$.
- [0880] 실시예 126
- [0881] 3-(4-아미노페닐)-7-(3-티에닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0882] 목적하는 생성물은 실시예 121A에서의 실시예 77A 및 4-피리딜보론산을 실시예 77B 및 3-티에닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.37 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.68 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.55 (dd, J=5.09, 1.36 Hz, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.78-7.79 (m, 1H), 8.05 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 324 (M+H) $^+$.
- [0883] 실시예 127
- [0884] N-{4-[4-아미노-7-(3-티에닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0885] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 각각 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠 및 실시예 126으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (dd, J=5.09, 1.36 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.73 (dd, J=4.92, 2.88 Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 455 (M-H) $^-$.
- [0886] 실시예 128
- [0887] N-{4-[4-아미노-7-(6-메톡시-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0888] 실시예 128A
- [0889] 3-(4-아미노페닐)-7-(6-메톡시-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [0890] 목적하는 생성물은 실시예 121A에서의 실시예 77A 및 4-피리딜보론산을 각각 실시예 77B 및 6-메틸-3-피리디닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 349 (M+H) $^+$.

- [0891] 실시예 128B
- [0892] N-{4-[4-아미노-7-(6-메톡시-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0893] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 128A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.99 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.65, 2.54 Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=7.46, 2.03 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 554 (M+H) $^+$.
- [0894] 실시예 129
- [0895] N-{4-[4-아미노-7-(6-메톡시-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [0896] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 각각 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠 및 실시예 128A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.53, 8.48 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.44 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 500 (M+H) $^+$.
- [0897] 실시예 130
- [0898] N-{4-[4-아미노-7-(6-메톡시-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0899] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 각각 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 128A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.99 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.48, 2.71 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.13 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 534 (M+H) $^+$.
- [0900] 실시예 131
- [0901] N-{4-[4-아미노-7-(4-시아노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0902] 실시예 131A
- [0903] 4-[4-아미노-3-(4-아미노-페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-벤조니트릴
- [0904] 목적하는 생성물은 실시예 121A에서의 실시예 77A 및 4-피리딜보론산을 각각 실시예 77B 및 4-시아노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 343 (M+H) $^+$.
- [0905] 실시예 131B
- [0906] N-{4-[4-아미노-7-(4-시아노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

닐]우레아

[0907] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 131A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.71 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.51 (d, J=10.85 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.64 (dd, J=7.46, 2.37 Hz, 1H), 8.98 (d, J=3.05 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 548 (M+H) $^+$.

[0908] 실시예 132

[0909] N-{4-[4-아미노-7-(4-시아노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[0910] 목적하는 생성물은 실시예 121B에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 각각 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠 및 실시예 131A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.31 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.97-8.03 (m, 4H), 8.56 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 494 (M+H) $^+$.

[0911] 실시예 133

[0912] N-{4-[4-아미노-7-(2-메톡시-5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[0913] 실시예 133A

[0914] 3-(4-아미노페닐)-7-(2-메톡시-5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0915] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 4-피리딜보론산을 2-메톡시-5-피리미디닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 350 (M+H) $^+$.

[0916] 실시예 133B

[0917] N-{4-[4-아미노-7-(2-메톡시-5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[0918] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 131A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.00 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.48 Hz, 3H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.63-8.66 (m, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.98 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 555 (M+H) $^+$.

[0919] 실시예 134

[0920] N-{4-[4-아미노-7-(2-메톡시-5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[0921] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 각각 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 131A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.00 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 9.03 (s,

1H), 9.13 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 537 (M+H)⁺.

[0922] 실시예 135

[0923] N-{4-[4-아미노-7-(2,6-디메틸-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0924] 실시예 135A

[0925] 3-(4-아미노페닐)-7-(2,6-디메틸-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0926] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 실시예 121B를 2,6-디메틸-3-피리디닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 347 (M+H)⁺.

[0927] 실시예 135B

[0928] N-{4-[4-아미노-7-(2,6-디메틸-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0929] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 135A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.68 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.64 (dd, J=7.46, 2.03 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 552 (M+H)⁺.

[0930] 실시예 136

[0931] N-{4-[4-아미노-7-(5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0932] 실시예 136A

[0933] 3-(4-아미노페닐)-7-(5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0934] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 4-피리딜보론산을 5-피리미디닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 320 (M+H)⁺.

[0935] 실시예 136B

[0936] N-{4-[4-아미노-7-(5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0937] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 각각 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠 및 실시예 136A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 5.75 (d, J=2.71 Hz, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.23 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 453 (M+H)⁺.

[0938] 실시예 137

[0939] N-{4-[4-아미노-7-(5-피리미디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페]

닐]우레아

[0940] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 136A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.74 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.48 Hz, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.48 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.65 (d, J=7.12 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 525 (M+H) $^+$.

[0941] 실시예 138

[0942] 3-(4-아미노페닐)-7-[4-(벤질옥시)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[0943] 목적하는 생성물은 실시예 121A에서의 실시예 77A 및 4-피리딜보론산을 각각 실시예 77B 및 4-벤질옥시페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.18 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.68 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 424 (M+H) $^+$.

[0944] 실시예 139

[0945] 4-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페놀

[0946] 48% HBr(2mL) 및 아세트산(4mL) 중 실시예 138(132 mg)의 현탁액을 80°C에서 3시간 동안 가열한다. 생성되는 균일한 용액을 농축시키고 잔류물을 에탄올/디에틸 에테르로부터 연마하여 130mg의 목적하는 생성물 디하이드로브로마이드를 수득한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.67 (s, 2H), 6.95-6.98 (m, 6H), 7.34 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.82 Hz, 2H), 9.83 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 334 (M+H) $^+$.

[0947] 실시예 140

[0948] N-{4-[4-아미노-7-(4-하이드록시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[0949] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 138로 대체하고, 실시예 139에서의 실시예 138을 생성물로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 6.82 (d, J=7.12 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.18 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.89 (d, J=4.07 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 467 (M+H) $^+$.

[0950] 실시예 141

[0951] 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-메틸벤즈아미드

[0952] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 4-피리딜보론산을 3-[(메틸아미노)카보닐]페닐보론산으로 대체하고, 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 생성물 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조된다. 생성물을 시 82에 기술한 바와 같이 HPLC에 의해 정제한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.82 (d, J=7.46 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.18 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.19 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 508 (M+H) $^+$.

- [0953] 실시예 142
- [0954] N-[4-(4-아미노-7-페닐티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0955] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 4-피리딜보론산을 페닐보론산으로 대체하고, 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 생성물 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 4H), 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.12 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 451 (M+H) $^+$.
- [0956] 실시예 143
- [0957] N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0958] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.73 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.67 (t, J=2.20 Hz, 2H), 8.69 (d, J=1.36 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 452 (M+H) $^+$.
- [0959] 실시예 144
- [0960] N-{4-[4-아미노-7-(4-하이드록시-1-부티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0961] 실시예 144A
- [0962] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0963] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 77B로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 501 (M+H) $^+$.
- [0964] 실시예 144B
- [0965] N-{4-[4-아미노-7-(4-하이드록시-1-부티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0966] 피페리딘 (3ml) 중 실시예 144A(0.227g, 0.45mmol)의 현탁액을 질소 버블링에 의해 5분 동안 현탁액을 통해 탈기시키고, 3-부틴-1-올(0.069ml, 0.91mmol), Pd(PPh $_3$) $_4$ (26mg, 0.023mmol) 및 CuI(5mg, 0.023mmol)로 처리한 다음, 80℃까지 밀폐된 튜브에서 30분 동안 가열한다. 생성되는 균일한 용액을 실온으로 냉각시키고 질소 스트림 하에 농축시킨다. 잔류물을 5% 메탄올/디클로로메탄으로 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 164mg의 목적하는 생성물을 수득한다(수율 81%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.65 (t, J=6.78 Hz, 2H), 3.63 (q, J=6.73 Hz, 2H), 4.92 (t, J=5.59 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 443 (M+H) $^+$.
- [0967] 실시예 145 내지 156은 실시예 144B에서의 3-부틴-1-올을 적합한 알킨(X)으로 대체함으로써 제조된다.

- [0968] 실시예 145
- [0969] N-{4-[4-아미노-7-(3-페녹시-1-프로피닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0970] X = (2-프로피닐옥시)벤젠. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.29 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.46 Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 505 (M+H) $^+$.
- [0971] 실시예 146
- [0972] N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0973] X= 4-에티닐피리딘. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 6.00 (s, 2H), 6.81 (d, J=6.78 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (d, J=5.09 Hz, 2H), 7.59 (d, J=6.10 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.66 (s, 3H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 476 (M+H) $^+$.
- [0974] 실시예 147
- [0975] N-[4-(4-아미노-7-{3-[벤질(메틸)아미노]-1-프로피닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0976] X = N-벤질-N-메틸-N-2-프로피닐아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 9H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.81 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 532 (M+H) $^+$.
- [0977] 실시예 148
- [0978] N-{4-[4-아미노-7-(3-하이드록시-1-프로피닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0979] X= 2-프로핀-1-올. 생성물은 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26 (t, J=4.41 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 429 (M+H) $^+$.
- [0980] 실시예 149
- [0981] N-{4-[4-아미노-7-(3-피리디닐에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0982] X = 3-에티닐피리딘. 생성물은 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 비스(트리플루오로아세트이트) 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.62-7.66(m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.04 (ddd, J=8.31, 1.86, 1.70 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.64 (d, J=4.07 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.99 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 476 (M+H) $^+$.

- [0983] 실시예 150
- [0984] N-(4-{4-아미노-7-[3-(페닐설파닐)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0985] X = (2-프로피닐설파닐)벤젠. 생성물은 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.36 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.67 Hz, 1H), 7.27 (d, J=4.60 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.38-7.41 (m, 5H), 7.53 (d, J=7.36 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 521 (M+H) $^+$.
- [0986] 실시예 151
- [0987] N-{4-[4-아미노-7-(4-시아노-1-부티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0988] X = 4-펜탄니트릴. 생성물은 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 6.66 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.99 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 452 (M+H) $^+$.
- [0989] 실시예 152
- [0990] N-{4-[4-아미노-7-(1-펜티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0991] X= 1-펜틴. 생성물은 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (t, J=7.29 Hz, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 441 (M+H) $^+$.
- [0992] 실시예 153
- [0993] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0994] X = N,N-디에틸-N-2-프로피닐아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (t, J=7.12 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.59 (q, J=7.12 Hz, 4H), 3.70 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 484 (M+H) $^+$.
- [0995] 실시예 154
- [0996] N-{4-[4-아미노-7-(4-페닐-1-부티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [0997] X = 3-부티닐벤젠. 생성물은 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.83-2.96 (m, 4H), 6.67 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 5H), 7.40 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 501 (M-H) $^-$.

- [0998] 실시예 155
- [0999] N-(4-{4-아미노-7-[3-(메틸아미노)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1000] X = N-메틸-N-2-프로피닐아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 442 (M+H) $^+$.
- [1001] 실시예 156
- [1002] N-[4-(4-아미노-7-{3-[(아미노카보닐)아미노]-1-프로피닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1003] X = N-2-프로피닐우레아. 생성물은 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 비스(트리플루오로 아세테이트) 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 4.14 (d, J=4.75 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.45 (t, J=5.59 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 471 (M+H) $^+$.
- [1004] 실시예 157
- [1005] N-{4-[4-아미노-7-(4-하이드록시부틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1006] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 144B로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.48-1.57 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.71 (t, J=7.29 Hz, 2H), 3.43-3.46 (m, 2H), 4.39 (t, J=5.09 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 447 (M+H) $^+$.
- [1007] 실시예 158
- [1008] 3-(4-아미노페닐)-7-(4-이소퀴놀리닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1009] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 4-피리딜보론산을 4-이소퀴놀리닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.40 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.81 (ddd, J=8.39, 6.87, 1.70 Hz, 1H), 8.09-8.11 (m, 3H), 8.63 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.21 (d, J=2.03 Hz, 1H). MS (ESI(+)) m/e 369 (M+H) $^+$.
- [1010] 실시예 159
- [1011] 3-(4-아미노페닐)-7-(2,6-디플루오로-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1012] 목적하는 생성물은 실시예 121A-B에서의 4-피리딜보론산을 2,6-디플루오로-3-피리디닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.39 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.67-6.70 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.34-8.42 (m, 1H). MS (ESI(+)) m/e 355 (M+H) $^+$.

- [1013] 실시예 160
- [1014] 3-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1015] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산을 1H-인돌-6-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.41 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.05 (dd, J=8.14, 1.70 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.67 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.43 Hz, 1H), 11.29 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 266 (M+H) $^+$.
- [1016] 실시예 161
- [1017] N-{4-[4-아미노-7-(2,6-디플루오로-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [1018] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 159 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 6.83 (dd, J=4.58, 2.20 Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.36 (dd, J=8.14, 2.37 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.97, 1.87 Hz, 1H), 8.36-8.44 (m, 1H), 8.56 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 506 (M+H) $^+$.
- [1019] 실시예 162
- [1020] N-{4-[4-아미노-7-(2,6-디플루오로-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1021] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 159 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.39-8.44 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). MS (ESI(-)) m/e 486 (M-H) $^-$.
- [1022] 실시예 163
- [1023] N-{4-[4-아미노-7-(4-이소퀴놀리닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [1024] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121을 실시예 158로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.69 (s, 2H), 7.39-7.74 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.51 (d, J=11.19 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.37 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.22 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H). MS (ESI(-)) m/e 572 (M-H) $^-$.
- [1025] 실시예 164
- [1026] N-{4-[4-아미노-7-(4-이소퀴놀리닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1027] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을

각각 실시예 158 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.70 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.65 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.37 Hz, 1H). MS (ESI(+)) m/e 502 (M+H) $^+$.

[1028] 실시예 165

[1029] N-{4-[4-아미노-7-(3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1030] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121을 실시예 124로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.63 (s, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (m, J=8.48, 2.03, 1.70 Hz, 1H), 8.63-8.66 (m, 2H), 8.88 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.98 (d, J=3.05 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 524 (M+H) $^+$.

[1031] 실시예 166

[1032] N-{4-[4-아미노-7-(3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[1033] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 124 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.53, 8.48 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.14, 5.09 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.97, 1.86 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J=8.14, 2.03, 1.70 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.71 Hz, 1H), 8.62 (dd, J=4.75, 1.36 Hz, 1H), 8.88 (d, J=1.70 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 470 (M+H) $^+$.

[1034] 실시예 167 내지 170은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 적합한 보론산(X)으로 대체함으로써 제조된다.

[1035] 실시예 167

[1036] (2E)-3-{4-아미노-3-[4-(하이드록시메틸)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[1037] X= 4-(하이드록시메틸)페닐보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.4 Hz, 3H), 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.31 (t, J=5.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.4 Hz, 1H), MS (ESI(+)) m/e 340.1 (M+H) $^+$.

[1038] 실시예 168

[1039] (2E)-3-[4-아미노-3-(3,4-디메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[1040] X = 3,4-디메톡시페닐보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.7 Hz, 1H), MS (ESI(+)) m/e 370.1 (M+H) $^+$.

[1041] 실시예 169

- [1042] (2E)-3-[4-아미노-3-(3-클로로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [1043] X = 3-클로로페닐보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.4 Hz, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.4 Hz, 1H), MS (ESI(+)) m/e 344.0, 346.2 (M+H) $^+$.
- [1044] 실시예 170
- [1045] (2E)-3-[4-아미노-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [1046] X = 3-클로로-4-플루오로페닐보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=8.5, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.7 Hz, 1H), MS (ESI(+)) m/e 362.0, 364.2 (M+H) $^+$.
- [1047] 실시예 171
- [1048] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-브로모페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(4-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [1049] 실시예 171A
- [1050] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-브로모페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴산
- [1051] 목적하는 화합물은 실시예 10B에서의 실시예 10A를 실시예1B로 대체하고, 실시예 11A-B에서의 실시예 11A 및 피페라진-2-온을 각각 생성물 및 메틸아민으로 대체함으로써 제조된다.
- [1052] 실시예 171B
- [1053] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-브로모페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(4-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [1054] 목적하는 생성물은 실시예 14에서의 메틸아민 및 실시예 13을 각각 1-(4-피리디닐)메탄아민 및 실시예 171A로 대체한 다음, 실시예 82에 기술된 조건을 사용하는 HPLC 정제에 의해 비스(트리플루오로아세트이트) 염으로서 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.81 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, J=6.1 Hz, 2H), 9.02 (t, J=5.8 Hz, 1H). MS (ESI(+)) m/e 465.0, 467.0 (M+H) $^+$.
- [1055] 실시예 172 내지 174는 실시예 171B에서의 1-(4-피리디닐)메탄아민을 적합한 아민(X)으로 대체하여 비스(트리플루오로아세트이트) 염으로서 제조된다.
- [1056] 실시예 172
- [1057] 3-(4-브로모페닐)-7-[(1E)-3-(4-모르폴리닐)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1058] X = 모르폴린. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.59-3.67 (m, 8H), 5.87 (s, 2H), 7.06 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.67-7.74 (m, 4H), 8.32 (s, 1H).
- [1059] 실시예 173

- [1060] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-브로모페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아크릴아미드
- [1061] X = 3-(1H-이미다졸-1-일)-1-프로판아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (p, J=7.1, Hz, 2H), 3.23 (q, J=6.2 Hz, 2H), 4.25 (t, J=7.1 Hz, 2H), 6.41 (s, 2H), 6.66 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.84 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (t, J=5.8 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 482.0, 483.8 (M+H) $^+$.
- [1062] 실시예 174
- [1063] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-브로모페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]아크릴아미드
- [1064] X = N,N-디에틸-1,2-에탄디아민. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, J=7.3 Hz, 6H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.55 (q, J=5.8 Hz, 4H), 6.37 (s, 2H), 6.65 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.58 (t, J=5.6 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H, TFA 염-H). MS (ESI(+)) m/e 473.0, 474.9 (M+H) $^+$.
- [1065] 실시예 175
- [1066] N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-인돌-3-카복사아미드
- [1067] 실시예 175A
- [1068] 4-브로모-2-메톡시아닐린
- [1069] o-아니시딘(27.1g, 219mmol) 및 디클로로메탄(500ml)의 혼합물을 질소 대기하에 교반하고 2,4,4,6-테트라브로모-2,5-사이클로헥사디에논(90.0g, 219mmol)으로 대략 4개의 동일한 분취량으로 20분 동안 처리한다. 반응물의 온도를 냉수욕을 사용하는 냉각에 의해 10 내지 15℃에서 유지하면서 2,4,4,6-테트라브로모-2,5-사이클로헥사디에논을 가한다. 혼합물을 주변 온도로 가온하고 추가의 1.5시간 동안 교반하며, 이 시간에서 HPLC [하이퍼실 HS C18, 5 μ m, 100Å, 250 x 4.6 mm; 25-100% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 10분에 걸쳐, 1ml/분] o-아니시딘 t_r =7.63분, 4-브로모-2-메톡시아닐린 R_t = 9.77분] 는 o-아니시딘이 거의 남아 있지 않음을 나타낸다. 혼합물을 0.67N NaOH (300ml) 및 1N 수성 수산화나트륨(300ml)으로 세척한다. 배합되는 수성 세척물을 디클로로메탄(150ml)으로 추출하고 배합되는 유기 용액을 물(2 x 200ml) 및 염수(200ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO $_4$), 여과하고, 농축시켜 48g의 목적하는 생성물을 수득한다.
- [1070] 실시예 175B
- [1071] 3급 부틸 4-브로모-2-메톡시페닐카바메이트
- [1072] THF(500ml) 중 실시예 175A(36.4g, 180mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(47.2g, 216mmol)의 혼합물을 20시간 동안 환류 가열하고 주변 온도로 냉각시킨다. HPLC(실시예 175A의 조건을 사용, 생성물 R_t = 13.55분 및 TLC(8:2 헵탄/에틸 아세테이트, 생성물 R_f = 0.53, 4-브로모-2-메톡시아닐린의 R_f = 0.27)는 약 10%의 출발 물질이 남아 있음을 나타낸다. 추가의 디-3급-부틸 디카보네이트(3.9g, 18mmol)를 가하고 가열을 추가의 5시간 동안 지속시킨다. 혼합물을 냉각시키고 감압하에 증발시킨다. 잔류물을 400g 실리카 겔 컬럼에 도포하고 8:2 헵탄/에틸 아세테이트로 용출시킨다. 목적하는 생성물을 나타내는 분획을 수집하고 포화 NaHCO $_3$ 및 염수로 세척한다. 유기 용액을 건조시키고(MgSO $_4$), 여과하고 농축시켜 목적하는 생성물 및 다음 단계에서 직접 사용되는 디-3급-부틸 디카보네이트의 혼합물 61.3g을 수득한다.

- [1073] 실시예 175C
- [1074] 3급 부틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트
- [1075] DMF(1.0 L) 중 실시예 175B(61.3g, 203mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(51.6g, 203mmol), 디클로로메탄과 [1.1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)과의 복합체(1:1)(3.2g, 3.9mmol) 및 아세트산칼륨(59.7g, 609mmol)의 혼합물을 80℃로 질소 대기하에 16시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 농축시킨다. 디클로로메탄(500ml)을 잔류물에 가하고 생성되는 고체를 규조토(Celite[®])의 패드를 통해 여과하여 제거한다. 패드를 디클로로메탄(4 x 50ml)으로 세척하고 배합되는 여액을 농축시키고, 550g의 실리카 겔 컬럼에 적용하고, 헵탄/에틸 아세테이트(85:15)로 신속하게 용출시킨다. 분획은 생성물을 나타낸다[실시예 175A에서 기술된 조건으로 $R_t = 14.33\text{min}$, 생성물의 $R_t = 0.33$ TLC (85:15 헵탄/에틸 아세테이트), 3급-부틸 N-(4-브로모-2-메톡시페닐)카바메이트의 $R_t = 0.48$]. 이러한 물질을 헵탄(300ml)으로 처리하고 주변 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 약 5℃로 3시간 동안 냉각시키고 생성되는 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적하는 생성물 24.4g을 수득한다. 여액을 증발시키고 잔류물을 9:1 헵탄/에틸 아세테이트를 사용하는 400g의 실리카 겔 컬럼 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 추가의 8.8g의 목적하는 생성물을 수득한다.
- [1076] 실시예 175D
- [1077] 3급 부틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트
- [1078] 디클로로메탄(270ml) 중 실시예 175C(45.0g, 0.129 mole)의 혼합물을 5℃ 미만으로 얼음욕에서 냉각시키고 TFA/디클로로메탄(500ml)의 1:1 용액으로 처리하면서 반응온도를 5℃ 미만으로 유지한다. 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하고 2시간 동안 교반한다. 용매를 30Torr의 압력 및 30℃ 미만의 온도에서 증발시킨다. 잔류물을 디클로로메탄(250ml) 중에 용해하고 2.5N 수산화나트륨(300ml)으로 세척한다. 유기층을 염수(100ml)로 추출하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다(21.7g, 68%). ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 7.05 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.25 (s, 12H); 역상 HPLC (하이퍼실 HS, 5mm, 100A, 4.6 x 250 mm; 25%-100% 아세토니트릴/0.05M 아세트산암모늄, 10분, 1ml/분) R_t 11.03분
- [1079] 실시예 175E
- [1080] N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-인돌-3-카복스아미드
- [1081] 디클로로메탄(150ml) 중 실시예 175D(19.75g, 79.3mmol)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(12.3g, 95.2mmol)으로 처리하고, 5℃ 미만으로 얼음욕에서 냉각시키고, 디클로로메탄 (300ml) 중 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드(87.3mmol)의 용액으로 서서히 처리하면서 반응온도를 5℃ 미만으로 유지한다. 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하고 12시간 동안 교반하고, 물(150ml, 100ml)로 세척하고, 염수(100ml)로 1회 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 농축시킨다. 물질은 3:1 헵탄/에틸 아세테이트를 사용하는 400g의 실리카 겔 컬럼 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(30.3g, 94%). ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.12 (t, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.31 (s, 12H); RP-HPLC (하이퍼실 HS, 5 mm, 100A, 4.6 x 250 mm; 25%-100% 아세토니트릴/0.05M 아세트산암모늄, 10분, 1ml/분) R_t 14.65분
- [1082] 실시예 176
- [1083] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

- [1084] 실시예 176A
- [1085] 3-브로모-7-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1086] 1,2-디메톡시에탄(10ml) 및 물(5ml) 중 실시예 21A(200mg, 0.56mmol), 2-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(175mg, 0.67mmol), Pd(PPh₃)₄(40mg, 0.03mmol) 및 Na₂CO₃(120mg, 1.13mmol)의 혼합물을 85℃ 기름욕에서 15분 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시킨다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(150mg, 75%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.09 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 1.15 (t, 6H); MS m/e 357.1, 359.1 (M+H)⁺.
- [1087] 실시예 176B
- [1088] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1089] 1,2-디메톡시에탄(6ml) 및 물(3ml) 중 실시예 176A(150mg, 0.42mmol), 실시예 175E(255mg, 0.63mmol), Pd(PPh₃)₄(35mg, 0.03mmol) 및 Na₂CO₃(90mg, 0.84mmol)의 혼합물을 18시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(178mg, 76%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.5 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.17 (t, 6H); MS m/e 557.3 (M+H)⁺.
- [1090] 실시예 176C
- [1091] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1092] 아세톤(9ml) 및 물(1ml) 중 실시예 176B(90mg, 0.16mmol)의 혼합물을 p-톨루엔설폰산(5mg, 0.016mmol)으로 처리하고 30분 동안 교반한다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배한다. 유기층을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(77mg). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.67 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); MS m/e 483.3.
- [1093] 환원 아민화 반응을 위한 일반적인 과정
- [1094] 1,2-디클로로메탄(2ml) 중 실시예 176C(40mg, 0.083mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(35mg, 0.166mmol) 및 적합한 아민(0.166mmol)을 2 내지 72시간 동안 주변 온도에서 교반한다. 혼합물을 농축시키고 생성물을 정상 또는 역상 크로마토그래피에 의해 정제한다.
- [1095] 실시예 177
- [1096] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1097] 아민: 디에틸아민. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴, 25분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18,

5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) Rt=19.32분 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.6 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.32 (d, 2H), 2.52 (q, 4H), 1.01 (t, 6H); MS m/e 540.3 (M+H) $^+$, 538.3 (M-H) $^-$.

[1098] 실시예 178

[1099] N-(4-{4-아미노-7-((1E)-3-(에틸아미노)-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1100] 아민: 에틸아민. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 25분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 \AA , C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) Rt=18.46분 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.60 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.05 (t, 3H); MS m/e 512.4 (M+H) $^+$, 510.5 (M-H) $^-$.

[1101] 실시예 179

[1102] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1103] 아민: N,N,N'-트리메틸-1,2-에탄디아민. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.22 (d, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 6H); MS m/e 569.4 (M+H) $^+$, 568.5 (M-H) $^-$.

[1104] 실시예 180

[1105] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)프로필]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1106] 아민: 3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-프로판아민. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.59 (br s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.64 (m, 2H); MS m/e 606.3 (M+H) $^+$, 604.3 (M-H) $^-$.

[1107] 실시예 181

[1108] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[(5-메틸-2-피라지닐)메틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1109] 아민: (5-메틸-2-피라지닐)메틸아민. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.61 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.43 (d, 2H), 2.47 (s, 3H); MS m/e 590.3 (M+H) $^+$, 588.4 (M-H) $^-$.

- [1110] 실시예 182
- [1111] N-(4-(4-아미노-7-((1E)-3-(4-페닐-1-피페라지닐)-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1112] 아민: 1-페닐피페라진. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.24 (d, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.60 (m, 4H); MS m/e 629.4 (M+H) $^+$, 627.4 (M-H) $^-$.
- [1113] 실시예 183
- [1114] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-((3-피리디닐메틸)아미노)-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1115] 아민: 1-(3-피리디닐)메탄아민. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.61 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.38 (d, 2H); MS m/e 575.3 (M+H) $^+$, 573.5 (M-H) $^-$.
- [1116] 실시예 184
- [1117] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-((2-피리디닐메틸)아미노)-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1118] 아민: 1-(2-피리디닐)메탄아민. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.6 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.42 (d, 2H); MS m/e 575.4 (M+H) $^+$, 573.4 (M-H) $^-$.
- [1119] 실시예 185
- [1120] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-[2-(2-피리디닐)에틸]아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1121] 아민: 2-(2-피리디닐)에탄아민. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.60 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.42 (d, 2H), 2.85 (m, 2H); MS m/e 587.3 (M+H) $^+$, 588.8 (M-H) $^-$.
- [1122] 실시예 186
- [1123] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{{2-(1H-인돌-3-일)에틸}아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1124] 아민: 2-(1H-인돌-3-일)에탄아민. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.32 (m, 1H), 5.6 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3-3.6 (m, 6H); MS m/e 627.4

(M+H)⁺, 625.6 (M-H)⁻.

[1125] 실시예 187

[1126] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-모르폴리닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1127] 아민: 모르폴린. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=13분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (t, 4H), 3.19 (d, 2H), 2.44 (m, 4H); MS m/e 554.3 (M+H)⁺.

[1128] 실시예 188

[1129] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-하이드록시-1-피페리디닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1130] 아민: 4-피페리딘올. 아세트산암모늄 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의한 정제 후에 동결 건조시켜 디아세테이트 염으로서 목적하는 생성물을 수득한다. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=10.2분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.47 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.61 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (d, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (q, 2H); MS m/e 568.9 (M+H)⁺.

[1131] 실시예 189

[1132] N-[4-(4-아미노-7-[(1E)-3-[에틸(2-하이드록시에틸)아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1133] 아민: 2-(에틸아미노)에탄올. 아세트산암모늄 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의한 정제 후에 동결 건조시켜 아세테이트 염으로서 목적하는 생성물을 수득한다. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=10.4분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.26 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.32 (d, 2H), 2.56-2.59 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.02 (t, 3H); MS m/e 556.4 (M+H)⁺.

[1134] 실시예 190

[1135] N-[4-(4-아미노-7-[(1E)-3-[4-(2-하이드록시에틸)-1-피페리디닐]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1136] 아민: 2-(4-피페리디닐)에탄올. P아세트산암모늄 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의한 정제 후에 동결 건조시켜 디아세테이트 염으로서 목적하는 생성물을 수득한다. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=10.3분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.15 (d, 2H), 2.90 (d, 2H), 1.93 (t, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.62 (d, 2H), 1.36 (t, 2H), 1.18 (m, 1H); MS m/e 596.8

(M+H)⁺.

[1137] 실시예 191

[1138] N-(4-7-[(1E)-3-(4-아세틸-1-피페라지닐)-1-프로페닐]-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1139] 아민: 1-아세틸피페라진. 아세트산암모늄 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의한 정제 후에 동결 건조시켜 아세테이트 염으로서 목적하는 생성물을 수득한다. 역상 HPLC(10분에 걸쳐 5% 내지 95% 아세토니트릴, 1ml/분, 254nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=11.3분. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (t, 4H), 3.22 (d, 2H), 2.42 (dt, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); MS m/e 595.4 (M+H)⁺.

[1140] 실시예 192

[1141] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1142] 아민: 1-메틸피페라진. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=10.6분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (d, 2H), 2.36-2.46 (m, 4H), 2.17 (s, 3H); MS m/e 567.4 (M+H)⁺.

[1143] 실시예 193

[1144] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1145] 아민: 2-(1-피롤리디닐)에탄아민. 아세트산암모늄 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의한 정제 후에 동결 건조시켜 디아세테이트 염으로서 목적하는 생성물을 수득한다. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100A, C18, 5μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=11분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.28 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (d, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.51-2.54 (m, 3H), 2.44 (t, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.67 (s, 4H); MS m/e 581.0 (M+H)⁺.

[1146] 실시예 194

[1147] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1148] 아민: 1-(2-아미노에틸)-2-이미다졸리딘. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.34 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 3H), 3.21-3.31 (m, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.70 (t, 1H); R_f=0.3 (디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 = 9:1:0.003).

- [1149] 실시예 195
- [1150] N-4-[4-아미노-7-((1E)-3-[2-(1-메틸-2-피롤리디닐)에틸]아미노-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1151] 아민: 2-(1-메틸-2-피롤리디닐)에탄아민. 아세트산암모늄 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의한 정제 후에 동결 건조시켜 디아세테이트 염으로서 목적하는 생성물을 수득한다. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1 ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=11분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.28 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H); MS m/e 581.0 (M+H)⁺.
- [1152] 실시예 196
- [1153] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(4-피리디닐메틸)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1154] 아민: 1-(4-피리디닐)메탄아민. 아세트산암모늄 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의한 정제 후에 동결 건조시켜 디아세테이트 염으로서 목적하는 생성물을 수득한다. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=10.6분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.48-8.52 (m, 4H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58-7.72 (m, 3H), 7.07-7.40 (m, 6H), 6.70 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (d, 2H), 1.90 (s, 3H); MS m/e 575.4 (M+H)⁺.
- [1155] 실시예 197
- [1156] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-아미노-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1157] 실시예 197A
- [1158] 3급 부틸 (2E)-3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-2-프로페닐카바메이트
- [1159] 톨루엔(10ml) 중 실시예 21A(1.0g, 2.8mmol), 3급-부틸(2E)-3-(트리부틸스타닐)-2-프로페닐카바메이트[문헌 (Synthesis, 1991, (12), 1201)에 기술된 과정에 따라 제조, 1.5g, 3.36mmol] 및 불화칼륨(195mg, 3.36mmol)의 혼합물을 탈기시키고, Pd(PPh₃)₄(194mg, 0.17mmol)로 처리하고, 110℃까지 14시간 동안 질소 대기하에 가열한다. 혼합물을 농축시키고 디클로로메탄/에틸 아세테이트(6:4)를 사용하는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(1.3g, 3.36mmol). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.21 (dt, 1H), 5.81 (br s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 25분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=15.5분; MS m/e 385.1.
- [1160] 실시예 197B
- [1161] 3급 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐카바메이트
- [1162] 1,2-디메톡시에탄/물(12:6ml) 중 실시예 197A(275mg, 0.716mmol), 실시예 175E(436mg, 1.074mmol),

Na₂CO₃(151mg, 1.43mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(50mg, 0.043mmol)의 혼합물을 95℃로 20시간 동안 가열하고 물(30ml) 및 디클로로메탄(40ml) 사이에 분배한다. 유기층을 분리시키고 수성층을 추가로 디클로로메탄(2 x 40ml)으로 추출한다. 유기층을 여과하여 일부 목적하는 생성물을 수득한다(117mg). 여액을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 디클로로메탄(10ml)에 용해시키고, 여과하여 추가의 목적하는 생성물(107mg)을 수득한다. 잔류 여액을 디클로로메탄/메탄올(97:3)을 사용하는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한다. 생성물을 함유하는 분획을 여과하여 추가로 25mg의 목적하는 생성물을 수득하여 전체적으로 249mg(1.430mmol)을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70-7.72 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 3H), 6.59 (d, 1H), 6.21 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 1.42 (s, 9H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=19.2분 MS m/e 584.3 (M+H)⁺.

[1163] 실시예 197C

[1164] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-아미노-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1165] 실시예 197B(250mg, 0.43mmol), 6N HCl(2.5ml) 및 아세톤(5ml)의 혼합물을 3시간 동안 주변 온도에서 교반하고 40℃로 4시간 동안 가열한다. 혼합물을 2N NaOH(10ml) 및 디클로로메탄(20ml) 사이에 분배한다. 유기층을 분리하고 수성 층을 디클로로메탄(2 x 20ml)으로 추출한다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다(146mg). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.58-8.60 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.70-7.72 (d, 1H), 7.00-7.52 (m, 6H), 6.69 (d, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.89 (br s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.60-3.61 (d, 2H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=10.1분 MS m/e 482.4 (M-H)⁻.

[1166] 실시예 197C로부터 아미드, 설포아미드, 카바메이트 및 우레아를 제조하는 일반적인 과정

[1167] 디클로로메탄(2ml) 및 피리딘(0.1ml) 중 실시예 197C(30mg, 0.062mmol)의 혼합물을 적합한 염산, 설포닐 클로라이드 또는 알킬클로로포르메이트(1.2eq)로 주변 온도에서 처리한다. 우레아를 실시예 197C 및 적합한 이소시아네이트로부터 같은 방식으로 제조하지만, 피리딘을 반응 혼합물로부터 생략한다. 혼합물을 주변 온도에서 2 시간 동안 교반하고 농축시킨다. 생성물을 보통 역상 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[1168] 실시예 198

[1169] N-(4-{7-[(1E)-3-(아세틸아미노)-1-프로페닐]-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1170] 출발 시약: 아세틸 클로라이드. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=11.5분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.20 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (br s, 5H), 1.88 (s, 3H); MS m/e 524.2 (M-H)⁻.

[1171] 실시예 199

[1172] N-[4-(4-아미노-7-{(1E)-3-[(메틸설포닐)아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1173] 출발 시약: 메틸설포닐 클로라이드. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS

100 Å, C18, 5 µm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=12.3분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.20 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 2.96 (s, 3H); MS m/e 562.3 (M+H)⁺.

[1174] 실시예 200

[1175] 메틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐}아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐카바메이트

[1176] 출발 시약: 메틸 클로로포르메이트. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 µm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=12.8분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 3H), 6.63 (d, 2H), 6.22 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 3.57 (s, 3H); MS m/e 542.3.

[1177] 실시예 201

[1178] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{(에틸아미노)카보닐}아미노)-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1179] 출발 시약: 이소시아네이트에탄. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 µm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=9.9분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 6.11 (t, 1H), 5.89 (t, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 3.05, (p, 2H), 1.02 (t, 3H); MS m/e 555.4 (M+H)⁺.

[1180] 실시예 202

[1181] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(3-피리디닐카보닐)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1182] 출발 시약: 니코티닐 클로라이드. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 µm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=11.7분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 9.10-9.18 (m, 2H), 8.75, (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.58 (dt, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); MS m/e 587.1 (M-H)⁻.

[1183] 실시예 203

[1184] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(이소니코티노일아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1185] 출발 시약: 이소니코티닐 클로라이드. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 µm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=11.8분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 8.75, (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.33 (dt, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s,

3H); MS m/e 587.7 (M-H)⁻.

[1186] 실시예 204

[1187] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3-(디메틸아미노)벤조일]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1188] 출발 시약: 3-(디메틸아미노)벤조일 클로라이드. 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1mℓ/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=13.8분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.47 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.05-7.32 (m, 7H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.30 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (s, 6H); MS m/e 629.4 (M-H)⁻.

[1189] 실시예 205

[1190] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(아닐리노카보닐)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1191] 출발 시약: 이소시아네이트벤젠. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.14 (t, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H); MS m/e 603.4 (M+H)⁺.

[1192] 실시예 206

[1193] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(벤조일아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1194] 출발 시약: 벤조일 클로라이드. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.43 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.53 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.57 (br s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); MS m/e 588.4 (M+H)⁺.

[1195] 실시예 207

[1196] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(페닐설폰닐)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1197] 출발 시약: 벤젠설폰닐 클로라이드. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.0 (t, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (d, 2H); MS m/e 624.3 (M+H)⁺.

[1198] 실시예 208

[1199] 벤질 (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐카바메이트

[1200] 출발 시약: 벤질 클로로포르메이트. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (t, 1H); MS m/e 618.4 (M+H) $^+$.

[1201] 실시예 209

[1202] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(5-이소옥사졸릴카보닐)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1203] 출발 시약: 5-이소옥사졸카보닐 클로라이드. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 9.32 (t, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.66 (br s, 2H), 4.15 (t, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); MS m/e 579.3 (M+H) $^+$.

[1204] 서던 도메인에서 스즈키 커플링을 위한 일반적인 과정

[1205] 1,2-디메톡시에탄(10ml) 및 물(5ml) 중 실시예 21A(0.250g, 0.74mmol)의 혼합물을 적합한 보론산(0.85mmol), Na_2CO_3 (0.179g, 1.69mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.081g, 0.07mmol)으로 80°C에서 18시간 동안 처리한다. 유기 용매를 진공중에 제거하고 고체를 여과에 의해 분리하고 2% 메탄올/디클로로메탄(97:3)을 사용하는 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 40 내지 88% 수율로 수득한다.

[1206] 실시예 210

[1207] 3-브로모-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1208] 보론산: 3-푸릴보론산. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.09 (d, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.62 (br s, 2H); 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μm , 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐 5%-95% 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 이어서 등용매 3분, 1ml/분) R_t =1.50분; MS m/e 295, 297.

[1209] 실시예 211

[1210] 3-브로모-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1211] 보론산: 4-피리디닐보론산. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.65 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 6.86 (br s, 2H); 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μm , 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐 5%-95% 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 1ml/분) R_t =9.77분; MS m/e 306, 308 (M+H) $^+$.

[1212] 실시예 212

[1213] 3-브로모-7-(3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1214] 보론산: 3-피리디닐보론산. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.81 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 6.75 (br s, 2H); 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μm , 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐 5%-95% 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 1ml/분) R_t =9.84분; MS m/e 306, 308 (M+H) $^+$.

- [1215] 실시예 213
- [1216] 3-브로모-7-(3-티에닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1217] 보론산: 3-티에닐보론산. 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μ m, 300 Å, 15cm; 5%-95% 아세토니트릴/0.1M 아세트산 암모늄 10분, 이어서 등용매 3분, 1ml/분) Rt=12.09분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.78 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.64 (br s, 2H); MS m/e 311,313 (M+H)⁺.
- [1218] 실시예 214
- [1219] 3-브로모-7-(2-티에닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1220] 보론산: 2-티에닐보론산. 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μ m, 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐 5%-95% 아세토니트릴 /0.1M 아세트산암모늄, 이어서 등용매 3분, 1ml/분) Rt=12.09분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.78 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.64 (br s, 2H); MS m/e 311,313 (M+H)₊.
- [1221] 실시예 215
- [1222] 3-브로모-7-(6-메톡시-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1223] 보론산: 6-메톡시-3-피리디닐보론산. 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μ m, 300 Å, 15cm; 50%-100% 아세토니트릴 /0.1M 아세트산암모늄 over 10분, 1ml/분) Rt=6.60분 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.37 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.66 (br s, 2H), 3.91 (s, 1H); MS m/e 336, 338 (M+H)⁺.
- [1224] 노던 도메인에서 스즈키 커플링을 위한 일반적인 과정
- [1225] 1,2-디메톡시에탄 (10ml) 및 물 (5ml) 중 3-브로모티에닐 화합물(실시예 210-212) (1.0 eq)의 혼합물을 실시예 175E (1.2 eq), Na₂CO₃ (2.4 eq) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.06 eq)로 95℃에서 18시간 동안 처리한다. 유기 용매를 진공중에 제거하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 제조 역상 HPLC에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고 수성 혼합물을 동결 건조하여 목적하는 생성물을 수득한다.
- [1226] 실시예 216
- [1227] N-{4-[4-아미노-7-(4-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1228] 브로마이드: 실시예 211. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.68-7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 5.75-5.90 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3mm, 33 x 4.6mm; 3분에 걸쳐 30-95% 아세토니트릴/0.050M 아세트산암모늄, 이어서 1.5분에 걸쳐 등용매 95% 아세토니트릴/0.050M 아세트산암모늄, 0.8ml/분): MS m/e 506 (M+H)⁺, RT = 3.95분
- [1229] 실시예 217
- [1230] N-{4-[4-아미노-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1231] 브로마이드: 실시예 210. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (t,

1H), 7.68-7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 5.75-5.90 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μ m, 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐 5%-95% 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 1ml/분) R_t=8.75분; MS m/e 495 (M+H)⁺.

[1232] 실시예 218

[1233] N-{4-[4-아미노-7-(3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1234] 브로마이드: 실시예 212. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 5.67-5.76 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μ m, 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐 50%-100% 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 1ml/분) R_t=8.50분; MS m/e 506 (M+H)⁺.

[1235] 실시예 219

[1236] 3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1237] 실시예 219A

[1238] 3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1239] 3-브로모-4-클로로티에노[3,2-c]피리딘(Bull. Soc. Chim. Belges 1970, 79, 407-414에 기재된 과정에 따라 제조, 3g, 12mmol), 농축된 수성 NH₄OH(100ml) 및 p-디옥산(100ml)을 스테인레스 강 고압 반응기로 밀봉하고 150℃에서 18시간 동안 교반한다. 혼합물을 이 용적의 절반으로 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합되는 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다(2.6g, 94%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.83 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.48 (br s, 2H); MS m/e 229 (M+H)⁺.

[1240] 실시예 219B

[1241] 3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1242] 실시예 219A(5.43g, 23.7mmol), 4-페녹시페닐보론산(6g, 28.03mmol), Na₂CO₃(3.7g, 34.9mmol), Pd(PPh₃)₄(5.4g, 4.7mmol), DMF(96ml) 및 물 (24ml)의 혼합물을 질소하에 80℃에서 18시간 동안 교반하고, 10%의 수성 NaCl (400ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 70ml)로 추출한다. 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 300ml 디클로로메탄에 용해한다. 실리카 겔(90g)을 용액에 가하고 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 흡수된 조악한 생성물을 갖는 잔류 실리카 겔을 실리카 겔 컬럼(600g)에 전달하고 크로마토그래피하여(용출제 40%, 에틸 아세테이트/헵탄) 5.61g의 목적하는 생성물을 수득한다(75%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.85 (d, 1H), 7.49-7.44 (m, 5H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.16-7.12 (m, 4H), 5.44 (br s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 156.9, 156.1, 154.5, 148.3, 141.8, 136.1, 130.9, 130.1, 123.9, 123.0, 119.2, 118.4, 118.1, 107.8.

[1243] 실시예 220

[1244] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1245] 목적하는 생성물은 실시예 219B에서의 4-페녹시페닐보론산을 실시예 175E로 대체함으로써 제조된다. LCMS m/e

429.3 (M+H)⁺; Rt: 4.05분

[1246] 실시예 221

[1247] 3급 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴레이트

[1248] 실시예 221A

[1249] 7-요오도-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1250] DMF (100ml) 중 실시예 219B (5g, 15.7mmol)의 용액을 N-요오도석신이미드(4.23g, 18.8mmol)로 처리하고 주변 온도에서 2시간 동안 교반하고 용적의 반으로 농축시키고 5%의 나트륨 티오설파이트(400ml)에 붓는다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 물로 세척하고 건조시킨다. 고체를 디클로로메탄(300ml)에 용해시키고, 실리카 겔 (80g)으로 처리하고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(600g)에 전달하고 아틸 아세테이트/헵탄(1:6)으로 크로마토그래피하여 목적하는 생성물을 5.2g(75%) 수득한다. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.02-6.99 (m, 4H), 4.76 (br s, 1H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 158.4, 156.8, 154.7, 154.4, 148.6, 138.4, 131.3, 131.2, 130.4, 124.4, 122.9, 120.0, 119.9, 118.8, 72.0.

[1251] 실시예 221B

[1252] 3급 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴레이트

[1253] 실시예 221A(2g, 4.5mmol), 3급-부틸 아크릴레이트(1.3ml, 8.8mmol), Pd(OAc)₂ (100mg, 0.44mmol), PPh₃(236mg, 0.89mmol), Na₂CO₃(0.95g, 8.9mmol) 및 DMF(40ml)의 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 18시간 동안 교반한다. 혼합물을 용적의 절반으로 농축시키고, 10% NaCl(300ml)에 붓는다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 70ml)로 추출한다. 배합되는 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 디클로로메탄(300ml)에 용해시키고, 실리카 겔(25g)로 처리하고 농축시킨다. 예비 흡수되는 실리카 겔을 연속적으로 실리카 겔(200g) 컬럼에 전달하고 에틸 아세테이트/헵탄(1:6)으로 크로마토그래피하여 목적하는 생성물 1.52g (76%)을 수득한다. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.15 (d, 4H), 6.46 (d, 1H), 5.18 (br s, 2H), 1.59 (s, 9H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 100 MHz) δ 166.8, 158.5, 156.8, 155.5, 147.1, 146.9, 139.8, 137.5, 131.3, 130.7, 130.4, 124.4, 123.8, 119.9, 119.7, 118.8, 118.7, 117.2, 80.6, 28.4.

[1254] 실시예 222

[1255] 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴레이트

[1256] 목적하는 생성물은 실시예 221에서의 3급-부틸 아크릴레이트를 부틸 아크릴레이트로 대체함으로써 제조된다.

[1257] 실시예 223

[1258] 에틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴레이트

[1259] 목적하는 생성물은 실시예 221에서의 3급-부틸 아크릴레이트를 에틸 아크릴레이트로 대체함으로써 제조된다.

[1260] 실시예 224

[1261] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로펜-1-올

- [1262] THF 중 223ml(0.45g, 10.8mmol)의 용액을 -78℃에서 5.4ml DIBAL-H 용액(1.0M in toluene, 5.4mmol) 및 메탄올(1ml)로 처리하고, 주변 온도로 가온하고, 농축시킨다. 잔류물을 메탄올(100ml)에 용해시키고, 실리카 겔(5g)로 처리하고 농축시킨다. 예비 흡수된 실리카 겔을 연속적으로 실리카 겔 컬럼에 전달하고 에틸 아세테이트/헥산(3:1)으로 크로마토그래피하여 생성물 200mg(49%)을 수득한다.
- [1263] 실시예 225
- [1264] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴산
- [1265] 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10ml) 중 실시예 221B (1.5g, 3.4mmol)의 용액을 2시간 동안 주변 온도에서 교반하고 톨루엔(200ml)으로 처리하고 농축시켜, 목적하는 생성물 1.7g (100%)을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.46 (dt, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (dd, 4H), 6.61 (d, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 167.0, 159.0, 158.6, 157.6, 156.0, 148.8, 137.7, 137.5, 131.0, 130.1, 128.2, 127.6, 124.0, 120.3, 119.4, 119.2, 118.7, 115.7.
- [1266] 실시예 226
- [1267] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴산
- [1268] 실시예 225 (1.2g, 2.3mmol) 및 p-디옥산(50ml)의 용액을 2.5M HCl로 처리한다. 혼합물을 20분 동안 주변 온도에서 교반하고 농축시킨다. 잔류물을 톨루엔(2 x 100ml)으로 건조시킨 후 공정을 1회 이상 반복하여 목적하는 생성물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득한다.
- [1269] 아미드 형성을 위한 일반적인 과정
- [1270] 실시예 226(50mg, 0.12mmol), N,N-디이소프로필에틸 아민(90 μ l, 5.1mmol), 아민(0.24mmol) 및 DMF(2.5ml)의 혼합물을 DMF 중 0.5M HBTU 및 DMF 중 0.5M HOBt로 연속해서 처리한다. 반응을 18시간 동안 주변 온도에서 교반하고 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합되는 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 정상 또는 역상 크로마토그래피에 의해 정제한다.
- [1271] 실시예 227
- [1272] 3급 부틸 3-[(2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일]아미노)메틸]-1-피롤리딘카복실레이트
- [1273] 아민: 3급 부틸 3-(아미노메틸)-1-피롤리딘카복실레이트.
- [1274] 실시예 228
- [1275] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(3-피롤리디닐메틸)아크릴아미드
- [1276] 목적하는 생성물은 디클로로메탄(8ml) 중 실시예 227을 용해시키고 TFA(2ml)를 가함으로써 제조된다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다.
- [1277] 실시예 229
- [1278] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(3S)-3-피롤리디닐메틸]아크릴아미드

- [1279] 실시예 229A
- [1280] 3급 부틸 (3R)-3-[(((2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}아미노)메틸]-1-피롤리딘카복실레이트
- [1281] 아민: 3급 부틸 (3R)-3-(아미노메틸)-1-피롤리딘카복실레이트.
- [1282] 실시예 229B
- [1283] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(3S)-3-피롤리딘메틸]아크릴아미드
- [1284] 실시예 229A를 디클로로메탄(8ml) 중에 용해시키고, TFA(2ml)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다.
- [1285] 실시예 230
- [1286] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(3R)-3-피롤리딘메틸]아크릴아미드
- [1287] 실시예 230A
- [1288] 3급 부틸 (3S)-3-[(((2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}아미노)메틸]-1-피롤리딘카복실레이트
- [1289] 아민: 3급 부틸 (3S)-3-(아미노메틸)-1-피롤리딘카복실레이트. ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.09 (d, 4H), 6.47 (d, 1H), 5.94 (br d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.49 (dd, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
- [1290] 실시예 230B
- [1291] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(3R)-3-피롤리딘메틸]아크릴아미드
- [1292] 실시예 230A를 디클로로메탄 (8ml) 중에 용해하고, TFA(2ml)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.31 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.21 (t, 1H), 7.15-7.12 (m, 4H), 6.63 (d, 1H), 5.87 (br s, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 2H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H); MS m/e 471.
- [1293] 실시예 231
- [1294] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [1295] 아민: 메틸아민. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 8.16 (q, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.21 (t, 1H), 7.15-7.12 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 5.87 (br s, 2H), 2.73 (d, 3H); MS m/e 402.
- [1296] 실시예 232
- [1297] 3급 부틸 3-[(((2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}아미노)메틸]-1-피롤리딘카복실레이트

- [1298] 아민: 3급 부틸 3-(아미노메틸)-1-피롤리딘카복실레이트.
- [1299] 실시예 233
- [1300] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(3-피롤리디닐메틸)아크릴아미드
- [1301] 목적하는 생성물은 실시예 229B에서의 실시예A를 실시예 232로 대체함으로써 제조된다.
- [1302] 실시예 234
- [1303] 3급 부틸 4-((2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일)아미노)-1-피페리딘 카복실레이트
- [1304] 아민: 3급 부틸 4-아미노-1-피페리딘카복실레이트.
- [1305] 실시예 235
- [1306] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-4-피페리디닐아크릴아미드
- [1307] 목적하는 생성물은 실시예 229B에서의 실시예 229A를 실시예234로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 471.3 (M+H)⁺.
- [1308] 실시예 236
- [1309] 3급 부틸 2-[(2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일)아미노)에틸]-1-피페리딘카복실레이트
- [1310] 아민: 3급 부틸 2-(2-아미노에틸)-1-피페리딘카복실레이트.
- [1311] 실시예 237
- [1312] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(2-피페리디닐)에틸]아크릴아미드
- [1313] 목적하는 생성물은 실시예 229B에서의 실시예 229A를 실시예 236으로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 499.4 (M+H)⁺.
- [1314] 실시예 238
- [1315] 3급 부틸 3-[(2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일)아미노)메틸]-1-피페리딘카복실레이트
- [1316] 아민: 3급 부틸 3-(아미노메틸)-1-피페리딘카복실레이트.
- [1317] 실시예 239
- [1318] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(3-피페리디닐메틸)아크릴아미드
- [1319] 목적하는 생성물은 실시예 229B에서의 실시예 229A를 실시예 238로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 485.3 (M+H)⁺.
- [1320] 실시예 240

- [1321] 3급 부틸 3-((2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}아미노)-1-피롤리딘 카복실레이트
- [1322] 아민: 3급 부틸 3-아미노-1-피롤리딘카복실레이트.
- [1323] 실시예 241
- [1324] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-3-피롤리디닐아크릴아미드
- [1325] 목적하는 생성물은 실시예 229B에서의 실시예 229A를 실시예 241로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 457.3 (M+H)⁺.
- [1326] 실시예 242
- [1327] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(3S)-3-피롤리디닐]아크릴아미드
- [1328] 목적하는 생성물은 아미드 형성을 위한 일반적인 과정에서 3급-부틸 (3S)-3-아미노-1-피롤리딘카복실레이트를 대체하고, 실시예 229A에서의 실시예 229A를 생성되는 아미드로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 457.2 (M+H)⁺.
- [1329] 실시예 243
- [1330] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(3R)-3-피롤리디닐]아크릴아미드
- [1331] 목적하는 생성물은 아미드 형성을 위한 일반적인 과정에서 3급-부틸 (3S)-3-아미노-1-피롤리딘카복실레이트를 대체하고, 실시예 229A에서의 실시예 229A를 생성되는 아미드로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 457.1 (M+H)⁺.
- [1332] 실시예 244
- [1333] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[3-(4-모르폴리닐)프로필]아크릴아미드
- [1334] 아민: 3-(4-모르폴리닐)-1-프로판아민.
- [1335] 실시예 245
- [1336] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]아크릴아미드
- [1337] 아민: 2-(2-피리디닐)에탄아민.
- [1338] 실시예 246
- [1339] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(1-메틸-2-피롤리디닐)에틸]아크릴아미드
- [1340] 아민: 2-(1-메틸-2-피롤리디닐)에탄아민.
- [1341] 실시예 247
- [1342] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[3-(디메틸아미노)프로필]아크릴아미드
- [1343] 아민: N,N-디메틸-1,3-프로판디아민.

- [1344] 실시예 248
- [1345] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아크릴아미드
- [1346] 아민: 3-(1H-이미다졸-1-일)-1-프로판아민.
- [1347] 실시예 249
- [1348] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[3-(1-피페리디닐)프로필]아크릴아미드
- [1349] 아민: 3-(1-피페리디닐)-1-프로판아민.
- [1350] 실시예 250
- [1351] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(3-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [1352] 아민: 1-(3-피리디닐)메탄아민.
- [1353] 실시예 251
- [1354] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]아크릴아미드
- [1355] 아민: 2-(4-모르폴리닐)에탄아민.
- [1356] 실시예 252
- [1357] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(1-피롤리디닐)에틸]아크릴아미드
- [1358] 아민: 2-(1-피롤리디닐)에탄아민.
- [1359] 실시예 253
- [1360] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(1-에틸-2-피롤리디닐)메틸]아크릴아미드
- [1361] 아민: (1-에틸-2-피롤리디닐)메틸아민.
- [1362] 실시예 254
- [1363] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]아크릴아미드
- [1364] 아민: N,N-디메틸-1,2-에탄디아민.
- [1365] 실시예 255
- [1366] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(1-피페리디닐)에틸]아크릴아미드
- [1367] 아민: 2-(1-피페리디닐)에탄아민.
- [1368] 실시예 256
- [1369] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(2-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [1370] 아민: 1-(2-피리디닐)메탄아민.

- [1371] 실시예 257
- [1372] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(4-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [1373] 아민: 1-(4-피리디닐)메탄아민.
- [1374] 실시예 258
- [1375] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-3-피페리디닐아크릴아미드
- [1376] 목적하는 생성물은 아미드 형성을 위한 일반적인 과정에서 3급-부틸 (3S)-3-아미노-1-피롤리딘카복실레이트를 대체하고, 실시예 229A에서의 실시예 229A를 생성되는 아미드로 대체함으로써 제조된다.
- [1377] 실시예 259
- [1378] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[(3R)-3-피페리디닐]아크릴아미드
- [1379] 목적하는 생성물은 아미드 형성을 위한 일반적인 과정에서 3급-부틸 (3S)-3-아미노-1-피롤리딘카복실레이트를 대체하고, 실시예 229A에서의 실시예 229A를 생성되는 아미드로 대체함으로써 제조된다.
- [1380] 실시예 260
- [1381] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(4-피페리디닐메틸)아크릴아미드
- [1382] 목적하는 생성물은 아미드 형성을 위한 일반적인 과정에서 3급-부틸 (3S)-3-아미노-1-피롤리딘카복실레이트를 대체하고, 실시예 229A에서의 실시예 229A를 생성되는 아미드로 대체함으로써 제조된다.
- [1383] 스즈키 커플링의 일반적인 과정
- [1384] 실시예 10B(50mg, 0.11mmol), 포화 보론산(1.5 equiv.), 팔라듐(II) 아세테이트(2.5mg, 0.011mmol), PPh₃(12mg, 0.045mmol), 아세트산나트륨(35mg, 0.033mmol) 및 DMF(2.5mℓ)의 혼합물을 질소 대기하에 100℃에서 18시간 동안 교반한다. 혼합물을 50mℓ의 10% NaCl에 붓고 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 25mℓ)로 추출한다. 배합되는 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 디클로로메탄(100 mℓ)에 용해하고, 실리카 겔 2.5g으로 처리하고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(10g의 실리카) 상에 전달하고 기판에 따라 전형적으로 1:3의 에틸 아세테이트/헵탄 혼합물로 용출시킨다.
- [1385] 실시예 261
- [1386] 7-(2-푸릴)-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1387] 보론산: 2-푸릴보론산. MS m/e 385.3 (M+H)⁺.
- [1388] 실시예 262
- [1389] 7-(3-푸릴)-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1390] 보론산: 3-푸릴보론산. MS m/e 385.3 (M+H)⁺.
- [1391] 실시예 263
- [1392] 7-(1-벤조푸란-2-일)-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

- [1393] 보론산: 1-벤조푸란-2-일보론산. MS m/e 435.2 (M+H)⁺.
- [1394] 실시예 264
- [1395] 5-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-푸르알데히드
- [1396] 보론산: 5-포르밀-2-푸릴보론산. MS m/e 413.3 (M+H)⁺.
- [1397] 실시예 265
- [1398] 3-(4-페녹시페닐)-7-(1H-피롤-3-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1399] 목적하는 생성물은 스즈키 커플링의 일반적인 과정으로 1-(3급-부톡시카보닐)-1H-피롤-3-일보론산을 대체하고, 실시예 229B에서의 실시예 229A를 목적하는 생성물로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 384.2 (M+H)⁺.
- [1400] 실시예 266
- [1401] 3-(4-페녹시페닐)-7-(1H-피롤-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1402] 목적하는 생성물은 스즈키 커플링의 일반적인 과정으로 1-(3급-부톡시카보닐)-1H-피롤-3-일보론산을 대체하고, 실시예 229B에서의 실시예 229A를 목적하는 생성물로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 384.2 (M+H)⁺.
- [1403] 실시예 267
- [1404] 7-(1H-인돌-2-일)-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1405] 목적하는 생성물은 스즈키 커플링의 일반적인 과정으로 1-(3급-부톡시카보닐)-1H-피롤-3-일보론산을 대체하고, 실시예 229B에서의 실시예 229A를 목적하는 생성물로 대체함으로써 제조된다. MS m/e 534.3 (M+H)⁺ (BOC 보호된 화합물).
- [1406] 실시예 268
- [1407] 3급 부틸 (2E)-3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴레이트
- [1408] DMF (35ml) 중 실시예 21A(2.50g, 7.04mmol), PPh₃(0.370g, 1.41mmol) 및 Na₂CO₃(1.49g, 14.1mmol)의 용액을 3급-부틸 아크릴레이트(2.00ml, 14.1mmol) 및 팔라듐(II)아세테이트(0.158g, 0.704mmol)로 처리한다. 반응을 질소 대기하에 16시간동안 80℃ 로 가열한다. 반응을 주변 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트(100ml) 및 염수 사이에 분배한다. 유기상을 염수 (2 x 100ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시킨다. 화합물을 헵탄/에틸 아세테이트 (6:1) 내지 (3:1)를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(1.70g, 3.01mmol). ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.17 (br s, 2H), 6.22 (d, 1H), 1.48 (s, 9H); MS m/e 355/357 (M+H)⁺.
- [1409] 실시예 269
- [1410] 3급 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴레이트
- [1411] 실시예 268(1.70g, 4.79mmol), 실시예 175E(2.91g, 7.18mmol), Na₂CO₃(1.01g, 9.57mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.332g, 0.287mmol)의 혼합물을 DME(60ml) 및 water(30ml)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 95℃에서 15시간 동안 가열한

다. 반응을 주변 온도로 냉각시키고, 추가의 실시예 175E(0.97g, 2.39mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.332g, 0.287mmol) 으로 처리하고, 95℃에서 추가로 5시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시킨다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르(40ml)로 세척한다. 침전물을 디클로로메탄(200ml)에 용해시키고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다(1.98g, 3.57mmol). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.10 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); MS m/e 555 (M+H)⁺.

[1412] 실시예 270

[1413] (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴산

[1414] 목적하는 생성물은 실시예 225에서의 실시예 221B를 실시예 269로 대체함으로써 염화수소 염으로 제조된다. LCMS m/e 499.2; 보유 시간: 2.08분

[1415] 실시예 271

[1416] (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴산

[1417] 목적하는 생성물은 실시예 226에서의 실시예 225를 실시예 270으로 대체함으로써 염화수소 염으로 제조된다.

[1418] 실시예 272

[1419] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-옥소-3-{[2-(1-피페리디닐)에틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1420] 실시예 271(30.6mg, 0.044mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(35ml, 0.20mmol), 2-피페리딘-1-일에틸아민(14.3ml, 0.10mmol) 및 DMF(1ml)의 혼합물을 연속해서 DMF 중 0.5M (0.09ml)의 HBTU 및 DMF 중 0.5M (0.09ml)의 HOBt로 처리한다. 반응을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하고 1N NaOH 및 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 배합되는 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다(20.4mg, 0.034mmol). LCMS m/e 609.2; 보유 시간: 2.93분

[1421] 실시예 273

[1422] N-(4-{4-아미노-7-[(1Z)-3-옥소-3-(4-피페리디닐아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1423] 실시예 272 (50mg, 0.12mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (90ml, 5.1mmol), 4-피페리딘아민 (0.24mmol) 및 DMF (2.5ml)의 혼합물을 연속해서 DMF 중 0.5M의 HBTU 및 DMF 중 0.5M의 HOBt로 처리한다. 반응을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합되는 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 정상 또는 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제한다. LCMS m/e 581.3; Rt = 2.67분

[1424] 실시예 274

[1425] N-[4-(4-아미노-7-[(1Z)-3-옥소-3-[(3-피페리디닐메틸)아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1426] 디클로로메탄 (1ml) 및 물 (0.5ml) 중 실시예 270(11mg, 0.020mmol), 3급-부틸 3-(아미노메틸)-1-피페리딘카복

실레이트(5mg, 0.024mmol) 및 Na_2CO_3 (0.060mmol, 6 mg)의 혼합물을 디클로로메탄(0.5ml) 중 테트라메틸플루오로포름아디늄 헥사플루오로포스페이트(TFFH, 8mg, 0.030mmol)의 용액으로 처리하고, 주변 온도에서 3일 동안 교반하고, 추가의 아민 (12mg, 0.056mmol)으로 처리하고, 또 하루 교반하고, 추가의 TFFH (30mg, 0.11mmol)로 처리하고, 디클로로메탄 및 포화 NaHCO_3 사이에 분배한다. 배합되는 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 잔류물을 동결 건조시켜 BOC-보호된 아민을 수득하고, 이를 디클로로메탄 (1ml), 트리에틸실란(0.2ml) 및 트리플루오로아세트산(0.5ml)에 용해시킨다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축시킨다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제한다. 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 목적하는 생성물을 동결 건조시켜 수득한다(1.9mg). LCMS m/e 595.2; R_t = 2.67분

[1427] 실시예 275

[1428] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-브로모페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-3-피리디닐아크릴아미드

[1429] 목적하는 생성물은 실시예 171B에서의 1-(4-피리디닐)메탄아민을 3-피리딘아민으로 대체함으로써 트리스(트리플루오로아세테이트)염으로서 제조한다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.75 (s, 2H), 6.93 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J=8.5$, 4.7 Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.39 (dd, $J=5.1$, 1.0 Hz, 1H), 9.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 10.76 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 450.9, 452.8 (M+H) $^+$.

[1430] 실시예 276

[1431] 3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1432] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산 및 실시예 21B를 1H-인돌-5-일보론산 및 실시예 1B로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.37 (s, 2H), 6.50 (ddd, $J=3.0$, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.52 (dt, $J=8.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.60-7.61 (m, 1H), 7.81 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 11.31 (s, 1H), MS (ESI(+)) m/e 265.9 (M+H) $^+$.

[1433] 실시예 277

[1434] N-{4-[4-아미노-7-(하이드록시메틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1435] 실시예 277A

[1436] 3-(4-브로모-2-티에닐)-2-부테노산

[1437] THF (35ml) 중 에틸 (디에톡시포스포노)아세테이트(34ml, 171mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 20분에 걸쳐 0℃의 THF (200ml) 중 NaH (6.9g, 60% 오일 분산액, 172mmol)의 현탁액에 적가한다. 생성되는 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 THF(75ml) 중 1-(4-브로모-2-티에닐)에탄논(23.6g, 115mmol)의 용액으로 처리한다. 반응을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고, 2N의 NaCl 로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 배합되는 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 에탄올 (350ml) 및 THF (190ml)에 용해하고, 2N LiOH (115ml)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축시킨다. 잔류수용액을 디에틸 에테르로 세척하고, 2N HCl 로 산성화시키고, 여과한다. 필터 케이크를 물로 세척하고 건조시키고 목적하는 생성물을 E 및 Z 이성질체로서 22.38g(수율 79%) 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 244.7, 246.7 (M+H) $^+$.

- [1438] 실시예 277B
- [1439] 3-브로모-7-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온
- [1440] 목적하는 생성물은 실시예 1A에서의 (2E)-3-(4-브로모-2-티에닐)아크릴산을 실시예 277A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 244, 246 (M+H)⁺.
- [1441] 실시예 277C
- [1442] 3-브로모-4-클로로-7-메틸티에노[3,2-c]피리딘
- [1443] POCl₃ (50mℓ) 중 실시예 277B(10,25g, 42.1mmol)의 용액을 2시간 동안 환류 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 얼음물로 희석시키고, 생성물을 침전물에서 격렬하게 교반하고 여과에 의해 수집한다. 필터 케이크를 디클로로메탄을 사용하는 실리카 겔 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(7.14g (수율 64%). MS (ESI(+)) m/e 261.9, 263.9 (M+H)⁺.
- [1444] 실시예 277D
- [1445] (3-브로모-4-클로로티에노[3,2-c]피리딘-7-일)메틸 아세테이트
- [1446] CCl₄ (30mℓ) 중 실시예 277C (1g, 3.81mmol)의 용액을 NBS(0.755g, 4.24mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.093g, 0.38mmol)로 처리하고, 24시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과한다. 여액을 농축시켜 3-브로모-7-(브로모메틸)-4-클로로티에노[3,2-c]피리딘을 수득하고, 이는 직접 사용될 수 있다. MS (ESI(+)) m/e 339.5, 341.6, 343.4 (M+H)⁺. 조약한 생성물을 DMF (7.5mℓ)에 용해시키고, 아세트산 나트륨(1.6g, 19.5mmol)으로 처리하고, 100℃로 밤새 가열하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(0.65g, 수율 53%). MS (ESI(+)) m/e 319.7, 321.7, 323.7 (M+H)⁺.
- [1447] 실시예 277E
- [1448] (4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)메탄올
- [1449] 실시예 277D (3.1g, 9.7mmol), 농축된 NH₄OH (62mℓ) 및 디옥산(62mℓ)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 36시간 동안 가열하고, 여과하고, 농축시켜 물(20mℓ)로 세척하고, 수집하고, 건조시켜 목적하는 생성물을 수득한다(2.1g, 수율 84%). MS (ESI(+)) m/e 258.9, 260.8 (M+H)⁺.
- [1450] 실시예 277F
- [1451] N-{4-[4-아미노-7-(하이드록시메틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1452] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 277E 및 실시예 66D로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 4.61 (d, J=5.4 Hz, 2H), 5.15 (t, J=5.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 405.1 (M+H)⁺.
- [1453] 실시예 278

- [1454] N-{4-[4-아미노-7-(4-모르폴리닐메틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1455] 실시예 278A
- [1456] 4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보알데히드
- [1457] THF(100ml) 중 실시예 277E(1g, 3.86mmol)의 용액을 MnO₂(2.66g, 42.1mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고, 규조토(Celite)를 통해 여과한다. 패드를 THF로 세척하고 디클로로메탄 및 배합되는 여액을 수집하여 목적하는 생성물 0.88g(수율 89%)을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 256.8, 258.8 (M+H)⁺.
- [1458] 실시예 278B
- [1459] 3-브로모-7-(4-모르폴리닐메틸)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1460] THF (15ml) 및 디클로로메탄 (15ml) 중 실시예 278A(0.048g, 0.187mmol)의 용액을 아세트산(0.012ml, 0.21mmol), 모르폴린(0.02ml, 0.23mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.063g, 0.3mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고, 추가의 모르폴린(0.08ml), 아세트산(0.05ml) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.23g)로 처리하고, 추가의 8시간 동안 교반한다. 반응을 1N NaOH로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출시킨다. 배합되는 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 잔류물을 10% 내지 90% 아세토니트릴: 0.1% 수성 TFA 성분을 사용하는 워터스 시메트리 C8 컬럼(25mm x 100mm, 7mm 입자 크기) 상에서 30분에 걸쳐 제조 HPLC에 의해 정제하여 0.045g (55% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 327.9, 329.8 (M+H)⁺.
- [1461] 실시예 278C
- [1462] N-{4-[4-아미노-7-(4-모르폴리닐메틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1463] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 278B 및 실시예 66D로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 2.37-2.40 (m, 4H), 3.56-3.63 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 474.1 (M+H)⁺.
- [1464] 실시예 279
- [1465] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소-1-피페라지닐)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1466] 목적하는 생성물은 실시예 278B-C에서의 모르폴린을 피페라진-2-온으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 2.58 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 487.1 (M+H)⁺.
- [1467] 실시예 280
- [1468] N-[4-(4-아미노-7-[(2-메톡시에틸)아미노]메틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1469] 목적하는 생성물은 실시예 278B-C에서의 모르폴린을 2-메톡시에틸아민으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.86

(s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 462.1 (M+H)⁺.

[1470] 실시예 281

[1471] N-{4-[4-아미노-7-(6-메톡시-3-피리디닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1472] 1,2-디메톡시에탄(10ml) 및 물(5ml) 중 실시예 215 (1.0 eq)의 혼합물을 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (1.2 eq), Na₂CO₃ (2.4 eq) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.06 eq)와 95℃에서 18시간 동안 반응시킨다. 유기 용매를 진공중에 제거하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출시킨다. 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물 제조 역상 HPLC(Rainin C18, 8 mm, 300Å 25cm; 40% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분, 이어서 40-100% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 30분, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

[1473] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.57-5.69 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5μm, 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐 50%-100% 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 1ml/분) Rt=9.30분; MS m/e 536 (M+H)⁺.

[1474] 실시예 282

[1475] N-{4-[4-아미노-7-(3-티에닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1476] 1,2-디메톡시에탄(10ml) 및 물 (5ml) 중 실시예 213 (1.0 eq)의 혼합물을 실시예 175E (1.2 eq), Na₂CO₃ (2.4 eq) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.06 eq)와 95℃에서 18시간 동안 반응시킨다. 유기 용매를 진공중에 제거하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출시킨다. 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 제조 역상 HPLC(Rainin C18, 8 mm, 300Å 25cm; 40% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분, 이어서 40-100% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 30분, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

[1477] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 5.56-5.67 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5μm, 300 Å, 15cm; 50%-100%, 10분에 걸쳐 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 1ml/분) Rt =1.82분; MS m/e 511 (M+H)⁺.

[1478] 실시예 283

[1479] N-{4-[4-아미노-7-(2-티에닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1480] 1,2-디메톡시에탄(10ml) 및 물(5ml) 중 실시예 214 (1.0 eq)의 혼합물을 실시예 175E (1.2 eq), Na₂CO₃ (2.4 eq) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.06 eq)와 95℃에서 18시간 동안 반응시킨다. 유기 용매를 진공중에 제거하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출시킨다. 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 제조 역상 HPLC(Rainin C18, 8 mm, 300Å 25cm; 40% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분, 이어서 40-100% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 30분, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고 수성 혼합물 동결 건조시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

- [1481] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.68-5.77 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); 역상 HPLC (Delta Pak C18, 5 μm , 300 Å, 15cm; 10 분에 걸쳐 50%-100% 아세토니트릴/0.1M 아세트산암모늄, 1ml/분) Rt=9.61분; MS m/e 511 (M+H) $^+$.
- [1482] 실시예 284
- [1483] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [1484] 실시예 284A
- [1485] 3-(4-아미노페닐)-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1486] 목적하는 생성물은 실시예 121A에서의 실시예 77A 및 4-피리딜 보론산을 실시예 77B 및 1H-인돌-5-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 357 (M+H) $^+$.
- [1487] 실시예 284B
- [1488] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [1489] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 284A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.43 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.80 (d, J=1.70 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.65 (dd, J=7.29, 2.20 Hz, 1H), 8.98 (d, J=3.05 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.22 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 562 (M+H) $^+$.
- [1490] 실시예 285
- [1491] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1492] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 284A 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.31, 1.87 Hz, 1H), 7.41-7.43 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.79 (d, J=1.36 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.21 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 490 (M+H) $^+$.
- [1493] 실시예 286-288은 실시예 21C에서의 4-클로로-페닐보론산을 적합한 보론산(X)으로 대체함으로써 제조된다.
- [1494] 실시예 286
- [1495] (2E)-3-[4-아미노-3-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [1496] X= 1H-인돌-6-일보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.74 (d, J=4.4 Hz, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (q, J=4.4 Hz, 1H), 11.32 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 349.0 (M+H) $^+$.

- [1497] 실시예 287
- [1498] (2E)-3-[4-아미노-3-(1-메틸-1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [1499] X= 1-메틸-1H-인돌-6-일보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.74 (d, J=4.4 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.51 (dd, J=3.4, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.56-7.64 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.4 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 363.0 (M+H) $^+$.
- [1500] 실시예 288
- [1501] (2E)-3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [1502] X= 2-메틸-1H-인돌-5-일보론산. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (s, 3H), 2.73 (d, J=4.4 Hz, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.4 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 463.0 (M+H) $^+$.
- [1503] 실시예 289
- [1504] 4-{[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]메틸}-2-피페라진논
- [1505] 목적하는 생성물은 실시예 278B에서의 모르폴린을 피페라진-2-온으로 대체하고, 실시예 29에서의 실시예 21B를 생성물로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.63 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.51 (m, 1H), 7.15 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 11.33 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 378.1 (M+H) $^+$.
- [1506] 실시예 290
- [1507] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소-1-피페라지닐)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [1508] 목적하는 생성물은 실시예 278B에서의 모르폴린을 피페라진-2-온으로 대체하고, 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.57-2.60 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.13 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 541.1 (M+H) $^+$.
- [1509] 실시예 291
- [1510] (2E)-3-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(4-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [1511] 실시예 291A
- [1512] (2E)-3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴산

- [1513] 목적하는 생성물은 실시예 10B에서의 실시예 10A를 실시예 1B로 대체하고, 실시예 11A-B의 실시예 10B를 생성물로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 298.8, 300.8 (M+H)⁺.
- [1514] 실시예 291B
- [1515] (2E)-3-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(4-피리디닐메틸)아크릴아미드
- [1516] 목적하는 생성물은 실시예 90에서의 실시예 78을 실시예 291A로 대체하고, 실시예 29에서의 실시예 21B를 생성물로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.46 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.51-6.53 (m, 1H), 6.70 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.83 (t, J=6.0 Hz, 1H), 11.35 (s, 1H).
- [1517] 실시예 292
- [1518] (2E)-3-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아크릴아미드
- [1519] 목적하는 생성물은 실시예 96에서의 실시예 78을 실시예 291A로 대체하고, 실시예 29에서의 실시예 21B를 생성물로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.88-1.97 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 4.03 (t, J=7.0 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.60 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.90 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.29 (t, J=5.6 Hz, 1H), 11.34 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 443.1 (M+H)⁺.
- [1520] 실시예 293
- [1521] (2E)-3-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]아크릴아미드
- [1522] 목적하는 생성물은 실시예 86에서의 실시예 78을 실시예 291A로 대체하고, 실시예 29에서의 실시예 21B를 생성물로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (t, J=7.0 Hz, 6H), 2.48-2.55 (m, 6H), 3.23-3.29 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.51-6.52 (m, 1H), 6.61 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (t, J=5.4 Hz, 1H), 11.34 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 434.1 (M+H)⁺.
- [1523] 실시예 294
- [1524] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [1525] 실시예 294A
- [1526] 3급 부틸 4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐카바메이트
- [1527] 에틸렌글리콜 디메틸 에테르(20ml) 중 실시예 1B (1.0g, 4.365mmol)의 용액을 물(10ml) 중 3급-부틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트(1.83g, 5.238mmol), Pd(PPh₃)₄(0.303g, 0.262mmol) 및 탄산나트륨(1.11g, 10.473mmol)으로 처리하고, 85℃에서 16시간 동안 질소하에 교반하고, 농축시키고, 디클로로메탄으로 처리한다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 100% 에틸아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.62g (100%)의 목적하는

생성물을 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.1 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7-6.95 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.458 (s, 9H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3 μm , 33 x 4.6 μm ; 6분에 걸쳐 수증 70% 50mM 아세트산 암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5mL/분) Rt=3.73분 (95%), MS m/e 372.2 (M+H) $^+$.

[1528] 실시예 294B

[1529] 3급 부틸 4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐카바메이트

[1530] 디메틸포름아미드(20mL) 중 실시예 294A(1.49g, 4.01mmol)의 용액을 N-요오도석신이미드(1.083g, 4.813mmol)로 부분적으로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 포화 나트륨 티오설파이트로 처리하고, 30분 동안 교반하고, 여과한다. 필터 케이크를 물로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜 1.884g(94%)의 목적하는 생성물을 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.111 (s, 1H), 8.018 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.566 (s, 1H), 7.086-7.082 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 5.6 (s, 2H), 3.841 (s, 3H), 1.478 (s, 9H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 3 μm 입자 크기, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수증 70% 50mM 아세트산 암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5mL/분) Rt=4.42분 (95%), MS m/e 498.2 (M+H) $^+$.

[1531] 실시예 294C

[1532] 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1533] 디클로로메탄 (100mL) 중 실시예 294B (8.641g, 17.374mmol)의 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 용액을 디클로로메탄 (20mL) 중 트리플루오로아세트산(30mL)으로 적가하며 처리하고, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 및 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축시키고, 고압하에 건조시킨다. 잔류물을 디클로로메탄 및 6N HCl로 처리한다. 층을 분배하고 유기층을 6N HCl로 추출한다. 배합되는 수성 층을 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨다. 수성 층을 pH 11로 염기성화하고, 생성되는 침전물을 여과에 의해 수집하여 4.787g의 목적하는 생성물을 수득한다. 여액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 배합되는 추출물을 건조시키고(MgSO $_4$), 여과하고, 농축시켜 2.41g의 추가의 생성물을 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.1 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.5 (s, 2H), 3.8 (s, 3H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 3 μm 입자 크기, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수증 70% 50mM 아세트산 암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5mL/분) Rt=3.25분 (95%), MS m/e 398.0 (M+H) $^+$.

[1534] 실시예 294D

[1535] 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드

[1536] 디클로로메탄(10mL) 중 1-메틸-1H-2-인돌카복실산(0.485g, 2.769mmol)의 0 $^{\circ}\text{C}$ 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.369g, 2.91mmol) 및 디메틸 포름아미드 1방울로 처리한다. 반응 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 및 실온에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 고도의 진공 상에 1시간 동안 건조시킨다. 잔류물을 추가의 정제 또는 분석 없이 다음 반응에 직접 사용한다.

[1537] 실시예 294E

[1538] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1539] 피리딘 (10mL) 중 실시예 294C(1.0g, 2.517mmol)의 0 $^{\circ}\text{C}$ 용액을 디클로로메탄 (5mL) 중 실시예 294D (0.536g, 2.769mmol)의 용액으로 적가 처리하고, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 및 실온에서 2시간 동안 교반하고, 1N NaOH로 처리하고, 15분 동안 교반하고 농축시킨다. 디클로로메탄을 가하고 층을 분배한다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출한다. 배합되는 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO $_4$), 여과하고, 농축시킨다. 고체를 고압 진공 중에 건조시키고 잔류 피리딘을 제거하여 0.906g (65%)의 목적하는 생성물을 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.5

(s, 1H), 8.042-7.993 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.641-7.637 (m, 1H), 7.602-7.581 (m, 1H), 7.337-7.317 (m, 2H), 7.212 (m, 1H), 7.174-7.136 (m, 1H), 7.095-7.075 (m, 1H), 5.673 (s, 2H), 4.043 (s, 3H), 3.916 (s, 3H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3 μ m, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수중 70% 50mM 아세트산 암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5mL/분) Rt=4.33분 (95%), MS m/e 553.11 (M-H)⁻.

[1540] 소노가시라 커플링을 위한 일반적인 과정

[1541] 밀스톤(Milestone) 마이크로웨이브 튜브를 실시예 294E(0.050g 내지 0.065g, ~0.09mmol), 적합하게 작용기화된 알킨(0.27mmol), Pd(PPh₃)₄(0.005g, 0.0045mmol), 요오다이드(0.001g, 0.0045mmol) 및 피페리딘(3mL)으로 교환시킨다. 반응 혼합물을 밀스톤 마이크로웨이브 조건하에서 85℃에서 5분 동안 교반하고 농축시킨다. 농축물을 실리카 겔 또는 정제용 HPLC 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한다. (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 3 μ m 입자 크기, 33 x 4.6mm; 물 중 70% 50mM 암모늄 아세테이트를 95% 아세토니트릴에 6분, 0.8 내지 0.5mL/분).

[1542] 다음 화합물은 이러한 과정에 따라 지적된 알킨을 사용하여 제조된다.

실시예	최종 생성물	출발 알킨	Amt. (mg) (수율%)	MS m/z
295	N-{4-[4-아미노-7-(페닐에틸닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	에틸닐벤젠	11 (23%)	529.4
296	N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸-1-부틸닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1,1-디메틸-2-프로피닐아민	18 (30%)	510.4
297	N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	N,N-디메틸-N-2-프로피닐아민	17 (28%)	510.4
298	N-{4-[4-아미노-7-(3-하이드록시-3-메틸-1-부틸닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	2-메틸-3-부틴-2-올	27 (45%)	511.4

[1543]

299	N-{4-[4-아미노-7-(2-피리디닐에티닐)티에노 [3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸- 1H-인돌-2-카복사미드	2-에티닐피리딘	16 (27%)	530.4
300	N-{4-[4-아미노-7-(3-메톡시-1-프로피닐)티 에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메 틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-메톡시-1-프로핀	21 (36%)	497.4
301	N-{4-[4-아미노-7-(5-하이드록시-1-펜티닐) 티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1- 메틸-1H-인돌-2-카복사미드	4-펜틴-1-올	22 (37%)	511.4
302	N-(4-{4-아미노-7-[(1-아미노사이클로헥실) 에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시 페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1-에티닐사이클로 헥산아민사이클로 헥산아민	36 (56%)	533.5
303	5-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인 돌-2-일)카보닐]아미노)페닐]티에노[3,2-c]피 리딘-7-일]-4-펜티노산	4-펜티노산	12 (20%)	525.3

[1544]

304	N-{4-[4-아미노-7-(4-하이드록시-1-부티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-부탄-1-올	10 (17%)	497.4
305	N-(4-{4-아미노-7-[3-(메틸아미노)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	N-메틸-N-2-프로피닐아민	3 (<1%)	496.5
306	N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)-1-프로피닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	N,N-디에틸-N-2-프로피닐아민	34 (54%)	538.6
307	N-{4-[4-아미노-7-(3-하이드록시-1-프로피닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (아세트산 염)	2-프로판-1-올	15 (27%)	483.4
308	3-급 부틸 3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[[1-메틸-1H-인돌-2-일]카보닐]아미노]페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로피닐카바메이트	3-급 부틸 2-프로피닐카바메이트	100 (95%)	582.5
309	3-급 부틸 5-{[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[[1-메틸-1H-인돌-2-일]카보닐]아미노]페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]에틸닐}-2-피리디닐카바메이트	3-급 부틸 5-에틸닐-2-피리디닐카바메이트	93 (91%)	645.6

[1545]

[1546] 실시예 310

[1547] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-1-프로피닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1548] 디클로로메탄 (10ml) 중 실시예 308 (0.095g, 0.163mmol)의 0℃에서의 용액을 디클로로메탄 (5ml) 중 트리플루오로아세트산(4ml)의 용액으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃에서 35분 동안 및 실온에서 15시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 고도의 진공 하에 건조시킨다. 에틸 아세테이트 및 5N NaOH를 가한다. 층을 분배하고 유기층을 NaOH로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켜 0.039g(49%)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.518 (s, 1H), 8.015-7.995 (m, 2H), 7.719-7.699 (m, 1H), 7.632-7.581 (m, 2H), 7.352-7.314 (m, 2H), 7.213 (m, 1H), 7.172-7.15 (m, 1H), 7.134-7.076 (m, 1H), 5.85 (br s, 2H), 4.038 (s, 3H), 3.915 (s, 3H), 3.681 (s, 2H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3μm, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수증 70% 50 mM 아세트산암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5ml/분) R_t=3.12분 (100%), MS m/e 482.5 (M+H)⁺.

[1549] 실시예 311

[1550] N-(4-4-아미노-7-[(6-아미노-3-피리디닐)에틸닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카

복스아미드

[1551] 디클로로메탄(5ml) 중 실시예 309(0.080g, 0.12mmol)의 0℃에서의 용액을 디클로로메탄(5ml) 중 트리플루오로아세트산(2ml)의 용액으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃에서 35분 동안 및 실온에서 15시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 고도의 진공 하에 건조시킨다. 에틸 아세테이트 및 5N NaOH를 가한다. 층을 분배하고 유기층을 NaOH로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시켜 0.003g(1%)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.517 (s, 1H), 8.15-8.146 (m, 1H), 8.06-8.005 (m, 2H), 7.72-7.701 (m, 1H), 7.647 (s, 1H), 7.604-7.583 (m, 1H), 7.554-7.527 (m, 2H), 7.356-7.315 (m, 2H), 7.233 (m, 1H), 7.173-7.091 (m, 2H), 6.494-6.459 (m, 2H), 5.8 (br s, 2H), 4.041 (s, 3H), 3.923 (s, 3H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3μm, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수중 70% 50 mM 아세트산암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5ml/분) R_t=3.65분 (100%), MS m/e 545.5 (M+H)⁺.

[1552] 실시예 312

[1553] N-(4-{4-아미노-7-[6-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)-1-헥시닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1554] 실시예 294E(0.100g, 0.18mmol), 2-(5-헥시닐)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(0.123g, 0.541mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(0.006g, 0.009mmol), 제1구리 클로라이드(0.002g, 0.009mmol), 트리에틸아민(0.054g, 0.541mmol) 및 DMF(4ml)로 충전된 마이크로웨이브 튜브를 85℃에서 5분 동안 마이크로웨이브 조건하에 교반하고 농축시킨다. 잔류물을 1:1 에틸 아세테이트/헵탄에 이어서 100% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.078g (66%)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.479 (s, 1H), 7.988-7.957 (m, 1H), 7.878-7.763 (m, 5H), 7.686-7.666 (m, 1H), 7.57-7.549 (m, 2H), 7.319-7.28 (m, 2H), 7.175-7.171 (m, 1H), 7.139-7.101 (m, 1H), 7.059-7.034 (m, 1H), 5.673 (br s, 2H), 4.006 (s, 3H), 3.882 (s, 3H), 3.654-3.62 (m, 2H), 2.572 (m, 2H), 1.839-1.776 (m, 2H), 1.619-1.546 (m, 2H); LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3μm, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수중 70% 50 mM 아세트산암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5ml/분) R_t=4.6분 (95%), MS m/e 654.6 (M+H)⁺.

[1555] 실시예 313

[1556] N-{4-[4-아미노-7-(3-포르밀-2-푸릴)-1-벤조티엔-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1557] ADMF(2ml) 및 물(1ml) 중 실시예 294E(0.120g, 0.217mmol), 3-포르밀-2-푸릴보론산(0.033g, 0.236mmol), Pd(PPh₃)₄(0.012g, 0.010mmol) 및 탄산나트륨(0.057g, 0.538mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 농축시킨다. 잔류물을 물(20ml) 및 메탄올/디클로로메탄(1:9, 20ml) 사이에 분배한다. 층을 분기하고 수성 층 메탄올/디클로로메탄(1:9, 2 x 20ml)으로 추가로 추출시킨다. 유기층을 배합하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 트리에틸아민으로 비활성화된 실리카겔 상에서 메탄올/디클로로메탄(1:24)을 유동상으로서 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물(0.017g, 0.032mmol)을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.48 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); MS m/e 521 (M-H)⁻.

[1558] 실시예 314

[1559] 3급 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐카바메이트

- [1560] 실시예 314A
- [1561] 3급 부틸 알릴카바메이트
- [1562] THF(30ml) 중 구리 시아나이드(1.15g, 12.9mmol)의 -78℃의 용액을 n-부틸리튬(16.9ml, 27.1mmol)으로 서서히 처리하고, -78℃에서 15분 동안 교반하고, 트리부틸틴 하이드라이드(7.88g, 7.30ml, 27.1mmol)로 5분에 걸쳐 처리하고, 15분 동안 교반하고, 테트라하이드로푸란(7ml) 중 3급-부틸 2-프로피닐카바메이트(2.00g, 12.9mmol)로 처리하고, 9:1 염화암모늄:수산화암모늄 수용액(250ml) 및 디클로로메탄(200ml)으로 처리한다. 현탁액을 단 패드의 규조토(Celite)를 통해 여과한다. 여액의 유기상을 염수로 세척하고 농축시킨다. 잔류물을 1-2% 에틸 아세테이트/헵탄을 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물(3.66g, 63%)을 수득한다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (dt, AB 시스템의 B 부분, $J=19.3$ Hz, 1.3 Hz, 1H); 5.93 (dt, AB 시스템의 A 부분, $J=19.3$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.78 (br s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32-1.26, (m, 12H), 0.90-0.85 (m, 15H).
- [1563] 실시예 314B
- [1564] 3급 부틸 (2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐카바메이트
- [1565] 톨루엔(45ml) 중 실시예 294E(2.50g, 4.51mmol), 실시예 314A(2.62g, 5.87
- [1566] mmol) 및 불화칼륨(0.340g, 5.87mmol)의 탈기 현탁액을 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.360g, 0.316mmol)로 처리하고, 2회 이상 탈기시키고 및 115 °C에서 14시간 동안 가열하다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거한다. 생성되는 고체를 에탄올/디클로로메탄(10:1)(100ml)로 연마하고, 진공 여과에 의해 수집하여 목적하는 생성물(2.3g, 90%)을 수득한다; LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3 μm , 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수중 70% 50mM 아세트산 암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5ml/분); MS m/e 584.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, R_t = 4.1분; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=7.8$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.21 (td, $J=16.2$ Hz, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (br m, 2H), 1.42 (s, 9H).
- [1567] 실시예 315
- [1568] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-아미노-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [1569] 디클로로메탄(9ml) 중 실시예 314B(0.625g, 1.07mmol)의 0℃에서의 현탁액을 디클로로메탄(2ml) 중 트리플루오로아세트산(2.4g, 21.4mmol)의 용액으로 처리한다. 용액을 서서히 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하고, 농축시킨다. 생성되는 트리플루오로아세테이트 염을 50% NaOH로 처리하고 10:1 디클로로메탄/메탄올(4 x 200ml)으로 추출한다. 용매를 감압하에 제거하여 조악한 생성물을 수득하고 10% 메탄올/디클로로메탄 내지 25% 메탄올(2.5% 염화암모늄과 함께)/디클로로메탄을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물(0.330g, 58%)을 수득한다: LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 3 μm 입자 크기, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수중 70% 50mM 아세트산 암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5ml/분); MS m/e 484.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; R_t = 3.0분; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=7.8$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.2$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.33 (td, $J=16.2$ Hz, 5.5 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.44 (dd, $J=5.6$ Hz, 1.3 Hz, 2H).

[1570] 실시예 315를 사용하는 환원 아민화 반응을 위한 일반적인 과정

[1571] 디클로로에탄(1.5ml) 중 실시예 315(0.050g, 0.104mmol) 및 적절한 케톤/알데히드(0.087mmol)의 현탁액을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.036g, 0.173mmol)로 처리하고, 실온에서 2 내지 12시간 동안 교반하고, 10% NaOH(3ml) 및 디클로로메탄(3ml)으로 처리하고 15분 동안 교반하고 엠포르(Empore) 카트리지를 통해 여과하고 농축시킨다. 조약한 생성물을 다음 세 방식 중의 하나에서 정제한다: 방법 A: 에탄올에서 연마하고 여과에 의해 수집한다. 방법 B: 제조 역상 HPLC (Rainin C18, 8 mm, 300 Å 25cm; 40% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분간, 이어서 40-100% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 30분에 걸쳐, 21ml/분)에 의해 정제하고 동결 건조한다. 방법 C: 역상 HPLC (Rainin C18, 8 mm, 300 Å 25cm; 40% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분간, 이어서 5-100% 아세토니트릴/0.1M 암모늄 아세테이트 30분에 걸쳐, 21ml/분)에 의해 정제하고 동결 건조한다. LCMS 조건: LCMS (Thermoquest AQA single-quad MS, Genesis C18 컬럼, 3µm 입자 크기, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐 수증 70% 50mM 아세트산 암모늄 내지 95% 아세토니트릴, 0.8 내지 0.5 ml/분).

[1572] 기재된 케톤 또는 알데히드를 사용하여 당해 공정으로 다음 실시예를 제조한다.

실시예	최종 생성물	출발 케톤/알데히드	수율%	MS m/e
316	N-[4-(7-((1E)-3-[(1-아세틸-4-피페리딘)아미노]-1-프로페닐)-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1-아세틸-4-피페리딘논	25	609.5
317	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (아세테이트 염)	테트라하이드로-4H-피란-4-온	31	568.1
318	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1,4-디옥사스피로[4.5]덱칸-8-온	48	624.3
319	N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(3,3-디메틸-1,5-디옥사스피로[5.5]운데칸-9-일)아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (아세테이트 염)	3,3-디메틸-1,5-디옥사스피로[5.5]운데칸-9-온	50	666.3
320	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-[(6-메틸-2-피리딘)메틸]아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (아세테이트 염)	6-메틸-2-피리딘카브알데히드	10	589.5
321	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-[[2,3-디하이드록시프로필]아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	2,3-디하이드록시프로판알	2	558.1
322	N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(1-이소프로필-4-피페리딘)아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1-이소프로필-4-피페리딘논	25	609.7

[1574] 정제 방법 및 스펙트럼 데이터

[1575] 실시예 316

[1576] 정제 방법: A; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=6.5 Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d (br), 1H), 6.27 (td, J=16.0 Hz, 6.2 Hz, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.62 (m,

2H), 2.01 (s, m, 4H), 잔류 용매 및 물 시그널하에 있는 4개의 지방족 양성자에 대한 시그널은 잃어버림.

[1577] 실시예 317

[1578] 정제 방법: B; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=16.4 Hz, 1H), 6.28 (td, J=16.2 Hz, 6.2 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.91 (s, 3H, 아세테이트).

[1579] 실시예 318

[1580] 정제 방법: B; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=7.6 Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.28 (td, J=16.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H).

[1581] 실시예 319

[1582] 정제 방법: C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.99 (dd, (J=8.0 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.0 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.27 (td, J=16.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 4H), 0.886 (s, 6H), 1.89 (s, 3H, 아세테이트).

[1583] 실시예 320

[1584] 정제 방법: C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.2 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (dd, J=7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d (br), J=16.0 Hz, 1H), 6.30 (td, J=16.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.90 (s, 3H, 아세테이트).

[1585] 실시예 321

[1586] 정제 방법: C; ^1H NMR 한정적 분석에 대해 지나치게 희석된 분석적 HPLC (Rainin C18, 8 mm, 300 Å, 25cm; 15 분에 걸쳐 5 - 100% 아세토니트릴 이어서 등용매 5분 - 1.0ml/분): R_t = 11.9분

[1587] 실시예 322

[1588] 정제 방법: A; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.2 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=16.2 Hz,

1H), 6.28 (td, J=16.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H), 0.940 (d, 6H).

[1589] 실시예 176C를 사용하는 환원 아민화 반응을 위한 일반적인 과정

[1590] 1,2-디클로로메탄(2mℓ) 중 실시예 176C(40 mg, 0.083mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(35 mg, 0.166mmol) 및 적합한 아민(0.166mmol)의 혼합물을 2 내지 72시간 동안 주변 온도에서 교반한다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 정상 또는 역상 크레마토그래피에 의해 정제한다. 필요한 경우 Boc-보호된 디아민을 환원 반응 활성화를 위해 사용한 다음 보호 그룹을 아세트 및 6N의 염산의 2:1 반응 혼합물을 2시간 동안 교반함으로써 제거하고 농축시키고 잔류물을 정제한다.

[1591] 다음 화합물은 이러한 과정에 따라 지적된 아민을 사용하여 제조된다:

[1592] 실시예 323

[1593] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-피페라지닐]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1594] 디아세테이트 염으로서 N,N-디메틸-N-[2-(1-피페라지닐)에틸]아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.16 d, 2H), 2.2-2.5 (m, 12H), 2.13 (s, 6H), 1.87 (s, 6H); MS m/e 624.5 (M+H) $^+$, 622.6 (M-H) $^-$.

[1595] 실시예 324

[1596] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1597] 1-(2-메톡시에틸)피페라진으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.41 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.3-2.5 (m, 10H), MS m/e 611.5 (M+H) $^+$.

[1598] 실시예 325

[1599] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-피페라지닐]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1600] 트리아세테이트 염으로서 N,N-디메틸-N-[3-(1-피페라지닐)프로필]아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.39 (m, 8H), 2.26 (t, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.85 (s, 9H), 1.53 (m, 2H); MS m/e 638.8 (M+H) $^+$, 636.7 (M-H) $^-$.

[1601] 실시예 326

[1602] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[2-피리미디닐아미노)메틸]-1-피페리딘-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

- [1603] 아세테이트 염으로서 N-(4-피페리디닐메틸)-2-피리미딘아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (d, 2H), 2.91 (d, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 12H); MS m/e 659.5 (M+H) $^+$, 657.5 (M-H) $^-$.
- [1604] 실시예 327
- [1605] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[4-(아미노카보닐)-1-피페리디닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1606] 디아세테이트 염으로서 4-피페리딘카복스아미드로 부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.85-2.09 (m, 4H), 1.89 (s, 6H), 1.53-1.74 (m, 4H); MS m/e 595.5 (M+H) $^+$, 593.2 (M-H) $^-$.
- [1607] 실시예 328
- [1608] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1609] 디아세테이트 염으로서 N,N,N'-트리메틸-1,3-프로판디아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.19 (d, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.23 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.86 (s, 6H), 1.58 (m, 2H); MS m/e 583.0 (M+H) $^+$, 581.3 (M-H) $^-$.
- [1610] 실시예 329
- [1611] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-피페리디닐아미노)-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1612] 트리아세테이트 염으로서 3급-부틸 4-아미노-1-피페리딘카복실레이트로부터 제조 및 탈보호. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.61 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (d, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.59 (m, 4H), 1.89 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 1.32 (m, 2H); MS m/e 567.0 (M+H) $^+$, 565.3 (M-H) $^-$.
- [1613] 실시예 330
- [1614] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[4-(아미노메틸)-1-피페리디닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1615] 테트라아세테이트 염으로서 3급-부틸 4-피페리디닐메틸카바메이트로부터 제조 및 탈보호. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.64 (d, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.87 (s,

12H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.20 (m, 2H); MS m/e 581.5 (M+H)⁺, 579.5 (M-H)⁻.

[1616] 실시예 331

[1617] 1-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐)-4-피페리딘카복실산

[1618] 디아세테이트 염으로서 4-피페리딘카복실산으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); MS m/e 596.5 (M+H)⁺, 594.5 (M-H)⁻.

[1619] 실시예 332

[1620] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1621] 트리아세테이트 염으로서 3급-부틸 4-아미노사이클로헥실카바메이트로부터 제조 및 탈보호. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.83 (s, 9H), 1.03-1.28 (m, 4H); MS m/e 681.6 (M+H)⁺, 679.6 (M-H)⁻.

[1622] 실시예 333

[1623] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[메틸(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1624] 테트라아세테이트 염으로서 N,1-디메틸-4-피페리딘아민으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.84 (s, 12H), 1.82 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); MS m/e 595.5 (M+H)⁺, 593.6 (M-H)⁻.

[1625] 실시예 334

[1626] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[4-(6-옥소-1,6-디하이드로-2-피리디닐)-1-피페라지닐]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1627] 아세테이트 염으로서 6-(1-피페라지닐)-2(1H)-피리디논으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.53 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.67 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 3.23 (d, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.89 (s, 3H); MS m/e 646.6 (M+H)⁺, 644.7 (M-H)⁻.

[1628] 실시예 335

- [1629] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1630] 아세테이트 염으로서 1-메틸-1,4-디아제판으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.73 (m, 2H); MS m/e 581.5 (M+H) $^+$, 579.4 (M-H) $^-$.
- [1631] 실시예 336
- [1632] N-[4-(4-아미노-7-[(1E)-3-[4-(2-피라지닐)-1-피페라지닐]-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1633] 2-(1-피페라지닐)피라진으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.67 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 3.25 (d, 2H), 2.56 (m, 4H); MS m/e 631.6 (M+H) $^+$.
- [1634] 실시예 337
- [1635] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]아미노}-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1636] 디아세테이트 염으로서 2-(2-아미노에톡시)에탄올로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.35 (m, 5H), 6.70 (d, 1H), 6.30 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.40-3.53 (m, 8H), 2.73 (t, 2H), 1.87 (s, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1mℓ/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=10.2분; MS m/e 570.5 (M+H) $^+$.
- [1637] 실시예 338
- [1638] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-({2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]에틸}아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1639] 디아세테이트 염으로서 2-[(2-아미노에틸)(2-하이드록시에틸)아미노]에탄올로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.35 (m, 5H), 6.70 (d, 1H), 6.30 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 6H), 2.53-2.61 (m, 8H), 1.87 (s, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1mℓ/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) Rt=10.0분; MS m/e 613.5 (M+H) $^+$.
- [1640] 실시예 339
- [1641] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(4-피페리디닐)에틸]아미노}-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1642] 트리염화수소 염으로서 3급-부틸 4-(2-아미노에틸)-1-피페리딘카복실레이트로부터 제조 및 탈보호. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.98-7.35

(m, 6H), 6.55 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 2.27 (d, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.28-1.46 (m, 4H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=12.6분; MS m/e 679.6 (M-H)⁻.

[1643] 실시예 340

[1644] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(4-피리디닐)에틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1645] 아세테이트 염으로서 2-(4-피리디닐)에탄아민으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.08-7.35 (m, 6H), 6.65 (d, 1H), 6.27 (dt, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.81 (dt, 4H), 1.87 (s, 3H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=10.4분; MS m/e 587.5 (M-H)⁻.

[1646] 실시예 341

[1647] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[4-(2-시아노에틸)-1-피페라지닐]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1648] 아세테이트 염으로서 3-(1-피페라지닐)프로판니트릴로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.35 (m, 5H), 6.70 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.19 (br s, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.91 (s, 3H); 역상 HPLC (25% 내지 100% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=9.9분; MS m/e 604.5 (M-H)⁻.

[1649] 실시예 342

[1650] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-아미노-1-피페리디닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1651] 디아세테이트 염으로서 3급-부틸 4-피페리디닐카바메이트로부터 제조 및 탈보호. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.35 (m, 5H), 6.70 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 2.82-2.95 (m, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.50 (q, 2H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=11.3분; MS m/e 565.5 (M-H)⁻.

[1652] 실시예 343

[1653] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[4-(3-아미노-3-옥소프로필)-1-피페라지닐]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1654] 디아세테이트 염으로서 3-(1-피페라지닐)프로판아미드로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.38 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (d, 2H), 2.49 (br s, 2H), 2.21 (t, 2H), 1.88 (s, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5

μm , 250 x 4.6 컬럼) $R_t=9.7$ 분; MS m/e 622.7 (M-H)⁻.

[1655] 실시예 344

[1656] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(3-옥소-1-피페라지닐)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1657] 아세테이트 염으로서 2-피페라지논으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.07-7.38 (m, 5H), 6.71 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.87 (s, 3H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 25분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) $R_t=18.9$ 분; MS m/e 567.5 (M+H)⁺.

[1658] 실시예 345

[1659] N-[4-(4-아미노-7-{(1E)-3-[(2-푸릴메틸)(메틸)아미노]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1660] 아세테이트 염으로서 N-(2-푸릴메틸)-N-메틸아민으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.07-7.38 (m, 5H), 6.71 (d, 1H), 6.23-6.45 (m, 3H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) $R_t=13.5$ 분; MS m/e 578.3 (M+H)⁺.

[1661] 실시예 346

[1662] N-[4-(4-아미노-7-{(1E)-3-[4-(2-푸로yl)-1-피페라지닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1663] 1-(2-푸로yl)피페라진으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 6.99-7.38 (m, 6H), 6.62-6.73 (m, 2H), 6.23 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (br s, 4H), 3.24 (d, 2H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) $R_t=12.7$ 분; MS m/e 645.4 (M-H)⁻.

[1664] 실시예 347

[1665] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1-피페라지닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1666] 아세테이트 염으로서 4-[2-(1-피페라지닐)에틸]모르폴린으로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.67 (d, 1H), 6.22 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (t, 4H), 3.16 (d, 2H), 2.37-2.50 (m, 16H), 1.86 (s, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) $R_t=17.1$ 분; MS m/e 664.7 (M-H)⁻.

- [1667] 실시예 348
- [1668] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[3-(디에틸아미노)프로필]-1-피페라지닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1669] 트리아세테이트 염으로서 N,N-디에틸-N-[3-(1-피페라지닐)프로필]아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.67 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.35-2.45 (m, 10H), 2.27 (t, 2H), 1.86 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 0.94 (t, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =9.9분; MS m/e 664.6 (M-H) $^-$.
- [1670] 실시예 349
- [1671] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-{4-(1-메틸-4-피페리디닐)-1-피페라지닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1672] 테트라아세테이트로부터 1-(1-메틸-4-피페리디닐)피페라진으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.67 (d, 1H), 6.22 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.85 (s, 12H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =9.4분; MS m/e 648.7 (M-H) $^-$.
- [1673] 실시예 350
- [1674] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[2-(1-피페리디닐)에틸]-1-피페라지닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1675] 트리아세테이트로부터 1-[2-(1-피페리디닐)에틸]피페라진으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.35 (m, 5H), 6.68 (d, 1H), 6.22 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 2.32-2.41 (m, 14H), 1.85 (s, 9H), 1.48 (m, 4H), 1.35 (m, 2H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =9.9분; MS m/e 664.7 (M-H) $^-$.
- [1676] 실시예 351
- [1677] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[2-(2-티에닐)에틸]-1-피페라지닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1678] 1-[2-(2-티에닐)에틸]피페라진으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.07-7.20 (m, 3H), 6.40-6.90 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.24 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.50-2.57 (m, 10H), 2.65-2.76 (m, 3H), 2.28-2.50 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.85 (s, 12H), 1.59-1.65 (m, 1H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =13.0분; MS m/e 661.6 (M-H) $^-$.
- [1679] 실시예 352
- [1680] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[(2R)-테트라하이드로-2-푸라닐메틸]-1-피페라지닐]-1-프로페닐}티에노[3,2-

c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1681] 디아세테이트 염으로서 1-[(2R)-테트라하이드로-2-푸라닐메틸]피페라진으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.68 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 3.56-3.73 (dq, 2H), 3.16 (d, 2H), 2.35-2.50 (m, 7H), 1.89 (m, 8H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 1H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =20.0분; MS m/e 635.5 (M-H) $^-$.

[1682] 실시예 353

[1683] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1684] 테트라아세테이트 염으로서 3-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-프로판아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.70 (d, 1H), 6.28 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.32-2.34 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (s, 12H), 1.60 (m, 2H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =9.0분; MS m/e 666.2 (M+H+CH $_3$ CN) $^+$.

[1685] 실시예 354

[1686] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[3-(4-모르폴리닐)프로필]-1-피페라지닐}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1687] 4-[3-(1-피페라지닐)프로필]모르폴린로부터 테트라아세테이트 염으로서 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.66 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (t, 4H), 3.15 (d, 2H), 2.24-2.32 (m, 14H), 1.88 (t, 12H), 1.56 (p, 2H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 25분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =17.1분; MS m/e 678.7 (M-H) $^-$.

[1688] 실시예 355

[1689] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{4-[3-(1-피롤리디닐)프로필]-1-피페라지닐}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1690] 디아세테이트 염으로서 1-[3-(1-피롤리디닐)프로필]피페라진으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.66 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (d, 2H), 2.26-2.39 (m, 16H), 1.88 (s, 6H), 1.59-1.66 (m, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =9.4분; MS m/e 662.5 (M-H) $^-$.

[1691] 실시예 356

[1692] N-[2-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐]아미노)에틸]글리신

- [1693] 아세테이트 염으로서 N-(2-아미노에틸)글리신으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 5.67 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.88 (s, 3H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) R_t =11.0분; MS m/e 565.7 (M-H $_2\text{O}$) $^+$.
- [1694] 실시예 357
- [1695] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(3S)-3-(디메틸아미노)-1-피롤리딘닐]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1696] 테트라아세테이트 염으로서(3S)-N,N-디메틸-3-피롤리딘아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.68 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.18-3.34 (m, 4H), 2.65-2.76 (m, 3H), 2.28-2.50 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.85 (s, 12H), 1.59-1.65 (m, 1H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 25분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) R_t =20.0분; MS m/e 579.5 (M-H) $^-$.
- [1697] 실시예 358
- [1698] N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-[[4-(디메틸아미노)페닐]아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1699] N,N-디메틸-1,4-벤젠디아민으로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.62 (m, 4H), 6.33 (m, 1H), 5.62 (br s, 2H), 5.3 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (d, 2H), 2.71 (s, 6H); MS m/e 603.7 (M+H) $^+$ 601.8 (M-H) $^-$.
- [1700] 실시예 359
- [1701] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(4-하이드록시사이클로헥실)아미노]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1702] 디아세테이트 염으로서 4-아미노사이클로헥산올로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.61 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (d, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.11 (m, 4H); MS m/e 582.7 (M+H) $^+$ 580.8 (M-H) $^-$.
- [1703] 실시예 360
- [1704] 7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1705] 실시예 360A
- [1706] 7-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1707] 1,2-디메톡시에탄(8ml) 및 물(4ml) 중 실시예 176A(250 mg, 0.70mmol), 4-페녹시페닐보론산(180 mg,

0.84mmol), Pd(PPh₃)₄(50 mg, 0.04mmol) 및 탄산나트륨(150 mg, 1.4mmol)의 혼합물을 15시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시킨다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물(170 mg, 55%)을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.67 (br s, 2H), 5.13 (d, 1H), 3.57 (m, 4H), 1.18 (t, 6H); MS m/e 447.3 (M+H)⁺.

[1708] 실시예 360B

[1709] (2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴알데히드

[1710] 실시예 360A(170 mg, 0.38mmol), p-톨루엔설폰산(10 mg), 아세톤(9mℓ) 및 물(1mℓ)의 혼합물을 1.25시간 동안 교반하고 농축시킨다. 잔류물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 디클로로메탄 사이에 분배한다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물(150 mg)을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.66 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.65 (dd, 1H); MS m/e 373.3 (M+H)⁺, 371.1 (M-H)⁻.

[1711] 실시예 360C

[1712] 7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1713] 1,2-디클로로에탄(2mℓ) 중 실시예 360B(30 mg, 0.080mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(35 mg, 0.16mmol), 1 방울 아세트산 및 디에틸아민(12 mg, 0.166mmol)의 혼합물을 혼합물을 2시간 동안 주변 온도에서 교반한다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제한 후 동결 건조시켜 목적하는 생성물을 아세테이트 염으로서 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.55 (br s, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.52 (q, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.00 (t, 6H); MS m/e 430.4 (M+H)⁺.

[1714] 실시예 361

[1715] 7-[(1E)-3-({2-[(2R)-1-메틸-2-피롤리디닐]에틸}아미노)-1-프로페닐]-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1716] 목적하는 생성물은 실시예 360에서의 디에틸아민을 2-[(2R)-1-메틸-2-피롤리디닐]에탄아민으로 대체하여 아세테이트 염으로서 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.76 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.61 (br s, 2H), 3.54 (d, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.35-1.67 (m, 4H); MS m/e 483.4 (M+H)⁺.

[1717] 실시예 362

[1718] 2-(1-((2E)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐)-4-피페리디닐)에탄올

[1719] 목적하는 생성물 실시예 360에서의 디에틸아민을 2-(4-피페리디닐)에탄올로 대체하여 아세테이트 염으로서 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.12 (m, 4H), 6.64 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.14 (d, 2H), 2.89

(m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.14 (m, 2H); MS m/e 485.4 (M+H)⁺.

[1720] 실시예 363

[1721] 2-[(2E)-3-[4-아미노-3-(4-페톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페닐}(에틸)아미노]에탄올

[1722] 목적하는 생성물 실시예 360에서의 디에틸아민을 2-(에틸아미노)에탄올로 대체하여 디아세테이트 염으로서 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.78 (br s, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.33 (d, 2H), 2.56 (m, 4H), 1.85 (s, 6H), 1.01 (t, 3H); MS m/e 446.3 (M+H)⁺.

[1723] 실시예 364

[1724] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-하이드록시-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[1725] 메탄올 중 실시예 176C(30 mg, 0.062mmol) 및 나트륨 보로하이드라이드(10 mg, 0.186mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 제조 역상 HPLC에 의해 정제한 다음 동결 건조시켜 목적하는 생성물을 아세테이트 염으로서 제조한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); MS m/e 485.4 (M+H)⁺.

[1726] 실시예 365

[1727] 3급 부틸 4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐카바메이트

[1728] 실시예 365A

[1729] 3급 부틸 4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐카바메이트

[1730] 1,2-디메톡시에탄(20ml) 및 물(10ml) 중 실시예 294B(1.0g, 2.0mmol), 2-(3,3-디에톡시-1-프로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(620 mg, 2.4mmol), Pd(PPh₃)₄(140 mg, 0.12mmol) 및 탄산나트륨(640 mg, 6.04mmol)의 혼합물을 15시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시킨다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-{4-아미노-7-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐카바메이트(790 mg)를 수득하고, 이어서 p-톨루엔 설펡산(35 mg)을 함유하는 아세톤(18ml) 및 물(2ml)의 혼합물에서 12시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 디클로로메탄 사이에 분배한다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물(610 mg)을 수득한다.

[1731] 실시예 365B

[1732] 3급 부틸 4-4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일-2-메톡시페닐카바메이트

[1733] 목적하는 생성물은 실시예 360C에서의 실시예 360B를 실시예 365A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.57 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 2.54 (q, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.00

(t, 6H); MS m/e 483.5 (M+H)⁺.

[1734] 실시예 366

[1735] 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1736] 아세톤(10ml) 및 6N 수성 염산(2ml) 중 실시예 365B(425 mg, 0.88)의 혼합물을 18시간 동안 주변 온도에서 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 제조 역상 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 디아세테이트 염으로서 제조한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.20 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.56 (q, 4H), 1.88 (s, 6H), 1.01 (t, 6H); MS m/e 383.4 (M+H)⁺.

[1737] 아실화 반응을 위한 일반적인 과정

[1738] 디클로로메탄 중 실시예 366(50 mg, 0.13mmol) 및 피리딘(0.2ml)의 혼합물을 적합한 산 클로라이드(1.2 eq)로 처리하고, 2시간 동안 주변 온도에서 교반하고, 농축시킨다. 생성물을 역상 크레마토그래피에 의해 정제한다.

[1739] 다음의 실시예들은 지적되는 산 클로라이드를 사용하여 상기 아실화 반응의 일반적인 과정에 의해 제조된다.

[1740] 실시예 367

[1741] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1742] 디아세테이트 염으로서 5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 2.61 (q, 4H), 1.90 (s, 6H), 1.04 (t, 6H); MS m/e 618, 620 (M+H)⁺, 616.4, 618.4 (M-H)⁻.

[1743] 실시예 368

[1744] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-인돌-2-카복사미드

[1745] 디아세테이트 염으로서 1H-인돌-2-카보닐 클로라이드로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.84 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 2.54 (q, 4H), 1.89 (s, 6H), 1.01 (t, 6H); MS m/e 526.5 (M+H)⁺, 524.5 (M-H)⁻.

[1746] 실시예 369

[1747] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-벤조푸란-2-카복사미드

[1748] 디아세테이트 염으로서 1-벤조푸란-2-카보닐 클로라이드로부터 제조. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.12 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.62 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 2.53 (q, 4H), 1.87 (s, 6H), 1.01 (t, 6H); MS m/e 527.6 (M+H)⁺, 526.8 (M-H)⁻.

- [1749] 실시예 370
- [1750] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-벤조티오펜-2-카복스아미드
- [1751] 아세테이트 염으로서 1-벤조티오펜-2-카보닐 클로라이드로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.92 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 2.53 (q, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.01 (t, 6H); MS m/e 543.6 (M+H) $^+$, 541.6 (M-H) $^-$.
- [1752] 실시예 371
- [1753] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1754] 아세테이트 염으로서 5-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.71 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 2.54 (q, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.01 (t, 6H); MS m/e 540.6 (M+H) $^+$, 538.6 (M-H) $^-$.
- [1755] 실시예 372
- [1756] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-5-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [1757] 디아세테이트 염으로서 5-에틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드로부터 제조. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.72 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 2.69 (q, 2H), 2.53 (q, 4H), 1.88 (s, 6H), 1.23 (t, 3H), 1.01 (t, 6H); MS m/e 554.6 (M+H) $^+$, 552.6 (M-H) $^-$.
- [1758] 실시예 373
- [1759] 7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]-3-(3-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1760] 실시예 373A
- [1761] (2E)-3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴알데히드
- [1762] 실시예 176A(200 mg, 0.56mmol), p-톨루엔설폰산(10 mg), 아세톤(10ml) 및 물(1ml)의 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 탄산수소나트륨(12ml)로 세척한다. 수성 층을 디클로로메탄/메탄올(9:1)로 추출한다. 배합되는 유기층을 농축시켜 목적하는 생성물(160 mg, 0.92mmol)을 수득한다. 역상 HPLC(5% 내지 95% 아세토니트릴 25분에 걸쳐서, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å C18, 5 μ m, 250 x 4.6 컬럼) R_t =15.5분
- [1763] 실시예 373B

- [1764] 3-브로모-7-[(E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1765] 실시예 373A(260 mg, 0.92mmol), 디에틸아민(134 mg, 1.84mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(400 mg, 1.84mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 디클로로에탄(15ml) 중에 3시간 동안 교반하고, 추가의 디에틸아민(400 mg) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(500 mg)로 처리하고, 14시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄(15ml)에 재용해시키고, 탄산수소나트륨(10ml)로 세척한다. 수성 층을 디클로로메탄(4 x 15ml)으로 추출한다. 배합되는 유기 추출물을 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올(85:15)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물(143 mg, 0.39mmol)을 수득한다: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.15 (dt, 1H), 3.25 (d, 2H), 2.48-2.50 (m, 4H), 0.99 (t, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 100% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) R_t =8.0분; MS m/e 341.4 (M+H) $^+$.
- [1766] 실시예 373C
- [1767] 7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]-3-(3-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1768] 실시예 373B(45 mg, 0.14mmol), 3-메톡시페닐보론산(23 mg, 0.15mmol), 탄산나트륨(28 mg, 0.26mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(9 mg, 0.008mmol)의 혼합물을 95°C에서 16시간 동안 디메톡시 에틸렌 글리콜(2ml) 및 물(1ml)에서 가열한다. 추가의 보론산(17 mg), Pd(PPh₃)₄(9 mg) 및 탄산나트륨(20 mg)을 가하고, 혼합물을 추가의 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄(4 x 2ml)으로 추출한다. 유기층을 배합하고, 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올(8:2)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물(15 mg, 0.04mmol)을 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 5.65 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 1.01 (t, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 100% 아세토니트릴 25분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5 μm , 250 x 4.6 컬럼) R_t =14.2분; MS m/e 366.4 (M-H) $^-$.
- [1769] 서던 도메인의 스즈키 커플링 후 환원 아민화 반응을 위한 일반적인 과정
- [1770] 실시예 176A(100 mg, 0.28mmol), 탄산나트륨(60 mg, 0.56mmol), Pd(PPh₃)₄(19 mg, 0.017mmol) 및 적합한 보로네이트(0.34mmol)의 혼합물을 95°C에서 16시간 동안 디메톡시에틸렌글리콜(4ml) 및 물(2ml) 중에 가열하고, 추가의 보로네이트(10mmol), 팔라듐(10 mg) 및 탄산나트륨(30 mg)으로 처리하고, 3시간 동안 교반하고, 농축시키고, 디클로로메탄(4 x 2ml)으로 추출한다. 유기추출물을 배합하고, 농축시키고, 디클로로메탄/에틸 아세테이트(6:4)를 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 커플링된 생성물을 수득한다.
- [1771] 커플링된 생성물(100 mg), p-톨루엔설폰산(10 mg), 아세톤(10ml) 및 물(1ml)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축시키고, 탄산수소나트륨(12ml)로 세척한다. 수성 층을 디클로로메탄/메탄올(9:1)로 추출하고 배합되는 유기 추출물을 농축시켜 목적하는 알데히드를 수득하고 이는 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용된다.
- [1772] 1,2-디클로로메탄(2ml) 중 디에틸아민(12 mg, 0.166mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(35 mg, 0.166mmol) 및 알데히드(0.083mmol)의 혼합물을 2 내지 72시간 주변 온도에서 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 생성물을 정상 및/또는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다.
- [1773] 다음의 실시예들은 지적되는 보로네이트를 사용하여 상기 과정에 따라 제조된다.
- [1774] 실시예 374
- [1775] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

- [1776] 실시예 374A
- [1777] 1-메틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1H-인돌-2-카복사미드
- [1778] 옥살릴 클로라이드(0.35ml) 및 디메틸포름아미드(1 방울)의 혼합물을 디클로로메탄(10ml) 중 1-메틸-1H-2-인돌 카복실산(440 mg, 2.51mmol)의 용액에 가한다. 1시간 후 혼합물을 증발시키고, 디클로로메탄(10ml)에 용해시키고, 디클로로메탄(10ml) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(500 mg, 2.28mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.35ml)의 혼합물에 가한다. 16시간 후, 혼합물을 물(10ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물(600 mg, 1.60mmol)을 동결 건조 후에 수득한다: MS m/e 377.4 (M+H)⁺.
- [1779] 실시예 374B
- [1780] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [1781] 보로네이트: 실시예 374A. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.56 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 3H), 7.10-7.75 (m, 9H), 6.67 (d, 1H), 6.21 (dt, 1H), 5.58 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.22 (d, 2H), 2.48 (q, 4H), 1.00 (t, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세트니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=10.4분; MS m/e 508.6 (M-H)⁻.
- [1782] 실시예 375
- [1783] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복사미드
- [1784] 실시예 375A
- [1785] 1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복실산
- [1786] 디에틸 에테르 중 1-메틸-1H-벤즈이미다졸(5.0g, 37.83mmol)의 -78℃에서의 현탁액을 헥산(26ml, 41.61mmol) 중 1.6M n-부틸리튬로 서서히 처리하면서 -60℃ 미만에서 온도를 유지하고, -78℃에서 30분 동안 교반한다. 이 산화탄소를 반응 용액을 통해 40분 동안 버블링한다. 무수 얼음욕을 제거하여 온도를 -5℃로 만든다. 농축된 염산(7ml)을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 -5℃에서 30분 동안 교반하고, 물(10ml)을 가한다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 과량의 물을 제거하여 4.8g(72%)의 추가의 정제 또는 분석 없이 다음 단계에 직접 사용되는 목적하는 생성물을 수득한다.
- [1787] 실시예 375B
- [1788] 1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카보닐 클로라이드
- [1789] 디클로로메탄(5ml) 중 0℃에서의 1실시예 375A(0.298g, 1.69mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.255g, 1.77mmol) 및 1 방울의 DMF로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 및 실온에서 4시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 고진공에서 건조시킨다. 반응 혼합물은 추가의 정제 또는 분석 없이 다음 단계에 직접 사용된다.
- [1790] 실시예 375C
- [1791] N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복사미드
- [1792] 테트라하이드로푸란(10ml) 중 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(0.384g, 1.54mmol)의 용액을 실시예 375B(0.330g, 1.696mmol) 및 디이소프로필에틸 아민(0.239g, 1.85mmol)으로 처리한

다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 질소 대기하에 교반하고, 1N NaOH(5ml)로 처리하고, 농축시키고, 디클로로메탄으로 처리한다. 층을 분배하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 처리한다. 배합되는 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 디에틸 에테르를 가하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 0.220g(35%)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.184 (s, 1H), 8.4396-8.4197 (d, 1H, J = 7.96 Hz), 7.8453-7.8253 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.7614-7.7410 (d, 1H, J = 8.16 Hz), 7.471-7.435 (t, 1H), 7.399-7.367 (m, 2H), 7.306 (s, 1H), 4.226 (s, 3H), 3.995 (s, 3H), 1.315 (s, 12 H); TLC (헵탄 중의 30% 에틸 아세테이트) R_f = 0.5.

[1793] 실시예 375D

[1794] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(디에틸아미노)-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복사아미드

[1795] 보로네이트: N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복사아미드. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.2 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.90-4.02 (m, 5H), 3.18 (q, 4H), 1.28 (t, 6H); 역상 HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 10분, 1ml/분, 254 nm, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5μm, 250 x 4.6 컬럼) R_t=11.0분; MS m/e 539.4 (M-H)⁻.

[1796] 옥살릴 클로라이드로부터 아미드를 제조하기 위한 일반적인 과정(합성 방법 1)

[1797] 디클로로메탄(2.0ml) 중 실시예 270(0.050g, 0.096mmol, 1N NaOH로 실시예 270을 처리하여 제조)의 나트륨 염의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.020ml, 0.219mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.010ml, 0.129mmol)로 처리하고, 질소하에 20분 동안 실온에서 교반하고, THF(1.0ml, 2.00mmol) 중 적합한 아민의 2.0M 용액으로 처리하고, 주변 온도에서 20분 동안 교반하고, 무수 분말로 감압하에 농축시킨다. 조악한 물질은 이후 방법 B에서 기술하는 바와 같이 정제용 HPLC에 의해 정제한다.

[1798] O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트를 사용하는 아미드의 제조를 위한 일반적인 과정(합성 방법 2)

[1799] N,N-디메틸포름아미드(1.00ml) 중 실시예 270(0.040g, 0.071mmol, 1N NaOH로 실시예 270을 처리하여 제조)의 나트륨 염의 혼합물을 디이소프로필에틸아민(0.060ml, 0.344mmol), 적합한 아민(0.230mmol), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.031g, 0.081mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.013g, 0.081mmol)로 처리한다. 반응을 주변 온도에서 질소 대기하에 18시간 동안 교반한다. 보호 그룹을 함유하지 않는 생성물을 방법 A 또는 B를 사용하는 정제용 HPLC에 의해 정제한다. t-부톡시카보닐 보호된 아민을 함유하는 생성물을 감압하에 부수 분말로 농축시키고, 이후 기술하는 조건을 사용하여 탈보호시킨다.

[1800] 합성 방법 2로부터 N-3급-부톡시카보닐 보호된 아민의 탈보호를 위한 일반적인 과정

[1801] 보호된 커플링 생성물, 트리플루오로아세트산(0.30ml) 및 디클로로메탄(0.90ml)의 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 농축시킨다. 조악한 생성물을 방법 A 또는 방법 B를 사용하는 정제용 HPLC에 의해 정제한다.

[1802] 에스테르를 함유하는 아민의 비누화를 위한 일반적인 과정

[1803] 테트라하이드로푸란(0.30ml) 및 메탄올(0.30ml) 중 에스테르(0.016mmol)의 혼합물을 2N NaOH(0.03ml, 0.60mmol)로 처리한다. 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거한다. 화합물을 1:1 테트라하이드로푸란 / 에틸 아세테이트(3 x 1ml)로 추출한다. 배합되는 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄, 20 mg), 여과하

고, 농축시킨다.

[1804] 정제용 HPLC 조건(정제 방법 A)

[1805] Micromass, 하이퍼실 BDS C18, 5 μ m, 100 x 21.2 mm; 25%-75% 아세토니트릴 -50 mM 암모늄 아세테이트 7분 동안, 100% 아세토니트릴 2분 동안, 100% - 25% 아세토니트릴 - 50 mM 암모늄 아세테이트 1.5 분 동안, 25ml/분

[1806] 정제용 HPLC 조건(정제 방법 B)

[1807] Hyperprep HS C18, 8 mm, 250 x 21.2 mm; 20% 아세토니트릴- 50 mM 암모늄 아세테이트 1분 동안, 20-100% 아세토니트릴- 50 mM 암모늄 아세테이트 24분 동안, 100% 아세토니트릴 5분 동안, 20ml/분

[1808] LCMS(분석 방법 1)

[1809] Agilent HP 1100, Genesis C18, 33 x 4.6 mm, 4 mm. 유속: 2.0ml /분 유동상: 아세토니트릴 / 5mM 암모늄 아세테이트. 성분: 5%- 95% 아세토니트릴 - 5 mM 암모늄 아세테이트 3.5분 동안, 95- 100% 아세토니트릴- 5 mM 암모늄 아세테이트 1.0분 동안., 5% 아세토니트릴- 5 mM 암모늄 아세테이트 0.5분 동안. 총 분석 시간 5분.

[1810] LCMS(분석 방법 2)

[1811] Finnigan Advantage LCQ-MS, Genesis C18, 30 x 4.6 mm, 3 mm. 유속: 0.8ml/분 유동상: 아세토니트릴/ 10mM 암모늄 아세테이트. 성분: 30%- 95% 아세토니트릴 - 10 mM 암모늄 아세테이트 3.0분 동안, 1.5분 95% 아세토니트릴- 10 mM 암모늄 아세테이트, : 95%- 30% 아세토니트릴 - 10 mM 암모늄 아세테이트 0.5분 동안, 30% 아세토니트릴 - 10 mM 암모늄 아세테이트 1분 동안. 총 분석시간 6분.

[1812] 다음의 실시예들은 상기 방법을 사용하여 제조된다.

실시예	최종 생성물	출발 아민	수율 (%)	R _t (min)	m/z (M+H) ⁺	사용된 방법 (합성, 정제, 분석)
376	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-({2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]-에틸}아미노)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	2-[(2-아미노에틸)(2-하이드록시에틸)-아미노]에탄올	55.0	2.37	629.0	2,1,A
377	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-옥소-3-{[3-(2-옥소-1-피롤리딘)-프로필]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1-(3-아미노프로필)-2-피롤리딘	45.7	2.76	623.0	2,1,A
378	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-({3-[(2R)-2-메틸-1-피페리딘]프로필}아미노)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-[(2R)-2-메틸-1-피페리딘]-1-프로판아민	54.9	2.72	637.2	2,1,A
379	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-({2-(디이소프로필아미노)에틸}아미노)-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	N,N-디이소프로필-1,2-에탄디아민	46.0	2.68	625.2	2,1,A

[1813]

380	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-({2- [에틸(3-메틸페닐)아미노]-에 틸}아미노)-3-옥소-1-프로페닐] 티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메 톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카 복스아미드	N-(2-아미노에 틸)-N-에틸-N- (3-메틸페닐)-아 민	28.0	3.76	659.0	2,1,A
381	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3- (디메틸아미노)-2,2-디메틸프로 필]아미노}-3-옥소-1-프로페닐) 티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메 톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2- 카복스아미드	N,N,2,2-테트라 메틸-1,3-프로판 디아민	47.5	2.67	611.2	2,1,A
382	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3- (4-메틸-1-피페리디닐)프로필] 아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티 에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡 시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카 복스아미드	3-(4-메틸-1-피 페리디닐)-1-프 로판아민	44.3	2.70	637.2	2,1,A
383	N-(4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3- (디메틸아미노)프로필]아미 노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노 [3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페 닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스 아미드	N,N-디메틸-1,3- 프로판디아민	48.2	2.46	583.2	2,1,A
384	N-[4-(4-아미노-7-[(1E)-3-[(2-하 이드록시에틸)아미노]-3-옥소- 1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리 딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸- 1H-인돌-2-카복스아미드	2-아미노에탄올	39.8	2.63	542.0	2,1,A

[1814]

385	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드	N,N-디메틸-1,2-에탄디아민	50.5	2.43	569.2	2,1,A
386	N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-{[3-하이드록시프로필]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드	3-아미노-1-프로판올	40.5	2.68	556.2	2,1,A
387	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드	3-(1H-이미다졸-1-일)-1-프로판아민	42.1	2.49	606.0	2,1,A
388	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[(2S)-2-(디메틸아미노)프로필]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드	N-[(1S)-2-아미노-1-메틸에틸]-N,N-디메틸아민	50.2	2.40	583.2	2,1,A
389	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-옥소-3-{[3-(1-피롤리디닐)프로필]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드	3-(1-피롤리디닐)-1-프로판아민	44.2	2.48	609.2	2,1,A

[1815]

390	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-(4-모르폴리닐)-1-프로판아민	32.5	2.24	625.0	2,1,A
391	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[1-(2,6-디메톡시벤질)-4-피페리디닐]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1-(2,6-디메톡시벤질)-4-피페리딘아민	27.0	2.80	731.0	2,1,A
392	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(((2R)-1-에틸-2-피롤리디닐)메틸)아미노]-3-옥소-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	[(2R)-1-에틸-2-피롤리디닐]-메틸아민	40.6	2.54	609.2	2,1,A
393	N-[4-(4-아미노-7-[(1E)-3-[(1-벤질-4-피페리디닐)아미노]-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1-벤질-4-피페리딘아민	38.0	2.71	671.0	2,1,A
394	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-([1-(2-메톡시페닐)-4-피페리디닐]메틸)아미노]-3-옥소-1-프로페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	[1-(2-메톡시페닐)-4-피페리디닐]-메틸아민	21.9	3.51	701.0	2,1,A

[1816]

395	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2,3- 다하이드록시프로필]아미노}- 3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2- c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}- 1-메틸-1H-인돌-2-카복사미 드	3-아미노-1,2-프 로판디올	37.5	2.51	572.0	2,1,A
396	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3- (디에틸아미노)프로필]아미 노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노 [3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페 닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스 아미드	N,N-디에틸-1,3- 프로판디아민	31.3	2.56	611.2	2,1,A
397	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2- (디에틸아미노)에틸]아미노}- 3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2- c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}- 1-메틸-1H-인돌-2-카복사미 드	N,N-디에틸-1,2- 에탄디아민	46.0	2.60	597.2	2,1,A
398	N-(4-{4-아미노-7-((1E)-3- (((2S)-1-에틸-2-피롤리디닐)메 틸}아미노)-3-옥소-1-프로페닐] 티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메 톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카 복사아미드	[(2S)-1-에틸-2- 피롤리디닐]-메 틸아민	44.2	2.64	609.2	2,1,A
399	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2- (디메틸아미노)-1-메틸에틸]아 미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에 노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시 페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복 사아미드	N-[2-아미노프 로필]-N,N-디메 틸아민	46.0	2.49	583.2	2,1,A

[1817]

400	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-옥소-3-{[2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	2-(1-피롤리디닐)-에탄아민	43.1	2.53	595.2	2,1,A
401	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-옥소-3-{[2-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	1-(2-아미노에틸)-2-이미다졸리딘논	27.9	2.60	610.0	2,1,A
402	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-프로판아민	50.1	2.39	638.2	2,1,A
403	N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[1-아자비사이클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	퀴누클리딘-3-아민	8.1	2.52	607.0	2,1,A
404	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-({2-[1-메틸-2-피롤리디닐]에틸}아미노)-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	2-[1-메틸-2-피롤리디닐]-에탄아민	48.9	2.5	609.0	2,1,A

[1818]

405	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-3-일)에틸]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-(2-아미노에틸)-1,3-티아졸리딘-2,4-디온	30.0	2.97	641.0	2,1,A
406	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에틸]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에탄아민	30.5	3.27	605.0	2,1,A
407	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-{[2-(메틸(페닐)아미노]-에틸)아미노}-3-옥소-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	N-(2-아미노에틸)-N-메틸-N-페닐아민	33.6	3.52	631.0	2,1,A
408	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[3-(메틸아미노)프로필]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-급 부틸 3-아미노프로필-(메틸)-카바메이트	64.7	2.42	569.0	2,1,A
409	N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소-3-{(2-[2-피페리디닐]에틸)아미노}-1-프로페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3-급 부틸 2-(2-아미노에틸)-1-피페리딘-카복실레이트	43.1	2.6	609.0	2,1,A

[1819]

410	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3 급 부틸 2-아미노에틸-카바메이트	55.1	2.41	555.0	2,1,A
411	N-{4-[4-아미노-7-((1E)-3-옥소-3-{[(3R)-3-피롤리디닐메틸]아미노}-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	3 급 부틸 (3S)-3-(아미노메틸)-1-피롤리딘-카복실레이트	66.5	2.42	581.0	2,1,A
412	N-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}글리신아미드(아세테이트 염)	글리신아미드	41.0	2.47	555.1	2,2,B
413	N-(4-{4-아미노-7-((1E)-3-아미노-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (아세테이트 염)	암모늄 하이드록사이드	21.0	2.92	498.4	1,2,B
414	N-(4-{4-아미노-7-((1E)-3-(메틸아미노)-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (아세테이트 염)	메틸아민	22.0	3.1	512.3	1,2,B
415	N-(4-{4-아미노-7-((1E)-3-(디메틸아미노)-3-옥소-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	N,N-d 메틸아민	21.0	3.5	526.4	1,2,B

[1820]

416	에틸 N-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노}페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}-β-알라니네이트	에틸 β-알라니네이트	44.0	3.22	598.3	2,2,B
417	에틸 4-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노}페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}아미노)부타노에이트	에틸 4-아미노부타노에이트	37.0	3.5	612.5	2,2,B
418	N-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노}페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}-β-알라닌 (나트륨 염)	에틸 β-알라니네이트	40.0	2.1	570.4	2,2,B
419	4-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노}페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-프로페노일}아미노)부타노산 (나트륨 염)	에틸 4-아미노부타노에이트	81.0	2.12	584.5	2,2,B

[1821]

[1822] 실시예 420

[1823] N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라지닐]-1-프로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[1824] 1,2-디클로로메탄(2mℓ) 중 실시예 176C(40 mg, 0.083mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(35 mg, 0.166mmol) 및 2-(1-피페라지닐)에탄올(0.166mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 2 내지 72시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 디아세테이트 염으로서 제조한다. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.6 (bs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.15 (d, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 1.88 (s, 6H); MS m/e 597.5 (M+H)⁺, 595.5 (M-H)⁻.

[1825] 실시예 421

[1826] N-(4-(4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1827] 실시예 421A

[1828] 4-[(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)메틸]피페라진-2-온

[1829] 목적하는 생성물은 실시예 278B에서의 모르폴린을 피페라진-2-온으로 대체함으로써 제조된다.

[1830] 실시예 421B

[1831] N-(4-(4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오

로메틸)페닐]우레아

[1832] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 421A 및 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.58 (m, 2 H) 2.95 (s, 2 H) 3.17 (m, 2 H) 3.67 (s, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.38-7.42 (m, 4 H) 7.48-7.54 (m, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.63 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.37 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 559.1 (M+H) $^+$.

[1833] 실시예 422

[1834] N-[4-(4-아미노-7-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1835] 실시예 422A

[1836] 3-브로모-7-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1837] 3-브로모-7-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4-아민목적하는 생성물은 실시예 277E에서의 실시예 277D를 실시예 277C로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 242.9, 244.9 (M+H) $^+$.

[1838] 실시예 422B

[1839] N-[4-(4-아미노-7-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1840] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 422A 및 실시예 66D로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 6.80 (br d, J=6.4 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (br d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.36 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 389.0 (M+H) $^+$.

[1841] 실시예 423

[1842] N-(4-{4-아미노-7-[(디에틸아미노)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1843] 실시예 423A

[1844] 3-브로모-7-[(디에틸아미노)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1845] 목적하는 생성물은 실시예 278B에서의 모르폴린을 디에틸아민으로 대체함으로써 제조된다.

[1846] 실시예 423B

[1847] N-(4-{4-아미노-7-[(디에틸아미노)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1848] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 423A 및 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.03 (t, J=7.1 Hz, 6 H), 2.49-2.51 (m, 4 H), 3.65 (s, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 7.38-7.41 (m, 4 H) 7.48-7.55 (m, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H)

8.64 (dd, J=7.5, 2.4 Hz, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 532.1 (M+H)⁺.

[1849] 실시예 424

[1850] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헥-8-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1851] 실시예 424A

[1852] 3-브로모-7-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헥-8-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1853] 목적하는 생성물은 실시예 278B에서의 모르폴린을 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸으로 대체함으로써 제조된다.

[1854] 실시예 424B

[1855] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헥-8-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1856] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 424A 및 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.64 (t, J=5.3 Hz, 4 H) 2.45-2.50 (m, 4 H) 3.61 (s, 2 H) 3.87 (s, 4 H) 5.33 (s, 2 H) 7.39-7.43 (m, 4 H) 7.51 (m, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 8.64 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 9.35 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 600.3 (M-H)⁻.

[1857] 실시예 425

[1858] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1859] 실시예 425A

[1860] 3-(4-아미노페닐)-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1861] 목적하는 생성물은 실시예 176A 에서의 실시예 21A, 2-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 Pd(PPh₃)₄를 각각 실시예 77B, 인돌-5-보론산 및 PdCl₂(dppf)로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 357.0 (M+H)⁺.

[1862] 실시예 425B

[1863] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1864] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 425A 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.42 (s, 2 H) 6.50-6.51 (m, 1 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.24-7.27 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.35-7.45 (m, 5 H) 7.53 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 11.21 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 490.1 (M+H)⁺.

- [1865] 실시예 426
- [1866] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1867] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 77B 및 디에틸-프로프-2-이닐아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.06 (t, J=7.1 Hz, 6 H) 2.59 (q, J=7.1 Hz, 4 H) 3.70 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.79 (s, 2 H) 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 351.0 (M+H) $^+$.
- [1868] 실시예 427
- [1869] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(디프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1870] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 각각 실시예 77B 및 디프로필-프로프-2-이닐아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.89 (t, J=7.3 Hz, 6 H) 1.41-1.54 (m, 4 H) 2.46-2.51 (m, 4 H) 3.66 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.78 (s, 2 H) 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 379.1 (M+H) $^+$.
- [1871] 실시예 428
- [1872] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(디메틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1873] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 각각 실시예 77B 및 디프로필-프로프-2-이닐아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.33 (s, 6 H) 3.61 (s, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.81 (s, 2 H) 6.67 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 323.0 (M+H) $^+$.
- [1874] 실시예 429
- [1875] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [1876] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 426으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.06 (t, J=7.1 Hz, 6 H) 2.59 (q, J=7.1 Hz, 4 H) 3.70 (s, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 7.38-7.43 (m, 3 H) 7.48-7.55 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.63 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 556.1 (M+H) $^+$.
- [1877] 실시예 430
- [1878] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [1879] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 426 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.06 (t, J=7.1 Hz, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.59 (q, J=7.1 Hz, 4 H) 3.70 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.82 (ddd, J=7.8, 5.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=11.2, 8.5 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.00 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 9.27

(s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 502.1 (M+H)⁺.

[1880] 실시예 431

[1881] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아

[1882] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 426 및 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.06 (t, J=7.1 Hz, 6 H) 2.59 (q, J=7.1 Hz, 4 H) 3.70 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 7.03 (td, J=4.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.29-7.32 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.72-7.73 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 504.1 (M+H)⁺.

[1883] 실시예 432

[1884] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1885] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 427 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.5 Hz, 6 H) 1.42-1.54 (m, 4 H) 2.29 (s, 3 H) 2.47-2.52 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 512.2 (M+H)⁺.

[1886] 실시예 433

[1887] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1888] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 427로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.3 Hz, 6 H) 1.42-1.54 (m, 4 H) 2.47-2.52 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 7.38-7.43 (m, 3 H) 7.52 (dd, J=11.2, 8.5 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.63 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 584.1 (M+H)⁺.

[1889] 실시예 434

[1890] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[1891] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 427 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.3 Hz, 6 H) 1.42-1.54 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.47-2.52 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 6.79-6.84 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=11.4, 8.3 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.00 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 530.2 (M+H)⁺.

[1892] 실시예 435

[1893] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아

- [1894] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 427 및 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.90 (t, J=7.5 Hz, 6 H) 1.42-1.54 (m, 4 H) 2.47-2.52 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 7.03 (td, J=4.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.29-7.32 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.72-7.73 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 532.1 (M+H) $^+$.
- [1895] 실시예 436
- [1896] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [1897] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 427 및 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.90 (t, J=7.3 Hz, 6 H) 1.42-1.54 (m, 4 H) 2.47-2.52 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.50-7.55 (m, 2 H) 7.59-7.64 (m, 3 H) 7.96 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 566.2 (M+H) $^+$.
- [1898] 실시예 437
- [1899] 3-(4-아미노페닐)-7-피리미딘-5-일티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1900] 목적하는 생성물은 실시예 176A에서의 실시예 21A, 2-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 을 각각 실시예 77B, 피리미딘-5-보론산 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.40 (s, 2 H) 5.80 (s, 2 H) 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.39 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 9.13 (s, 2 H) 9.22 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 320.0 (M+H) $^+$.
- [1901] 실시예 438
- [1902] N-[4-(4-아미노-7-피리미딘-5-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [1903] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 437 및 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 7.04 (dt, J=6.1, 2.4 Hz, 1 H) 7.30-7.33 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.14 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 473.0 (M+H) $^+$.
- [1904] 실시예 439
- [1905] N-[4-(4-아미노-7-피리미딘-5-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [1906] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 437 및 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.59-7.66 (m, 3 H) 8.03-8.04 (m, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 9.14 (app. s., 3 H) 9.23 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 507.0 (M+H) $^+$.

- [1907] 실시예 440
- [1908] 3-(4-아미노페닐)-7-(2-메톡시피리미딘-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [1909] 목적하는 생성물은 실시예 176A에서의 실시예 21A, 2-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 Pd(PPh₃)₄을 각각 실시예 77B, 2-메톡시피리미딘-5-보론산 및 PdCl₂(dppf)으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 5.39 (s, 2 H) 5.70 (br. s., 2 H) 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.88 (s, 2 H) MS (ESI(+)) m/e 350.0 (M+H)⁺.
- [1910] 실시예 441
- [1911] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1912] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 428 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 3.56 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.80 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 456.1 (M+H)⁺.
- [1913] 실시예 442
- [1914] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [1915] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 428 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.30 (s, 6 H) 3.56 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.58-7.64 (m, 3 H) 7.98 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 510.1 (M+H)⁺.
- [1916] 실시예 443
- [1917] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [1918] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 428로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.30 (s, 6 H) 3.56 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 7.38-7.44 (m, 3 H) 7.48-7.55 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.63 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 528.0 (M+H)⁺.
- [1919] 실시예 444
- [1920] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로필]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1921] MeOH(10ml) 중 실시예 153(185 mg, 0.53mmol) 및 10% Pd/C(37 mg)의 혼합물을 수소하에(60 psi) 16시간 동안 교반하다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 무수물로 농축시킨다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물(107 mg, 72%)을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-D₆) δ ppm 0.95 (t, J=7.1 Hz, 6 H) 1.73-1.82 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.41-2.50 (m, 6 H) 2.68-2.73 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 488.1 (M+H)⁺.

[1922] 실시예 445

[1923] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-2-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1924] 실시예 445A

[1925] 3급 부틸 4-(4-아미노-7-피리딘-2-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐카바메이트

[1926] DME(12ml) 중 실시예 77A(734 mg, 1.6mmol) 및 피리딘-2-트리메틸스탄(418 mg, 1.72mmol)의 현탁액을 질소로 탈기시키고, PdCl₂(o-tol3P)₂(62 mg, 0.078mmol) 및 CuI(15 mg, 0.078mmol)를 가한다. 반응 용기를 밀봉하고 반응을 90℃에서 16시간 동안 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 EtOAc 및 H₂O 사이에 분배한다. 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시키고, 잔류물을 40-75% EtOAc/ 헥산으로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여, 목적하는 생성물(222 mg)을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 419.0 (M+H)⁺.

[1927] 실시예 445B

[1928] 3-(4-아미노페닐)-7-피리딘-2-일티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1929] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 445A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 319.0 (M+H)⁺.

[1930] 실시예 445C

[1931] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-2-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1932] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 445B로 대체함으로써 제조된다. 생성물을 10% 내지 100% 아세트니트릴:0.1% 수성 TFA를 사용하는 워터스 시메트리 C8 컬럼(25 mm x 100 mm, 7 μ m 입자 크기) 상에서 정제용 HPLC에 의해 성분을 사용하여 8분(총 10분) 동안 유속 40ml/분에서 정제하여 목적하는 생성물을 트리플루오로아세트산염으로서 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 6.89 (br. s., 2 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.44-7.48 (m, 3 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 8.00 (td, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 8.78-8.82 (m, 2 H) 9.05 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 452.1 (M+H)⁺.

[1933] 실시예 446

[1934] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-2-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[1935] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 445B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. 생성물을 10% 내지 100% 아세트니트릴:0.1% 수성 TFA를 사용하는 워터스 시메트리 C8 컬럼(25 mm x 100 mm, 7 μ m 입자 크기) 상에서 정제용 HPLC에 의해 성분을 사용하여 8분(총 10분) 동안 유속 40ml/분에서 정제하여 목적하는 생성물을 트리플루오로아세트산염으로서 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.03 (br. s., 2 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.46-7.56 (m, 4 H) 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.02 (td, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=8.1 Hz, 1

H) 8.63 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.80 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) 9.02 (d, J=3.1 Hz, 1 H) 9.48 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 524.0 (M+H)⁺.

[1936] 실시예 447

[1937] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-2-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[1938] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 445B 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. 생성물을 10% 내지 100% 아세트니트릴:0.1% 수성 TFA를 사용하는 워터스 시메트리 C8 컬럼(25 mm x 100 mm, 7 μ m 입자 크기) 상에서 정제용 HPLC에 의해 성분을 사용하여 8분(총 10분) 동안 유속 40ml/분에서 정제하여 목적하는 생성물을 트리플루오로아세트산염으로서 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.99 (br. s., 2 H) 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.45-7.50 (m, 3 H) 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.02 (td, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.22 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.80 (ddd, J=4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 506.0 (M+H)⁺.

[1939] 실시예 448

[1940] 3-[4-아미노-3-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸프로판아미드

[1941] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 286으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.49 (m, 2H), 2.58 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2H), 5.25 (br s, 2H), 6.52 (m, 1H), 7.04 (dd, J=8.14, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.81 (q, J=4.8 Hz, 1H), 11.28 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 351 (M+H)⁺.

[1942] 실시예 449

[1943] 3-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸프로판아미드

[1944] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 29로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.49 (m, 2H), 2.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.23 (br s, 2H), 6.48 (m, 1H), 7.12 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (q, J=3.7 Hz, 1H), 11.31 (br s, 1H); MS ESI(+)) m/e 351 (M+H)⁺.

[1945] 실시예 450

[1946] 3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸프로판아미드

[1947] 목적하는 생성물은 실시예 15에서의 실시예 14를 실시예 112B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.45 (m, 2H), 2.56 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.90 (t, J=7.6 Hz, 2H), 5.34 (s, 4H), 6.66 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.79 (q, J=4.41 Hz, 1H); MS ESI(+)) m/e 327 (M+H)⁺.

[1948] 실시예 451

[1949] 7-(3-아미노페닐)-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1950] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 3-아미노페닐보론

산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.22 (br s, 2H), 5.35 (br s, 2H), 5.52 (br s, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 333 (M+H) $^+$.

[1951] 실시예 452

[1952] 3,7-비스(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1953] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 4-아미노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.23 (br s, 2H), 5.35 (br s, 2H), 5.42 (br s, 2H), 6.68 (d, J=7.8 Hz, 4H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.73 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 333 (M+H) $^+$.

[1954] 실시예 453

[1955] N-{3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드

[1956] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 3-아세트아미도페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.07 (s, 3H), 5.38 (br s, 2H), 5.60 (br s, 2H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 10.06 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 375 (M+H) $^+$.

[1957] 실시예 454

[1958] N-{4-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드

[1959] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 4-아세트아미도페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.08 (s, 3H), 5.36 (br s, 2H), 5.55 (br s, 2H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 375 (M+H) $^+$.

[1960] 실시예 455

[1961] 3-(4-아미노페닐)-7-페닐티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1962] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.36 (br s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 318 (M+H) $^+$.

[1963] 실시예 456

[1964] 4-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]벤조니트릴

[1965] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 4-시아노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.39 (s, 2H), 5.76 (br s, 2H), 6.69 (d,

J=8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J=7.5 Hz, 3H); MS ESI(+)) m/e 343 (M+H)⁺.

[1966] 실시예 457

[1967] N-{3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드

[1968] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 3-(메틸설폰닐아미노)페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.07 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 6.68 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.47 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.91 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 411 (M+H)⁺.

[1969] 실시예 458

[1970] N-{4-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드

[1971] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 4-(메틸설폰닐아미노)페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.06 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.57 (br s, 2H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J=4.2 Hz, 3H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 411 (M+H)⁺.

[1972] 실시예 459

[1973] 3-(4-아미노페닐)-7-[2-페닐비닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[1974] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 페닐에틸렌보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.38 (s, 2H), 5.71 (br s, 2H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.26 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.62 (d, J=7.5 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 344 (M+H)⁺.

[1975] 실시예 460

[1976] N-{4-[4-아미노-7-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1977] 실시예 460A

[1978] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1979] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 77B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 501 (M+H)⁺.

[1980] 실시예 460B

[1981] N-{4-[4-아미노-7-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1982] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-아미노페닐보

론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.41 (m, 4H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 466 (M+H) $^+$.

[1983] 실시예 461

[1984] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1985] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 3-아미노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.59 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.84 (m, J=2.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 466 (M+H) $^+$.

[1986] 실시예 462

[1987] N-(4-{4-아미노-7-[4-(디메틸아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1988] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-(N,N-디메틸아미노)페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 5.40 (br s, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 494 (M+H) $^+$.

[1989] 실시예 463

[1990] N-{4-[4-아미노-7-(4-포르밀페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1991] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-포르밀페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.71 (br s, 2H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.06 (m, 3H), 8.68 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 479 (M+H) $^+$.

[1992] 실시예 464

[1993] N-(4-{4-아미노-7-[3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1994] 실시예 464A

[1995] N-(4-{4-아미노-7-[3,3-디에톡시프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[1996] 목적하는 생성물은 실시예 176A에서의 실시예 21A를 실시예 460A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.19 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 5.13 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.65 (br s, 2H), 6.18 (t, J=4.6 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (s,

1H); MS ESI(+) m/e 503 (M+H)⁺.

- [1997] 실시예 464B
- [1998] N-(4-{4-아미노-7-[3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [1999] 목적하는 생성물은 실시예 176C에서의 실시예 176B를 실시예 464A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 6.66 (dd, J=16.0, 7.46 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.63 (apparent d, J=8.8 Hz, 3H), 7.89 (d, J=16.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.66 (d, J=7.5 Hz, 1H); MS ESI(+) m/e 429 (M+H)⁺.
- [2000] 실시예 465
- [2001] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2002] 목적하는 생성물은 실시예 177에서의 실시예 176C를 실시예 464B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.03 (t, J=7.1 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H) 2.57 (br m, 4H) 5.56 (br s, 2H), 6.24 (dt, J=18.0, 6.0 Hz, 1H) 6.77 (d, J=18.0 Hz, 1H) 6.80 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 486 (M+H)⁺.
- [2003] 실시예 466
- [2004] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]아크릴아미드
- [2005] 실시예 466A
- [2006] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴레이트
- [2007] 목적하는 생성물은 실시예 11A에서의 실시예 10B를 실시예 21A로 대체함으로써 제조된다.
- [2008] 실시예 466B
- [2009] 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴산
- [2010] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 466A로 대체함으로써 제조된다.
- [2011] 실시예 466C
- [2012] 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-[2-(디에틸아미노)에틸]아크릴아미드
- [2013] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 피페라진-2-온을 각각 실시예 466B 및 N,N-디에틸에탄-1,2-디아민으로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+) m/e 397.0, 398.6 (M+H)⁺.
- [2014] 실시예 466D
- [2015] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]아크릴아미드
- [2016] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 466C 및 2-메틸-1H-인돌-5-일

보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.23 (t, J=7.3 Hz, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.18-3.27 (m, 6H), 3.57 (q, J=5.8 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.71 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.62 (t, J=5.4 Hz, 1H), 9.11-9.19 (m, 1H), 11.24 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 448.2 (M+H) $^+$.

[2017] 실시예 467

[2018] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2019] 실시예 467A

[2020] 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌

[2021] THF(25mL) 중 5-브로모-2-메틸-1H-인돌(5.04g, 24mmol)의 현탁액을 0°C에서의 THF 중 수소화칼륨(3.2g, 24mmol)의 현탁액에 적가한다. 0°C에서 15분 후, 용액을 -78°C로 냉각시키고 t-부틸 리튬 용액(1.7 M 펜텐 중, 28.2mL, 48mmol)을 온도를 -55°C 미만으로 유지하면서 주사기를 통해 적가한다. 추가의 15분 후, 용액을 -78°C로 냉각시키고 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(9.8mL, 48mmol)으로 주사기에 의해 적가하면서 처리한다. 용액을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 포화 수성 염화암모늄으로 급냉시킨다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 여과하여 유기물질을 제거한다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합되는 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4) 농축시킨다. 농축물을 10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 3.9g(63% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 258 (M+H) $^+$.

[2022] 실시예 467B

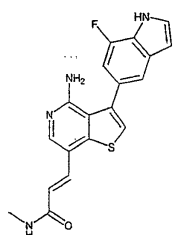
[2023] 3-(4-아미노페닐)-7-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2024] 목적하는 생성물은 실시예 176A에서의 실시예 21A, 2-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 을 각각 실시예 77B, 실시예 467A 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 371.1 (M+H) $^+$.

[2025] 실시예 467C

[2026] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2027] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리클로로메틸)벤젠을 각각 실시예 467B 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 11.03 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 504.2 (M+H) $^+$.



[2028]

- [2029] 실시예 468
- [2030] 3-[4-아미노-3-(7-플루오로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2031] 실시예 468A
- [2032] 3-플루오로-4-니트로페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [2033] 디클로로메탄(100ml) 중 0℃에서의 3-플루오로-4-니트로-페놀(2.0g, 12.7mmol)의 용액을 트리플루오로아세트메탄설포산 무수물(5.0g, 17.7mmol)로 처리하고, 트리에틸아민(7.1ml, 50.9mmol)을 서서히 가한다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출한다. 배합되는 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 3.5g(95% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 288 (M+H)⁺.
- [2034] 실시예 468B
- [2035] 7-플루오로-1H-인돌-5-일 트리플루오로메탄설포네이트
- [2036] THF(65ml) 중 0℃에서 실시예 468A(1.5g, 5.2mmol)의 용액을 브롬화 비닐마그네슘(THF 중 1.0 M 용액, 15.6ml, 15.6mmol)으로 적하면서 처리한다. 용액을 -40℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄으로 급냉시키고 실온으로 가온하고 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합되는 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 5 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 270mg(18% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(-)) m/e 282 (M-H)⁻.
- [2037] 실시예 468C
- [2038] 7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌
- [2039] DMF 중 실시예 468B(270mg, 0.95mmol), 비스(피나콜라토)디보론(292mg, 1.15mmol) 및 아세트산칼륨(262mg, 2.66mmol)의 용액을 질소로 퍼징하고, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 로 처리하고, 90℃에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 농축시킨다. 잔류물을 3-5% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 160mg(65% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(-)) m/e 260 (M-H)⁻.
- [2040] 실시예 468D
- [2041] 3-[4-아미노-3-(7-플루오로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2042] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 468C로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 5.78-5.87 (br. s, 2H), 6.56-6.63 (m, 2H), 7.04 (dd, J=11.9, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 11.85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 367.2 (M+H)⁺.
- [2043] 실시예 469
- [2044] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

- [2045] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 467B 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.42 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 11.04 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 558.2 (M+H) $^+$.
- [2046] 실시예 470
- [2047] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2048] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 467B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.42 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.54 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.64 (dd, J=7.12, 2.03 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.03 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 576.1 (M+H) $^+$.
- [2049] 실시예 471
- [2050] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2051] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 467B로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.7 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.03 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 522.2 (M+H) $^+$.
- [2052] 실시예 472
- [2053] 3-[4-아미노-3-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2054] 실시예 472A
- [2055] 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌
- [2056] 목적하는 생성물은 실시예 468B에서의 비닐마그네슘 브로마이드를 이소프로페닐마그네슘 브로마이드로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(-)) m/e 296 (M-H) $^-$.
- [2057] 실시예 472B
- [2058] 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌
- [2059] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 실시예 472A로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 276.1 (M+H) $^+$.
- [2060] 실시예 472C

- [2061] 3-[4-아미노-3-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2062] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 472B로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.43 (s, 3H), 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.30 (br. s., 1H), 6.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=11.9, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (q, J=4.8 Hz, 1H), 11.64 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 381.3 (M+H) $^+$.
- [2063] 실시예 473
- [2064] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아크릴아미드
- [2065] 실시예 473A
- [2066] 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아크릴아미드
- [2067] 목적하는 생성물은 실시예 96에서의 실시예 78을 실시예 291A로 대체함으로써 제조된다.
- [2068] 실시예 473B
- [2069] 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아크릴아미드
- [2070] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 473A 및 실시예 467A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.01-2.10 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.24 (q, J=6.0 Hz, 2H), 4.26 (t, J=7.1 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.73 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H), 7.63 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.72 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.84-7.85 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (t, J=5.4 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.24 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 457.2 (M+H) $^+$.
- [2071] 실시예 474
- [2072] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2073] 실시예 474A
- [2074] 1H-인돌-6-일보론산
- [2075] THF(10ml) 중 6-브로모-1H-인돌(1.5g, 7.65mmol)의 용액을 THF 중 수소화칼륨(0.31g, 7.65mmol)의 현탁액에 0℃에서 적가한다. 0℃에서 15분 후, 용액을 -78℃로 냉각시키고 t-부틸 리튬 용액(펜탄 중 1.7M, 9.0ml, 15.3mmol)을 주사기를 통해 적가하면서 온도를 -55℃ 미만으로 유지시킨다. 15분 후, 용액을 -78℃로 냉각시키고 트리부틸 보레이트(4.14ml, 15.3mmol)로 처리한다. 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고 -10℃까지 가온한다. 용액을 75ml의 1 M HCl에 가하고, 실온으로 가온하고 분리한다. 수성 상을 디에틸 에테르(3x75ml)로 추출하고 배합되는 유기물을 1 M NaOH(4x40ml)로 추출한다. 수성 상을 배합하고, pH를 6 M HCl로 2 미만으로 조절하고 디에틸 에테르(4x50ml)로 추출한다. 배합되는 유기층을 염수(20ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 3.5-5% 메탄올/디클로로메탄을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 838 mg(68% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 161 (M+H) $^+$.
- [2076] 실시예 474B

- [2077] 3-(4-아미노페닐)-7-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2078] 목적하는 생성물은 실시예 176A에서의 실시예 21A, 2-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 Pd(PPh₃)₄을 각각 실시예 77B, 실시예 474A 및 PdCl₂(dppf)로 대체하여 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.36 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.48 (ddd, J=3.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 11.20 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 357.2 (M+H)⁺.
- [2079] 실시예 474C
- [2080] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2081] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 474B 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠으로 대체하여 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.49 (ddd, J=3.0, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 11.21 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 490.2 (M+H)⁺.
- [2082] 실시예 475
- [2083] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2084] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 474B 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.45 (s, 2H), 6.48-6.50 (m, 1H), 7.29 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.22 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 544.2 (M+H)⁺.
- [2085] 실시예 476
- [2086] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2087] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 474B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.44 (s, 2H), 6.49 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.65 (dd, J=7.3, 2.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.22 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 562.1 (M+H)⁺.
- [2088] 실시예 477
- [2089] 3-[4-아미노-3-(1-벤조티엔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2090] 실시예 477A
- [2091] 2-(1-벤조티엔-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

- [2092] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 5-브로모-벤조[b]티오펜(시판중)으로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 277.1 (M+NH₄⁺)⁺.
- [2093] 실시예 477B
- [2094] 3-[4-아미노-3-(1-벤조티엔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2095] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산 실시예 477A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.75 (d, J=4.8 Hz, 3H), 6.45 (s, 2H), 6.71 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.19-8.22 (m, 2H), 8.26 (q, J=4.8 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 366.0 (M+H)⁺.
- [2096] 실시예 478
- [2097] 3-{4-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-5-일]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2098] 실시예 478A
- [2099] N-(4-브로모-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드
- [2100] 디클로로메탄(27ml) 중 4-브로모-2-메틸-페닐아민(시판중, 2.5g, 13.4mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 무수물(2.3ml, 16.3mmol)로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 무수물로 건조시켜 3.7g(98% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(-)) m/e 279.8, 281.9 (M-H)⁻.
- [2101] 실시예 478B
- [2102] N-[4-브로모-2-(브로모메틸)페닐]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드
- [2103] 사염화탄소(25ml) 중 실시예 478A(2.5g, 8.9mmol) 및 N-브로모석신이미드(1.58g, 8.9mmol)의 용액을 100-watt의 백열 전구로 밤새 비춘다. 용액을 여과하고, 여액을 농축시킨다. 농축물을 3-4% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 2.17g(68% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(-)) m/e 360, 362 (M-H)⁻.
- [2104] 실시예 478C
- [2105] {5-브로모-2-[(트리플루오로아세틸)아미노]벤질}(트리페닐)포스포늄 브로마이드
- [2106] 톨루엔(20ml) 중 실시예 478B(2.17g, 6.01mmol)를 트리페닐포스핀(1.89g, 7.2mmol)의 용액으로 처리하고, 60℃에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과한다. 필터 케이크를 디에틸 에테르로 세척하고 3.15g(84% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.14 (d, J=15.26 Hz, 2H), 7.08 (t, J=2.20 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.59 (m, 6H), 7.74 (m, 6H), 7.91 (m, 3H), 10.91 (s, 1H).
- [2107] 실시예 478D
- [2108] 5-브로모-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌
- [2109] 마이크로웨이브 튜브를 실시예 478C(1.33g, 4.25mmol) 및 DMF(4ml)로 충전시키고, 200℃에서 15분 동안 마이크로웨이브 조건하에 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄) 농축시킨

다. 농축물을 10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 1.1g(100% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(-)) m/e 261.8, 263.8 (M-H)⁻.

[2110] 실시예 478E

[2111] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌

[2112] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 실시예 478D로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(-) m/e 310.0 (M-H)⁻.

[2113] 실시예 478F

[2114] 3-[4-아미노-3-(1-벤조티엔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2115] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 478E로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.74 (d, J=4.8 Hz, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (q, J=4.5 Hz, 1H), 12.53 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 417.0 (M+H)⁺.

[2116] 실시예 479

[2117] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(피리딘-4-일메틸)아크릴아미드

[2118] 실시예 479A

[2119] 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-(피리딘-4-일메틸)아크릴아미드

[2120] 목적하는 생성물은 실시예 90에서의 실시예 78을 실시예 291A로 대체함으로써 제조된다.

[2121] 실시예 479B

[2122] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-(피리딘-4-일메틸)아크릴아미드

[2123] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 각각 실시예 479A 및 실시예 467A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.42 (s, 3H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.74 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.4 Hz, 2H), 8.89 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.20 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 440.0 (M+H)⁺.

[2124] 실시예 480

[2125] N-{4-[4-아미노-7-(1-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2126] 실시예 480A

[2127] 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌

[2128] 목적하는 생성물은 실시예 467A에서의 5-브로모-2-메틸-1H-인돌을 5-브로모-1-메틸-1H-인돌로 대체함으로써 제

조된다. MS (ESI(+)) m/e 258 (M+H)⁺.

[2129] 실시예 480B

[2130] 3-(4-아미노페닐)-7-(1-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2131] 목적하는 생성물은 실시예 176A에서의 실시예 21A, 2-[(1E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 Pd(PPh₃)₄을 각각 실시예 77B, 실시예 480A 및 PdCl₂(dppf)로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 371.0 (M+H)⁺.

[2132] 실시예 480C

[2133] N-{4-[4-아미노-7-(1-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2134] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 480B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.50 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, 8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 5H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 504.1 (M+H)⁺.

[2135] 실시예 481

[2136] N-{4-[4-아미노-7-(1-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2137] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 480B 및 1-이소시아네이트-3-클로로벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.85 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.50 (dd, J=3.1, 0.7 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (dd, J=2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.97 (app. s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 524.1 (M+H)⁺.

[2138] 실시예 482

[2139] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2140] 실시예 482A

[2141] 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸

[2142] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 5-브로모-2-메틸-벤조티아졸로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 276.0 (M+H)⁺.

[2143] 실시예 482B

[2144] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2145] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 482A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.74 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.60 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.14 (s,

1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 381.0 (M+H)⁺.

[2146] 실시예 483

[2147] 3-[4-아미노-3-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2148] 실시예 483A

[2149] 5-브로모-1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온

[2150] 아세트니트릴(20ml) 중 1,3-디하이드로-인돌-2-온(1.3g, 9.76mmol)의 현탁액을 -5℃에서 N-브로모석신이미드로 처리하고, 실온으로 가온하고, 밤새 교반하고, 여과하여 1.8g(87% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 209.9, 211.9 (M-H)⁻.

[2151] 실시예 483B

[2152] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온

[2153] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 실시예 483A로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 260 (M+H)⁺.

[2154] 실시예 483C

[2155] 3-[4-아미노-3-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2156] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 483B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 3.56 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.8 Hz, 1H), 10.56 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 365.0 (M+H)⁺.

[2157] 실시예 484

[2158] 3-[4-아미노-3-(2-나프틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2159] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산 2-나프탈렌 보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.75 (d, J=4.8 Hz, 3H), 6.30 (s, 2H), 6.69 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 4H), 7.91 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.10 (dd, J=1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.24 (q, J=4.8 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 360.0 (M+H)⁺.

[2160] 실시예 485

[2161] 3-[4-아미노-3-(1-벤조푸란-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2162] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 벤조푸란-2-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.74 (d, J=4.8 Hz, 3H), 6.47 (s, 2H), 6.60 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.34 (td, J=7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (td, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 8.17 (q, J=4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 350.0 (M+H)⁺.

- [2163] 실시예 486
- [2164] 3-[4-아미노-3-(1-벤조푸란-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2165] 실시예 486A
- [2166] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-벤조푸란
- [2167] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 5-브로모-벤조푸란(시판중)으로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 245.1 (M+H)⁺.
- [2168] 실시예 486B
- [2169] 3-[4-아미노-3-(1-벤조푸란-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2170] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 486A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.75 (d, J=4.8 Hz, 3H), 6.48-6.67 (br. s, 2H), 6.73 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (q, J=4.8 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 350.0 (M+H)⁺.
- [2171] 실시예 487
- [2172] 3-(4-아미노-3-퀴놀린-6-일티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-메틸아크릴아미드
- [2173] 실시예 487A
- [2174] 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린
- [2175] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 6-브로모퀴놀린(시판중)으로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 256.0 (M+H)⁺.
- [2176] 실시예 487B
- [2177] 3-(4-아미노-3-퀴놀린-6-일티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-N-메틸아크릴아미드
- [2178] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 487A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.74 (d, J=4.8 Hz, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.14-8.18 (m, 4H), 8.47 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.99 (dd, J=4.2, 1.9 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 361.0 (M+H)⁺.
- [2179] 실시예 488
- [2180] 3-[4-아미노-3-(1,2-벤즈이소옥사졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2181] 실시예 488A

- [2182] 5-브로모-1,2-벤즈이소옥사졸
- [2183] 에탄올(10ml) 중 5-브로모-2-하이드록시-벤즈알데히드(2.0g, 10mmol)의 용액을 실온에서 하이드록실아민-O-설폰산(1.69g, 15mmol)으로 처리하고, 20분 동안 교반하고, 디클로로메탄(50ml)으로 희석시키고, 0℃로 냉각시키고, 물(25ml) 중 탄산수소나트륨(3g)의 용액으로 처리한다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한다. 유기층을 제거하고 수성 층을 디클로로메탄으로 추출한다. 수성 층을 추가의 디클로로메탄(50ml)으로 처리하고 1시간 동안 계속해서 교반한다. 층을 부분시시키고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출한다. 배합되는 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 농축시킨다. 농축물을 에탄올로부터 재결정화시켜 970 mg(49%) 수율의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(-)) m/e 195.9, 197.9 (M-H)⁻.
- [2184] 실시예 488B
- [2185] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-벤즈이소옥사졸
- [2186] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 실시예 488A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(-)) m/e 244.0486 (M-H)⁻.
- [2187] 실시예 488C
- [2188] 3-[4-아미노-3-(1,2-벤즈이소옥사졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2189] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 488B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.57 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.8 Hz, 1H), 11.45 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 351.0 (M+H)⁺.
- [2190] 실시예 489
- [2191] 3-[4-아미노-3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드
- [2192] 실시예 489A
- [2193] 3급 부틸 5-브로모인돌린-1-카복실레이트
- [2194] 디에틸 에테르(50ml) 중 5-브로모-2,3-디하이드로-1H-인돌(1.0g, 5.05mmol)의 현탁액을 디-3급-부틸-디카보네이트(1.32g, 6.05mmol)로 처리하고, 밤새 실온에서 교반하고 여과한다. 여액을 헥산으로 희석하고 결정이 형성될 때까지 진공 중에 농축시킨다. 결정을 여과에 의해 수집하여 1.05g(70% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.50 (s, 9H), 3.06 (t, J=8.82 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 7.30 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.56 (s, 1H).
- [2195] 실시예 489B
- [2196] 3급 부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌린-1-카복실레이트
- [2197] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 실시예 489A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 246 (M+H-Boc)⁺.
- [2198] 실시예 489C

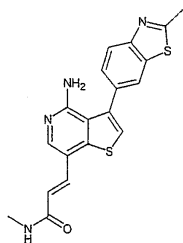
[2199] 3급 부틸 5-{4-아미노-7-[3-(메틸아미노)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}인돌린-1-카복실레이트

[2200] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 489B로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+) m/e 451.1 (M+H)⁺.

[2201] 실시예 489D

[2202] 3-[4-아미노-3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2203] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 489C로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.98 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.50 (td, J=8.5, 1.4 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.55 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.56 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (q, J=4.3 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 351.0 (M+H)⁺.



[2204]

[2205] 실시예 490

[2206] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2207] 실시예 490A

[2208] 6-브로모-2-메틸-1,3-벤조티아졸

[2209] DMF 중 4-브로모-2-요오도-페닐아민(1.5g, 5.0mmol), 아세트아미드(381 mg, 5.0), 산화구리(280 mg, 3.5mmol), dppf(56 mg, 0.10mmol), Pd2(dba)₃(48 mg, 0.052mmol)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기 상을 건조시키고(Na₂SO₄) 농축시킨다. 농축물을 20% 헥산 /메틸렌클로라이드를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 550 mg(40% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 227.8, 229.8 (M+H)⁺.

[2210] 실시예 490B

[2211] 2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸

[2212] 목적하는 생성물은 실시예 468C에서의 실시예 468B를 실시예 490A로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+) m/e 276 (M+H)⁺.

[2213] 실시예 490C

[2214] 3-[4-아미노-3-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-N-메틸아크릴아미드

[2215] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 4-클로로페닐보론산을 실시예 490B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.75 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.86 (s, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.72 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.22 (app. s, 2H), 8.27 (q, J=4.8 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 380.9 (M+H)⁺.

[2216] 실시예 491

[2217] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-피리딘-4-일티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2218] 목적하는 생성물은 실시예 216에서의 실시예 175E를 실시예 467A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.42 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.06 (dd, J=8.14, 1.70 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.73 (d, J=6.10 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.68 (d, J=6.10 Hz, 2H), 11.17 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 357.0 (M+H)⁺.

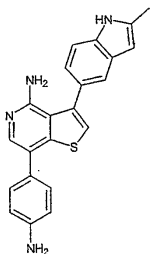
[2219] 실시예 492

[2220] 7-(4-아미노페닐)-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2221] 실시예 492A

[2222] 7-(4-아미노페닐)-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2223] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 Pd(PPh₃)₄을 각각 실시예 21A, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 및 PdCl₂(dppf)로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 319.9, 321.9 (M+H)⁺.



[2224]

[2225] 실시예 492B

[2226] 7-(4-아미노페닐)-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2227] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 각각 실시예 492A 및 467A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.42 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.05 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 371.0 (M+H)⁺.

[2228] 실시예 493

[2229] N-{3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드

[2230] 실시예 493A

- [2231] N-[3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐]아세트아미드
- [2232] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 21A 및 3-아세트아미도페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 361.9, 363.7 (M+H)⁺.
- [2233] 실시예 493B
- [2234] N-{3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드
- [2235] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 각각 실시예 493A 및 467A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.09 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.24 (dd, J=1.9, 1.2 Hz, 1H), 6.64-6.81 (br. s, 2H), 7.12 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=3.0, 2.0, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.55-7.56 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.13 (dd, J=2.6, 1.2 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 11.25 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 413.0 (M+H)⁺.
- [2236] 실시예 494
- [2237] N-{4-[4-아미노-7-(4-플루오로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2238] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-플루오로페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 6.78 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 4H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 469.0 (M+H)⁺.
- [2239] 실시예 495
- [2240] N-{4-[4-아미노-7-(4-시아노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2241] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-시아노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 6.66 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 476.0 (M+H)⁺.
- [2242] 실시예 496
- [2243] N-{4-[4-아미노-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2244] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-메톡시페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 481.1 (M+H)⁺.
- [2245] 실시예 497
- [2246] N-{4-[4-아미노-7-(3-클로로페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

- [2247] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 3-클로로페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 6.72 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.60-7.68 (m, 4H), 7.71 (dt, J=7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 485.0 (M+H) $^+$.
- [2248] 실시예 498
- [2249] N-{4-[4-아미노-7-(1,3-벤조디옥솔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2250] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 3,4-메틸렌디옥시페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 6.14 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 495.1 (M+H) $^+$.
- [2251] 실시예 499
- [2252] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)아세트아미드
- [2253] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 3-아세트아미도페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.09 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.74-6.89 (br. s, 2H), 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.60 (ddd, J=7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.17 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 508.1 (M+H) $^+$.
- [2254] 실시예 500
- [2255] N-(4-{4-아미노-7-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2256] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 535.1 (M+H) $^+$.
- [2257] 실시예 501
- [2258] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)메탄설폰아미드
- [2259] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-(메틸설폰닐아미노)페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 6.77 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.40 (ddd, J=7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 544.0 (M+H) $^+$.

- [2260] 실시예 502
- [2261] N-(4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)아세트아미드
- [2262] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 460A 및 4-아세트아미도페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.10 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.62-7.68 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.17 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 508.1 (M+H) $^+$.
- [2263] 실시예 503
- [2264] N-(4-{4-아미노-7-[3-모르폴린-4-일프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2265] 목적하는 생성물은 실시예 177에서의 실시예 176C 및 디에틸아민을 각각 실시예 464B 및 모르폴린으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 2.42-2.45 (m, 4H), 3.18 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.59-3.62 (m, 4H), 5.57 (s, 2H), 6.21 (dt, J=16.3, 6.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=16.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 500.2 (M+H) $^+$.
- [2266] 실시예 504
- [2267] 3,7-디-1H-인돌-6-일티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2268] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B, 4-클로로페닐보론산 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ 를 각각 실시예 21A, 실시예 474A(2.1 당량) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6.53-6.57 (m, 4H), 7.14 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 11.38 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 381.0 (M+H) $^+$.
- [2269] 실시예 505
- [2270] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)-2-(피페리딘-1-일카보닐)벤즈아미드
- [2271] 실시예 505A
- [2272] N-{3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-이닐}-2-(피페리딘-1-일카보닐)벤즈아미드
- [2273] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 77B 및 N-프로파르글리크탈아미드로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 510 (M+H) $^+$.
- [2274] 실시예 505B
- [2275] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)-2-(피페리딘-1-일카보닐)벤즈아미드

- [2276] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 505A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.96 (t, J=5.43 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 643 (M+H) $^+$.
- [2277] 실시예 506
- [2278] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2279] 실시예 506A
- [2280] 1-프로프-2-이닐피롤리딘
- [2281] 아세톤 중 피롤리딘(3.71mL, 44.92mmol) 및 탄산세슘(14.64g, 44.92mmol)의 현탁액을 프로파길 브로마이드(5.0 mL, 44.92mmol)로 처리하고 실온에서 2일 동안 교반한다. 용액을 여과하고, 아세톤으로 세척한다. 여액을 농축시켜 에틸 아세테이트를 취하고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 1.67g의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 110 (M+H) $^+$.
- [2282] 실시예 506B
- [2283] 3-(4-아미노페닐)-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2284] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 77B 및 실시예 506A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 349 (M+H) $^+$.
- [2285] 실시예 506C
- [2286] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2287] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 506B로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.73-1.77 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 482 (M+H) $^+$.
- [2288] 실시예 507
- [2289] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2290] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 506B 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.73-1.78 (m, 4H), 2.65 (t, J=5.26 Hz, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.13 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 536 (M+H) $^+$.

- [2291] 실시예 508
- [2292] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [2293] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 506B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.98 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.62 (dd, J=7.29, 2.20 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 554 (M+H) $^+$.
- [2294] 실시예 509
- [2295] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2296] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 506B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.99 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (dd, J=7.80, 1.70 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.03 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 500 (M+H) $^+$.
- [2297] 실시예 510
- [2298] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2299] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 506B 및 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.03 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.43 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 502 (M+H) $^+$.
- [2300] 실시예 511
- [2301] 2-{3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-이닐}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온
- [2302] DMF(3mL) 및 트리에틸아민(2mL) 중 실시예 77B(0.6g, 1.63mmol)의 현탁액을 질소로 버블링하여 5분 동안 현탁을 통해 탈기시키고, N-프로파르글리크탈이미드(0.45g, 2.45mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ (57 mg, 0.08mmol) 및 CuI(15 mg, 0.08mmol)로 처리하고, 80℃에서 1시간 동안 가열한다. 냉각된 용액을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 배합되는 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 3% 메탄올/디클로로메탄을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 300 mg(43% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.72 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.66 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.14 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.07 Hz, 2H), 7.96 (d, J=5.76 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 425 (M+H) $^+$.
- [2303] 실시예 512
- [2304] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-(트리플루오로메틸)

페닐]우레아

- [2305] 실시예 512A
- [2306] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2307] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 77B 및 3-디에틸아미노-1-프로판으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 351 (M+H)⁺.
- [2308] 실시예 512B
- [2309] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2310] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 512A 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.06 (t, J=7.12 Hz, 6H), 2.60 (q, J=6.89 Hz, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 538 (M+H)⁺.
- [2311] 실시예 513
- [2312] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2313] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 284A 및 3-클로로-1-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.56 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (d, J=5.43 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=8.31, 1.87 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.37 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 510 (M+H)⁺.
- [2314] 실시예 514
- [2315] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2316] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 284A 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.56 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.14, 1.70 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.36 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 544 (M+H)⁺.
- [2317] 실시예 515
- [2318] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2319] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 284A 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.84 (m, J=5.09, 2.37 Hz, 3H), 7.13 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.94 (s,

1H), 7.99 (dd, J=7.97, 1.86 Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.36 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 508 (M+H)⁺.

[2320] 실시예 516

[2321] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐(에틸)카바메이트

[2322] 실시예 516A

[2323] 3급 부틸 프로프-2-이닐카바메이트

[2324] THF(75ml) 및 물(200ml) 중 프로파길 아민(2.32g, 42.1mmol)의 용액을 포화 탄산수소나트륨 용액(5ml)으로 처리하고, THF(20ml) 중 디-3급-부틸-디카보네이트(9.19g, 42.1mmol)의 용액을 적가한다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 진공 중에 농축시켜 THF를 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합되는 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 농축시켜 4.37g(67% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.22 (t, J=2.54 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=5.26, 2.20 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H).

[2325] 실시예 516B

[2326] 3급 부틸 에틸(프로프-2-이닐)카바메이트

[2327] DMF(33ml) 중 수소화나트륨(354 mg, 14.2mmol)의 현탁액을 실온에서 DMF(10ml)중 실시예 516A(2.0g, 12.9mmol)의 용액으로 처리하고 1시간 동안 실온에서 교반한다. 용액을 0℃로 냉각시키고 에틸 요오다이드(1.24ml, 15.5mmol)로 처리하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한다. 용액을 물(25ml)로 희석시키고, 디에틸 에테르(2x50ml)로 추출하고, 배합되는 유기층을 염수로 세척하고(30ml), 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 5-10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 1.1g(47% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 184 (M+H)⁺.

[2328] 실시예 516C

[2329] 3급 부틸 3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-이닐(에틸)카바메이트

[2330] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 각각 실시예 77B 및 실시예 516B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.17 (t, J=6.95 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.36 (q, J=7.12 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.67 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), MS (ESI(+)) m/e 422 (M+H)⁺.

[2331] 실시예 516D

[2332] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐(에틸)카바메이트

[2333] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 516C로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.18 (t, J=6.44 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 3.37 (q, J=7.12 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 556 (M+H)⁺.

- [2334] 실시예 517
- [2335] N-(4-{4-아미노-7-[3-(에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2336] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 516D로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.07 (t, J=7.12 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.72 (q, J=7.12 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (m, J=8.48 Hz, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 456 (M+H) $^+$.
- [2337] 실시예 518
- [2338] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐(에틸)카바메이트
- [2339] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 516C 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.12 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 3.37 (q, J=7.12 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.77 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.80, 2.03 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 574 (M+H) $^+$.
- [2340] 실시예 519
- [2341] N-(4-{4-아미노-7-[3-(에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2342] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 518로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.07 (t, J=7.29 Hz, 3H), 2.30 (m, 3H), 2.73 (q, J=7.12 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.55 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 474 (M+H) $^+$.
- [2343] 실시예 520
- [2344] N-(4-{4-아미노-7-[3-(에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2345] 실시예 520A
- [2346] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐(에틸)카바메이트
- [2347] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 516C 및 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2348] 실시예 520B
- [2349] N-(4-{4-아미노-7-[3-(에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페

닐]우레아

[2350] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 520A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.12 (m, 3H), 2.83 (q, J=6.89 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.62 (t, J=7.80 Hz, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 510 (M+H) $^+$.

[2351] 실시예 521

[2352] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐(에틸)카바메이트

[2353] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 516C 및 3-클로로-1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.18 (t, J=6.95 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.37 (q, J=7.12 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.97 (m, 2H); MS (ESI(+)) m/e 576 (M+H) $^+$.

[2354] 실시예 522

[2355] N-(4-{4-아미노-7-[3-(에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2356] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 521로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.25 (t, J=7.12 Hz, 3H), 3.13 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.76 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.43 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 476 (M+H) $^+$.

[2357] 실시예 523

[2358] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐}티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐(에틸)카바메이트

[2359] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 516C 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.12 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 3.37 (q, J=7.12 Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.64 (dd, J=7.29, 2.20 Hz, 1H), 8.97 (d, J=3.05 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 628 (M+H) $^+$.

[2360] 실시예 524

[2361] N-(4-{4-아미노-7-[3-(에틸아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2362] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 523으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.25 (m, 3H), 3.13 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.48 (s, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.62 (dd, J=7.29, 2.20 Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), MS (ESI(+)) m/e 528 (M+H) $^+$.

- [2363] 실시예 525
- [2364] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐카바메이트
- [2365] 실시예 525A
- [2366] 3급 부틸 3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-이닐카바메이트
- [2367] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 각각 실시예 77B 및 실시예 516A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 395 (M+H)⁺.
- [2368] 실시예 525B
- [2369] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐카바메이트
- [2370] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 525A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.42 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 4.06 (d, J=5.09 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 528 (M+H)⁺.
- [2371] 실시예 526
- [2372] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2373] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 525B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 4.14 (d, J=4.75 Hz, 2H), 6.44 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 428 (M+H)⁺.
- [2374] 실시예 527
- [2375] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2376] 실시예 527A
- [2377] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐카바메이트
- [2378] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸 벤젠을 각각 실시예 525A 및 3-클로로-1-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2379] 실시예 527B
- [2380] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2381] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 527A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-D₆) δ ppm 4.14 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); (ESI(+)) m/e 448 (M+H)⁺.

[2382] 실시예 528

[2383] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2384] 실시예 528A

[2385] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐}티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐카바메이트

[2386] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸 벤젠을 각각 실시예 525A 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다.

[2387] 실시예 528B

[2388] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2389] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 528A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.28 (s, 3H), 4.14 (d, J=4.75 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.83 (m, 2H), 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.98 (dd, J=7.80, 2.03 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.59 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H); ESI(+)) m/e 446 (M+H)⁺.

[2390] 실시예 529

[2391] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-{4-[({(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐}티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐카바메이트

[2392] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸 벤젠을 각각 실시예 525A 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.41 (s, 9H), 4.05 (d, J=3.74 Hz, 2H), 5.73 (s, 3H), 7.38 (m, 3H), 7.48 (d, J=10.61 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.42 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.62 (dd, J=7.18, 2.18 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); ESI(+)) m/e 600 (M+H)⁺.

[2393] 실시예 530

[2394] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[2395] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 529로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.14 (d, J=5.09 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.62 (dd, J=7.12, 2.03 Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H); ESI(+)) m/e 500 (M+H)⁺.

[2396] 실시예 531

- [2397] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-{4-([3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐카바메이트
- [2398] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸 벤젠을 각각 실시예 525A 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.41 (s, 9H), 4.05 (d, J=3.43 Hz, 2H), 5.73 (s, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); ESI(+) m/e 582 (M+H) $^+$.
- [2399] 실시예 532
- [2400] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2401] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 531로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.14 (d, J=5.09 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 8.08 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.46 (s, 1H); ESI(+) m/e 482 (M+H) $^+$.
- [2402] 실시예 533
- [2403] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2404] 실시예 533A
- [2405] 3급 부틸 1,1-디에틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2406] 목적하는 생성물은 실시예 516에서의 프로파글아민을 1,1-디에틸프로파글아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.85 (t, J=7.49 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.73 (m, 4H), 3.05 (s, 1H), 6.61 (s, 1H).
- [2407] 실시예 533B
- [2408] 3급 부틸 3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-1,1-디에틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2409] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 각각 실시예 77B 및 실시예 533A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 451 (M+H) $^+$.
- [2410] 실시예 533C
- [2411] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-([3-(3-메틸페닐)아미노]카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-1,1-디에틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2412] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 533B로 대체함으로써 제조된다.
- [2413] 실시예 533D
- [2414] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2415] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 533C로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-D₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.29 Hz, 6H), 1.91 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 6.39 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.56 (s, 3H), 8.86 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 484 (M+H)⁺.

[2416] 실시예 534

[2417] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2418] 실시예 534A

[2419] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-1,1-디에틸프로프-2-이닐카바메이트

[2420] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 533B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다.

[2421] 실시예 534B

[2422] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2423] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 534A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.46 Hz, 6H), 1.92 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 6.45 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.58 (m, 3H), 9.33 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 502 (M+H)⁺.

[2424] 실시예 535

[2425] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2426] 실시예 535A

[2427] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-1,1-디에틸프로프-2-이닐카바메이트

[2428] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 533B 및 3-클로로-1-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다.

[2429] 실시예 535B

[2430] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2431] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 535A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.46 Hz, 6H), 1.91 (m, 4H), 6.36 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.32 (d, J=5.43 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.28 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 504 (M+H)⁺.

- [2432] 실시예 536
- [2433] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2434] 실시예 536A
- [2435] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-{4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-1,1-디에틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2436] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 533B 및 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2437] 실시예 536B
- [2438] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2439] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 536A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.14 (t, J=7.46 Hz, 6H), 1.91 (m, 4H), 6.35 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.42 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 538 (M+H) $^+$.
- [2440] 실시예 537
- [2441] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2442] 실시예 537A
- [2443] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-1,1-디에틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2444] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 533B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2445] 실시예 537B
- [2446] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-에틸헥트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2447] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B 실시예 537A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.14 (t, J=7.46 Hz, 6H), 1.91 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.61 (m, 3H), 9.05 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 556 (M+H) $^+$.
- [2448] 실시예 538

- [2449] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일]에티닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2450] 실시예 538A
- [2451] 3급 부틸 (2S)-2-(2,2-di브로모비닐)피롤리딘-1-카복실레이트
- [2452] 디클로로메탄(300ml) 중 0℃에서 트리페닐포스핀(21.1g, 80.3mmol) 및 사브롬화탄소(13.32g, 40.16mmol)의 용액을 디클로로메탄(10ml) 중 2-포르밀-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(4.0g, 20.08mmol)의 용액으로 주사기에 의해 적가하여 처리한다. 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 탄산수소나트륨 용액에 붓고, 분리시킨다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 0-1% 메탄올/디클로로메탄을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 6.13g(86% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.81 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.38 (s, 1H).
- [2453] 실시예 538B
- [2454] 3급 부틸 (2S)-2-에티닐피롤리딘-1-카복실레이트
- [2455] THF(150ml) 중 -78℃에서의 실시예 538A(6.11g, 17.21mmol)의 용액을 2급-부틸 리튬(24.6ml, 34.41mmol)의 용액으로 주사기에 의해 적가하여 처리하고 -78℃에서 30분 동안 교반한다. 용액을 포화 암모늄 클로라이드 용액(100ml)으로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 에테르로 희석시키고, 추출한다. 배합되는 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 농축시켜 목적하는 생성물을 충분한 수율로 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 196 (M+H)⁺.
- [2456] 실시예 538C
- [2457] 3급 부틸 (2S)-2-{[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]에티닐}피롤리딘-1-카복실레이트
- [2458] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틸-1-올을 각각 실시예 77B 및 실시예 538B로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 435 (M+H)⁺.
- [2459] 실시예 538D
- [2460] 3급 부틸 (2S)-2-({4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}에티닐)피롤리딘-1-카복실레이트
- [2461] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 538C로 대체함으로써 제조된다.
- [2462] 실시예 538E
- [2463] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일]에티닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2464] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 538D로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.06 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.50 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 468 (M+H)⁺.
- [2465] 실시예 539

- [2466] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2467] 실시예 539
- [2468] 3급 부틸 (2S)-2-({4-아미노-3-[4-({(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}에티닐)피롤리딘-1-카복실레이트
- [2469] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 538C 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2470] 실시예 539B
- [2471] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2472] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B 실시예 539A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.08 (m, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.39 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.83 (m, 1H); 7.12 (dd, J=11.19, 8.48 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.98 (dd, J=7.80, 1.36 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.60 (d, J=1.70 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.46 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 486 (M+H)⁺.
- [2473] 실시예 540
- [2474] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2475] 실시예 540A
- [2476] 3급 부틸 (2S)-2-({4-아미노-3-[4-({(3-클로로페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}에티닐)피롤리딘-1-카복실레이트
- [2477] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 538C 및 3-클로로-1-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2478] 실시예 540B
- [2479] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2480] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 540A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.08 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.32 (d, J=5.09 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.30 (d, J=8.48 Hz, 2H), 9.47 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H)⁺.
- [2481] 실시예 541
- [2482] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2483] 실시예 541A

- [2484] 3급 부틸 (2S)-2-[(4-아미노-3-{4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일)에티닐]피롤리딘-1-카복실레이트
- [2485] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 538C 및 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2486] 실시예 541B
- [2487] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2488] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 541A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.07 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.97 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.81 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.48 (m, 3H); MS (ESI(+)) m/e 522 (M+H) $^+$.
- [2489] 실시예 542
- [2490] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2491] 실시예 542A
- [2492] 3급 부틸 (2S)-2-[(4-아미노-3-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일)에티닐]피롤리딘-1-카복실레이트
- [2493] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 538C 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2494] 실시예 542B
- [2495] N-(4-{4-아미노-7-[(2S)-피롤리딘-2-일에티닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2496] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 542A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.07 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 3.38 (q, J=7.12 Hz, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.62 (dd, J=7.29, 2.20 Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.52 (m, 3H), MS (ESI(+)) m/e 540 (M+H) $^+$.
- [2497] 실시예 543
- [2498] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2499] 실시예 543A
- [2500] 3-브로모-4-클로로푸로[3,2-c]피리딘
- [2501] 사염화탄소(135ml) 중 4-클로로푸로[3,2-c]피리딘(시판중, 10.60g, 69mmol)의 용액을 -15℃로 냉각시키고, 브로민(12.13g, 80mmol)을 15분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 메탄올(250ml)에 용해한다. 20% 수산화나트륨(35ml) 수용액을 가하고 혼합물을 1시간 동안

주변 온도에서 교반한다. 메탄올을 진공 중에 제거하고 잔류물물(100ml) 및 디클로로메탄(50ml) 사이에 분배한다. 배합되는 유기층을 무수 황산 마그네슘 상에 건조시키고 용매를 진공 중에 제거하여 3-브로모-4-클로로[3,2-c]피리딘(15.45g, 96%)을 고체로서 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 232, 234 (M+H)⁺.

[2502] 실시예 543B

[2503] 3-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[2504] 목적하는 생성물은 실시예 1B에서의 3-브로모-4-클로로티에노[3,2-c]피리딘을 실시예 543A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 213, 215 (M+H)⁺.

[2505] 실시예 543C

[2506] 3-(4-아미노페닐)푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[2507] 목적하는 생성물은 실시예 1C에서의 실시예 1B 및 4-브로모-2-플루오르아닐린을 각각 실시예 543B 및 4-브로모아닐린으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.32 (br s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, J=5.76 Hz, 1H); MS ESI(+) m/e 226 (M+H)⁺.

[2508] 실시예 543D

[2509] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2510] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 543C로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.82 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 359 (M+H)⁺.

[2511] 실시예 544

[2512] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2513] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 543C 및 3-클로로-1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.52 (s, 2H), 6.93 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 379 (M+H)⁺.

[2514] 실시예 545

[2515] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2516] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 543C 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.52 (br s, 2H), 6.94 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.64 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.7 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 431 (M+H)⁺.

- [2517] 실시예 546
- [2518] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [2519] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 543C 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.52 (s, 2H), 6.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.3 Hz, 3H), 7.87 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 413 (M+H) $^+$.
- [2520] 실시예 547
- [2521] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-3-일푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2522] 실시예 547A
- [2523] 3급 부틸 4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐카바메이트
- [2524] 목적하는 생성물은 실시예 72A에서의 실시예 66C를 실시예 543C로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+) m/e 326 (M+H) $^+$.
- [2525] 실시예 547B
- [2526] 3급 부틸 4-(4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐카바메이트
- [2527] 목적하는 생성물은 실시예 10B에서의 실시예 10A를 실시예 547A로 대체함으로써 제조된다.
- [2528] 실시예 547C
- [2529] 3-(4-아미노페닐)-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2530] 목적하는 생성물은 실시예 294C에서의 실시예 294B를 실시예 547B로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+) m/e 352 (M+H) $^+$.
- [2531] 실시예 547D
- [2532] N-[4-(4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2533] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 547C로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.69 (br s, 2H), 6.80 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS ESI(+) m/e 485 (M+H) $^+$.
- [2534] 실시예 547E
- [2535] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-3-일푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2536] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 각각 실시예 547D 및 3-피리딜보론산으로

대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.56 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.4 Hz, 1H); MS ESI(+)) m/e 436 (M+H) $^+$.

[2537] 실시예 548

[2538] N-{4-[4-아미노-7-(1H-인돌-5-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2539] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 각각 실시예 547D 및 5-인돌틸보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.48 (m, J=8.8 Hz, 4H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 474 (M+H) $^+$.

[2540] 실시예 549

[2541] N-[4-(4-아미노-7-피리미딘-5-일푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2542] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 각각 실시예 547D 및 피리미딘-5-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3H), 5.89 (br s, 2H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.26 (s, 2H); MS ESI(+)) m/e 437 (M+H) $^+$.

[2543] 실시예 550

[2544] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-이닐]푸로[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2545] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 각각 실시예 547D 및 N,N-디에틸-N-프로프-2-이닐아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.04 (t, J=7.1 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 468 (M+H) $^+$.

[2546] 실시예 551

[2547] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-이닐)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2548] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 각각 실시예 547D 및 실시예 506A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.74 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 466 (M+H) $^+$.

[2549] 실시예 552

- [2550] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2551] 실시예 552A
- [2552] 3급 부틸 1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2553] 목적하는 생성물은 실시예 516A에서의 프로파길아민을 1,1-디메틸-프로프-2-이닐아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.39 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 3.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), .
- [2554] 실시예 552B
- [2555] 3급 부틸 3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2556] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 각각 실시예 77B 및 실시예 552A로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 423 (M+H) $^+$.
- [2557] 실시예 552C
- [2558] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2559] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 실시예 552B로 대체함으로써 제조된다.
- [2560] 실시예 552D
- [2561] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2562] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 552C로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.70 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 5.06 (m, J=81.04 Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 456 (M+H) $^+$.
- [2563] 실시예 553
- [2564] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2565] 실시예 553A
- [2566] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2567] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 552B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2568] 실시예 553B
- [2569] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

- [2570] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 553A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.70 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.98 (dd, J=7.63, 1.86 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.60 (d, J=2.37 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 474 (M+H) $^+$.
- [2571] 실시예 554
- [2572] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2573] 실시예 554A
- [2574] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2575] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 552B 및 3-클로로-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2576] 실시예 554B
- [2577] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2578] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 554A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.70 (s, 6H), 6.45 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.31 (d, J=5.09 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.81 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 9.28 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 476 (M+H) $^+$.
- [2579] 실시예 555
- [2580] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2581] 실시예 555A
- [2582] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카보닐)아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2583] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 552B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2584] 실시예 555B
- [2585] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2586] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 555A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.70 (s, 6H), 6.39 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.62 (m, 4H), 9.02 (d, J=2.71 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e

528 (M+H)⁺.

- [2587] 실시예 556
- [2588] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2589] 실시예 556A
- [2590] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-{4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)-1,1-디메틸프로프-2-이닐카바메이트
- [2591] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠을 각각 실시예 552B 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다.
- [2592] 실시예 556B
- [2593] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2594] 목적하는 생성물은 실시예 76C에서의 실시예 76B를 실시예 556A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.70 (s, 6H), 6.44 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.97 Hz, 1H), 7.65 (m, 4H), 8.07 (m, J=3.05 Hz, 2H), 8.64 (s, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.43 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 510 (M+H)⁺.
- [2595] 실시예 557
- [2596] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2597] 실시예 557A
- [2598] 1-메틸-4-프로프-2-이닐피페라진
- [2599] 목적하는 생성물은 실시예 506A에서의 피롤리딘을 N-메틸-피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.14 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 3.12 (t, J=2.54 Hz, 1H), 3.23 (d, J=2.37 Hz, 2H).
- [2600] 실시예 557B
- [2601] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2602] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 각각 실시예 77B 및 실시예 557A로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 378 (M+H)⁺.
- [2603] 실시예 557C
- [2604] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

- [2605] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C를 실시예 557B로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.80 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 511 (M+H) $^+$.
- [2606] 실시예 558
- [2607] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2608] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 각각 실시예 557B 및 3-클로로-1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.17 (s, 3H), 2.37 (m, J=2.03 Hz, 4H), 2.59 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.97 (m, 2H); MS ESI(+)) m/e 531 (M+H) $^+$.
- [2609] 실시예 559
- [2610] 3-(4-아미노페닐)-7-[4-(에틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2611] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 각각 실시예 77B 및 4-에탄설포닐-페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 3.36 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 5.75 (br s, 2 H) 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.12 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.99 (m, 5 H); MS ESI(+)) m/e 410 (M+H) $^+$.
- [2612] 실시예 560
- [2613] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2614] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 77B 및 3-메탄설포닐-페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.30 (s, 3H) 5.38 (m, 2 H) 5.73 (br m, 2 H) 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.80 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.93 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.03 (m, 1 H) 8.05 (m, J=2.0 Hz, 1 H) 8.19 (t, J=1.7 Hz, 1 H); MS ESI(+)) m/e 396 (M+H) $^+$.
- [2615] 실시예 561
- [2616] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(에틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2617] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 77B 및 3-에탄설포닐-페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 3.39 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 5.74 (br m, 2 H) 6.69 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.81 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.14 (m, 1 H); MS ESI(+)) m/e 410 (M+H) $^+$.

- [2618] 실시예 562
- [2619] 3-(4-아미노페닐)-7-[4-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2620] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 77B 및 4-메탄설포닐-페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.31 (s, 3 H) 5.39 (s, 2 H) 5.75 (br s, 2 H) 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.95 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.05 (d, J=8.5 Hz, 2 H); MS ESI(+) m/e 396 (M+H) $^+$.
- [2621] 실시예 563
- [2622] 3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페놀
- [2623] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 77B 및 3-하이드록시페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.36 (s, 2 H) 5.56 (br s, 2 H) 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 6.78 (m, 1 H) 7.07 (m, 4 H) 7.29 (m, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 334 (M+H) $^+$.
- [2624] 실시예 564
- [2625] 3-[4-(메틸아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2626] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산을 메틸-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 5.47 (br s, 2 H) 5.83-6.09 (m, 1 H) 6.65 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.21 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.79 (d, J=5.8 Hz, 1 H); MS ESI(+) m/e 256 (M+H) $^+$.
- [2627] 실시예 565
- [2628] N-(4-{4-아미노-7-[3-피페리딘-1-일프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2629] 목적하는 생성물은 실시예 177에 기술된 환원 반응 활성화의 일반적인 과정을 사용하여 실시예 464를 피페리딘과 반응시킴으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.49 (br m, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.44 (br m, 4 H) 3.17 (br m, 2 H) 5.56 (br s, 2 H) 6.22 (m, 1 H) 6.66 (d, J=15.6 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 498 (M+H) $^+$.
- [2630] 실시예 566
- [2631] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2632] 목적하는 생성물은 실시예 177에 기술된 환원 반응 활성화의 일반적인 과정을 사용하여 실시예 464를 디메틸아민과 반응시킴으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 9 H) 3.22 (d, J=6.4 Hz, 2 H) 5.58 (br s, 2 H) 6.22 (dt, J=16.1, 6.8 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=16.3 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 458 (M+H) $^+$.

- [2633] 실시예 567
- [2634] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2635] 목적하는 생성물은 실시예 177에 기술된 환원 반응 활성화의 일반적인 과정을 사용하여 실시예 464를 1-메틸-피페라진과 반응시킴으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.31-2.48 (br m, 8 H) 3.17 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 5.56 (br s, 2 H) 6.21 (dt, J=16.3, 6.4 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 513 (M+H) $^+$.
- [2636] 실시예 568
- [2637] N-(4-{4-아미노-7-[3-(3-옥소피페라진-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2638] 목적하는 생성물은 실시예 177에 기술된 환원 반응 활성화의 일반적인 과정을 사용하여 실시예 464를 피페라진-2-온과 반응시킴으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.64 (t, J=5.3 Hz, 2 H) 3.00 (s, 2 H) 3.14-3.23 (m, 2 H) 3.26 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.21 (dt, J=16.0, 6.6 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 513 (M+H) $^+$.
- [2639] 실시예 569
- [2640] N-(4-{4-아미노-7-[4-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2641] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-메탄설포닐-페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 5.69 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.06 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.66 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(-) m/e 527 (M-H) $^-$.
- [2642] 실시예 570
- [2643] N-(4-{4-아미노-7-[4-(에틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2644] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-에탄설포닐-페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.37 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 5.71 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.99 (m, 5 H) 8.67 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H); MS ESI(-) m/e 541 (M-H) $^-$.
- [2645] 실시예 571
- [2646] N-{4-[4-아미노-7-(3-메틸페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2647] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-메틸페닐보론산을

대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 5.52 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.21 (m, 4 H) 7.32 (s, 1 H) 7.43 (m, 5 H) 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 465 (M+H) $^+$.

[2648] 실시예 572

[2649] N-{4-[4-아미노-7-(4-메틸페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2650] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-메틸페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 5.50 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.33 (m, 3 H) 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 465 (M+H) $^+$.

[2651] 실시예 573

[2652] N-(4-{4-아미노-7-[(E)-2-페닐비닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2653] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 (E)-2-페닐비닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.68 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.30 (m, 9 H) 7.57 (s, 1 H) 7.63 (m, 5 H) 8.15 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 477 (M+H) $^+$.

[2654] 실시예 574

[2655] N-(4-{4-아미노-7-[4-(메틸티오)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2656] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-(메틸티오)페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 5.53 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (m, 4 H) 7.48 (s, 1 H) 7.61 (m, 4 H) 7.89 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 497 (M+H) $^+$.

[2657] 실시예 575

[2658] N-{4-[4-아미노-7-(3-하이드록시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2659] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-하이드록시페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.51 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 7.07 (m, 2 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.29 (m, 3 H) 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 467 (M+H) $^+$.

[2660] 실시예 576

[2661] N-(4-{4-아미노-7-[3-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2662] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-메탄설포닐페닐보론

산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 5.68 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.82 (m, 1 H) 7.95 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.05 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 529 (M+H) $^+$.

[2663] 실시예 577

[2664] N-(4-{4-아미노-7-[3-(에틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2665] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-에탄설포닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.40 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 5.68 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.82 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.05 (m, 2 H) 8.16 (m, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 543 (M+H) $^+$.

[2666] 실시예 578

[2667] N-{4-[4-아미노-7-(3,4-디메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2668] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3,4-디메톡시페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 5.48 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 7.20 (m, 4 H) 7.32 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 511 (M+H) $^+$.

[2669] 실시예 579

[2670] 4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}-N-메틸벤즈아미드

[2671] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-[(메틸아미노)카보닐]페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.82 (d, J=4.4 Hz, 3 H) 5.61 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.96 (m, J=6.4 Hz, 3 H) 8.50 (q, J=4.5 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 508 (M+H) $^+$.

[2672] 실시예 580

[2673] N-{4-[4-아미노-7-(1-벤조티오펜-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2674] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 2-벤조티오펜보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.77 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (m, 4 H) 7.60 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.02 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 507 (M+H) $^+$.

- [2675] 실시예 581
- [2676] N-{4-[7-(4-아세틸페닐)-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2677] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-아세틸페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 5.67 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.85 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.10 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 493 (M+H) $^+$.
- [2678] 실시예 582
- [2679] N-{4-[7-(3-아세틸페닐)-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2680] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-아세틸페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 5.62 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.69 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.97 (m, 3 H) 8.24 (m, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 493 (M+H) $^+$.
- [2681] 실시예 583
- [2682] N-{4-[4-아미노-7-(3-시아노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2683] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-시아노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.67 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.74 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 8.12 (m, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 476 (M+H) $^+$.
- [2684] 실시예 584
- [2685] 4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}벤즈아미드
- [2686] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-아미노카보닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.62 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.00 (m, 5 H) 8.67 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 494 (M+H) $^+$.
- [2687] 실시예 585
- [2688] 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}벤즈아미드
- [2689] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-아미노카보닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.59 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.60 (m, 3 H) 7.88 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.07 (br s, 2 H) 8.17 (m, 1 H) 8.68 (s, 1

H) 8.88 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 494 (M+H)⁺.

[2690] 실시예 586

[2691] N-{4-[4-아미노-7-(3-푸틸)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2692] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-푸틸보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.53 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.84 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.12 (m, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 441 (M+H)⁺.

[2693] 실시예 587

[2694] N-{4-[4-아미노-7-(3,4,5-트리메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2695] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3,4,5-트리메톡시페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.86 (s, 6 H) 5.53 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.96 (s, 2 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 541 (M+H)⁺.

[2696] 실시예 588

[2697] 3급 부틸 3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}벤조에이트

[2698] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 3-3급-부톡시카보닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.58 (s, 9 H) 2.29 (s, 3 H) 5.61 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.67 (d, 1 H) 7.85-8.02 (m, 3 H) 8.21 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 551 (M+H)⁺.

[2699] 실시예 589

[2700] 메틸 4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}벤조에이트

[2701] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 144A 및 4-메톡시카보닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 5.67 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.85 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.10 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.66 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 509 (M+H)⁺.

[2702] 실시예 590

[2703] 4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}벤조산

[2704] 목적하는 생성물은 실시예 602에서의 실시예 601을 실시예 589로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 6.80 (br s, 2H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.27 (d,

J=8.1 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.79-7.92 (m, 3 H) 8.06 (s, 1 H) 8.13 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.79 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 13.20 (br s, 1H); MS ESI(+) m/e 495 (M+H)⁺.

[2705] 실시예 591

[2706] 3-(4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일)벤조산

[2707] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 588로 대체함으로써 트리플루오로아세트이트 염으로 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.03 (br s, 2 H) 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.75 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.98 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.04-8.15 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 495 (M+H)⁺.

[2708] 실시예 592

[2709] N-(4-{4-아미노-7-[4-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2710] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 562 및 3-클로로-1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.30 (s, 3 H) 5.70 (br s, 2 H) 6.93-7.10 (m, 1 H) 7.28-7.34 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.73 (m, 1 H) 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.98 (d, J=2.4 Hz, 2 H); MS ESI(+) m/e 549 (M+H)⁺.

[2711] 실시예 593

[2712] N-(4-{4-아미노-7-[4-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2713] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 562 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 5.70 (br s, 2 H) 6.72-6.94 (m, J=2.4 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=11.2, 8.5 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.00-8.04 (m, 2 H) 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 549 (M+H)⁺.

[2714] 실시예 594

[2715] N-(4-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)아세트아미드

[2716] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 454 및 3-클로로-1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 5.50 (br s, 2 H) 6.99-7.08 (m, 1 H) 7.26-7.33 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.54-7.67 (m, 4 H) 7.68-7.76 (m, 3 H) 7.87 (s, 1 H) 8.97 (s, 2 H) 10.07 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 528 (M+H)⁺.

[2717] 실시예 595

- [2718] N-(4-{4-아미노-3-[4-({(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)아세트아미드
- [2719] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 454 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 5.49 (br s, 2 H) 6.73-6.92 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=11.4, 8.3 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.54-7.65 (m, J=8.0, 7.9 Hz, 4 H) 7.72 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.00 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 526 (M+H) $^+$.
- [2720] 실시예 596
- [2721] N-[4-(4-아미노-3-{4-([3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카보닐)아미노}페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐]아세트아미드
- [2722] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 454 및 1-이소시아네이트-3-트리플루오로메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 5.49 (br s, 2 H) 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.57-7.67 (m, 5 H) 7.72 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 562 (M+H) $^+$.
- [2723] 실시예 597
- [2724] 3-(4-아미노페닐)-7-(1,3-벤조디옥솔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2725] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 77B 및 벤조[1,3]디옥솔-5-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.37 (br s, 2 H) 5.54 (br s, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.00-7.15 (m, 4 H) 7.18 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 362 (M+H) $^+$.
- [2726] 실시예 598
- [2727] N-{4-[4-아미노-7-(1,3-벤조디옥솔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2728] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 597 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 5.49 (br s, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 6.69-6.92 (m, 1 H) 7.03-7.16 (m, 3 H) 7.19 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 8.00 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 513 (M+H) $^+$.
- [2729] 실시예 599
- [2730] N-{4-[4-아미노-7-(1,3-벤조디옥솔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2731] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 597 및 1-이소시아네이트-3-트리플루오로메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.49 (s, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 7.06 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.09-7.16 (m, 1 H) 7.19 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.58-7.67 (m, 3

H) 7.85 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 549 (M+H)⁺.

[2732] 실시예 600

[2733] N-{4-[4-아미노-7-(1,3-벤조디옥솔-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2734] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 597 및 3-클로로-1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.48 (br s, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 7.00-7.09 (m, 2 H) 7.10-7.16 (m, 1 H) 7.19 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.27-7.34 (m, 2 H) 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.69-7.77 (m, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.96 (s, 2 H); MS ESI(+) m/e 515 (M+H)⁺.

[2735] 실시예 601

[2736] 메틸 4-아미노-3-[4-({(3-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실레이트

[2737] 실시예 601A

[2738] 메틸 4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실레이트

[2739] MeOH(90ml) 및 Et₃N(3.4ml) 중 실시예 77B(3g, 8.17mmol)의 용액을 10mol% PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(668 mg, 0.82mmol)로 처리하고, 120℃에서 300psi의 CO 하에 16시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 5 내지 7% MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제한다. 생성물을 CH₂Cl₂ 중 5% MeOH에서 현탁하는 추가의 정제에 의해 분리하고, 여과하고 고체를 CH₂Cl₂로 세척하여 1.32g의 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI (+) m/e 300 (M+H)⁺.

[2740] 실시예 601B

[2741] 메틸 4-아미노-3-[4-({(3-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실레이트

[2742] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 실시예 597 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 433 (M+H)⁺.

[2743] 실시예 602

[2744] 4-아미노-3-[4-({(3-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산

[2745] THF(20ml) 및 MeOH(10ml) 중 실시예 601(2.35g, 5.44mmol)의 현탁액을 2M 수성 LiOH(13.6ml, 27.2mmol)로 처리하고 70℃에서 1시간 동안 가열한다. 혼합물을 여과하고 고체를 물 및 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 1.4g의 표제 화합물을 수득한다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 6.22 (br s, 2 H) 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (br s, 1 H) 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 12.90 (br s, 1H); MS ESI(+) m/e 419 (M+H)⁺.

- [2746] 실시예 603
- [2747] 4-아미노-N-메틸-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드
- [2748] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 메틸아민 하이드로클로라이드로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.82 (d, J=4.4 Hz, 3 H) 5.89 (br s, 2 H) 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.42 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 432 (M+H) $^+$.
- [2749] 실시예 604
- [2750] 4-아미노-N,N-디메틸-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드
- [2751] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 디메틸아민 하이드로클로라이드로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.07 (s, 6 H) 5.80 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 446 (M+H) $^+$.
- [2752] 실시예 605
- [2753] N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2754] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 1-메틸피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.36 (m, 4 H) 3.58 (m, 4 H) 5.82 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 501 (M+H) $^+$.
- [2755] 실시예 606
- [2756] 4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]-N-(피리딘-3-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드
- [2757] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 피리딘-3-일메틸아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 5.97 (br s, 2 H) 6.81 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.34-7.41 (m, 3 H) 7.48 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.38-8.54 (m, 1 H) 8.59 (s, 2 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.08 (t, J=5.8 Hz, 1 H); MS ESI(+) m/e 509 (M+H) $^+$.
- [2758] 실시예 607
- [2759] 4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드
- [2760] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 수산화암모늄으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.91 (br s, 2 H) 6.80 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.59 (d,

J=8.5 Hz, 2 H) 7.93 (br s, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 418 (M+H)⁺.

[2761] 실시예 608

[2762] N-[3-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-페닐우레아

[2763] 실시예 608A

[2764] 3-(3-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2765] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산을 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린으로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+) m/e 241 (M+H)⁺.

[2766] 실시예 608B

[2767] N-[3-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-페닐우레아

[2768] 목적하는 생성물은 예시의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 122 실시예 608A 및 1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.47 (br s, 2 H) 6.97 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.21-7.32 (m, 4 H) 7.38-7.55 (m, 4 H) 7.59-7.65 (m, 1 H) 7.84 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 361 (M+H)⁺.

[2769] 실시예 609

[2770] N-[3-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2771] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 608A 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 5.47 (s, 2 H) 6.79 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.11-7.18 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.31 (s, 2 H) 7.42 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.84 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 375 (M+H)⁺.

[2772] 실시예 610

[2773] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(4-메틸페닐)우레아

[2774] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 17A 및 1-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 5.42 (br s, 2 H) 7.10 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.25 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 4 H) 7.41 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 375 (M+H)⁺.

[2775] 실시예 611

[2776] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-메틸페닐)우레아

[2777] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 17A 및 1-이소시아네이트-2-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.26 (s,

3 H) 5.42 (br s, 2 H) 6.96 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.12-7.22 (m, 2 H) 7.25 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.80-7.87 (m, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 375 (M+H)⁺.

[2778] 실시예 612

[2779] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N-메틸-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2780] 실시예 612A

[2781] 3-[4-(메틸아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2782] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산을 메틸-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-아민으로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+) m/e 256 (M+H)⁺.

[2783] 실시예 612B

[2784] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N-메틸-N'-(3-메틸페닐)우레아

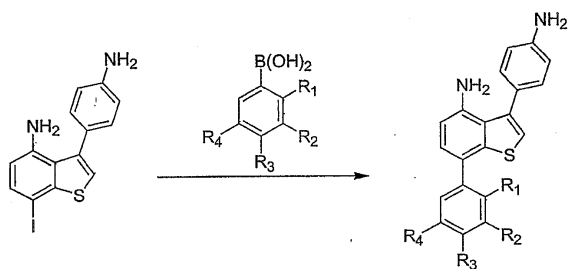
[2785] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 612A 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 5.61 (br s, 2 H) 6.78 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.12 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.20-7.34 (m, 3 H) 7.35-7.59 (m, 5 H) 7.84 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 389 (M+H)⁺.

[2786] 실시예 613

[2787] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]벤즈아미드

[2788] 목적하는 생성물은 실시예 17B에서의 아세틸 클로라이드를 벤조일 클로라이드로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.42 (br s, 2 H) 7.27 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.41-7.49 (m, 3 H) 7.51-7.66 (m, 3 H) 7.83 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.90-8.02 (m, 4 H) 10.43 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 346 (M+H)⁺.

[2789] 실시예 614 내지 634은 실시예 10A의 과정을 사용하여 적합한 아릴 보론산을 실시예 77B와 커플링켜 제조된다. 생성물을 위티스 시메트리 C8 컬럼(25 mm x 100 mm, 7_μm 입자 크기)상에 성분 10% 내지 100% 아세트니트릴:0.1% 수성 TFA를 사용하여 8분 동안(전체적으로 10분 동안) 유속 40ml/분에서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 트리플루오로아세트산염으로서 수득한다.



[2790]

실시예	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MS (ESI) (M+H) ⁺
614	H	OMe	H	H	348
615	H	H	OMe	H	348
616	F	H	H	H	336
617	H	F	H	H	336
618	Cl	H	H	H	352
619	H	Cl	H	H	352
620	H	H	Cl	H	352
621	H	CN	H	H	343

[2791]

622	H	COMe	H	H	360
623	H	CF ₃	H	H	386
624	H	H	CF ₃	H	386
625	H	OCF ₃	H	H	402
626	H	H	PhO	H	410
627	H	H	OCF ₃	H	402
628	H	Me	H	Me	346
629	H	EtO	H	H	362
630	MeO	H	H	MeO	378
631	H	MeO	MeO	H	378
632	H	MeO	MeO	MeO	408
633	H	Cl	Cl	H	386
634	H	Cl	H	Cl	386

[2792]

[2793] 실시예 635

[2794] N-(3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-이닐)이소니코틴아미드

[2795] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올 실시예 77B 및 N-프로프-2-이닐-이소니코틴아미드로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.44 (d, J=5.76 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.82 (s, 2 H) 6.66 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.81 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.75 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 9.40 (t, J=5.59 Hz, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 400 (M+H)⁺.

[2796] 실시예 636

[2797] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)이소니코틴아미드

[2798] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 실시예 635 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 4.45 (d, J=5.42 Hz, 2 H) 5.79 (s, 2 H) 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.22-7.27 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.75 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.86 (s, 1 H) 9.41 (t, J=5.59 Hz, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 533 (M+H)⁺.

[2799] 실시예 637

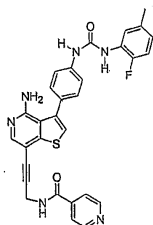
[2800] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)이소니코틴아미드

[2801] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 635 및 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.45 (d, $J=5.76$ Hz, 2 H) 5.78 (s, 2 H) 7.03 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H) 7.27-7.32 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.60 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.81 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.75 (d, $J=5.76$ Hz, 2 H) 8.96 (s, 2 H) 9.41 (t, $J=5.42$ Hz, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 553 ($M+H$) $^+$.

[2802] 실시예 638

[2803] N-[3-(4-아미노-3-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카보닐)아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐]이소니코틴아미드

[2804] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 635 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.46 (d, $J=5.43$ Hz, 2 H) 5.78 (s, 2 H) 7.41 (d, $J=8.48$ Hz, 3 H) 7.47-7.55 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=5.76$ Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.63 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 8.76 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 8.97 (d, $J=2.71$ Hz, 1 H) 9.37 (s, 1 H) 9.41 (t, $J=5.59$ Hz, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 605 ($M+H$) $^+$.



[2805]

[2806] 실시예 639

[2807] N-[3-(4-아미노-3-{4-[(2-플루오로-5-메틸페닐]아미노}카보닐)아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐]이소니코틴아미드

[2808] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 635 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 4.45 (d, $J=5.43$ Hz, 2 H) 5.78 (s, 2 H) 6.78-6.85 (m, 1 H) 7.05-7.16 (m, 1 H) 7.39 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.60 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 7.96-8.02 (m, 2 H) 8.55 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H) 8.76 (d, $J=5.76$ Hz, 2 H) 9.26 (s, 1 H) 9.41 (t, $J=5.26$ Hz, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 551 ($M+H$) $^+$.

[2809] 실시예 640

[2810] N-[3-(4-아미노-3-{4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카보닐)아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐]이소니코틴아미드

[2811] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 635 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.46 (d, $J=5.43$ Hz, 2 H) 5.79 (s, 2 H) 7.33 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.49-7.57 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=8.82$ Hz, 3 H) 7.82 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.76 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.41 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 587

(M+H)⁺.

[2812] 실시예 641

[2813] N-{3-[4-아미노-3-(4-아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-이닐}메탄설폰아미드

[2814] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 77B 및 N-프로프-2-이닐메탄설폰아미드로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.06 (s, 3 H) 4.15 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 6.67 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.69 (t, J=6.10 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 373 (M+H)⁺.

[2815] 실시예 642

[2816] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)메탄설폰아미드

[2817] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 641 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 4.17 (d, J=5.43 Hz, 2 H) 5.83 (s, 2 H) 6.81 (d, J=6.44 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.22-7.29 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.70 (t, J=5.76 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 506 (M+H)⁺.

[2818] 실시예 643

[2819] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)메탄설폰아미드

[2820] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 641 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 4.17 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 5.82 (s, 2 H) 6.76-6.87 (m, 1 H) 7.04-7.16 (m, 1 H) 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.70 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 524 (M+H)⁺.

[2821] 실시예 644

[2822] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-클로로페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)메탄설폰아미드

[2823] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 641 및 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.17 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 5.82 (s, 2 H) 7.01-7.07 (m, 1 H) 7.29-7.33 (m, 2 H) 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.67-7.71 (m, 1 H) 7.73 (t, J=2.03 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.97 (s, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 526 (M+H)⁺.

[2824] 실시예 645

- [2825] N-[3-(4-아미노-3-4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노카보닐]아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐]메탄설폰아미드
- [2826] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 641 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.17 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 5.82 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.49-7.57 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.70 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 560 (M+H) $^+$.
- [2827] 실시예 646
- [2828] N-[3-(4-아미노-3-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카보닐)아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일)프로프-2-이닐]메탄설폰아미드
- [2829] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 641로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 4.17 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 5.82 (s, 2 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 3 H) 7.50 (d, J=10.85 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.70 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.63 (d, J=7.12 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 578 (M+H) $^+$.
- [2830] 실시예 647
- [2831] N-[4-(4-아미노-7-피리미딘-5-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2832] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 136A 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸-벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.74 (s, 2 H) 6.78-6.86 (m, 1 H) 7.10 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 8.00 (dd, J=7.80, 2.03 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.56 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 471 (M+H) $^+$.
- [2833] 실시예 648
- [2834] N-[4-(4-아미노-7-피리미딘-5-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-플루오로페닐)우레아
- [2835] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 136A 및 1-플루오로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 6.75-6.85 (m, 1 H) 7.15 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.26-7.37 (m, 1 H) 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.48-7.56 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.99 (d, J=6.44 Hz, 2 H) 9.14 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 457 (M+H) $^+$.
- [2836] 실시예 649
- [2837] N-[4-(4-아미노-7-피리미딘-5-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-플루오로-4-메틸페닐)우레아
- [2838] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 136A 및 1-플루오로-4-이소시아네이토-2-메틸-벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H) 5.74 (s, 2 H) 7.02-7.10 (m, 1 H) 7.18 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 3 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 9.14

(s, 2 H) 9.23 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 470 (M+H)⁺.

[2839] 실시예 650

[2840] N-[4-(4-아미노-7-티엔-3-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2841] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 126 및 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 7.00-7.07 (m, 1 H) 7.28-7.34 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.57 (d, J=6.10 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.73 (t, J=3.73 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=3.73 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.97 (s, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 478 (M+H)⁺.

[2842] 실시예 651

[2843] N-[4-(4-아미노-7-티엔-3-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2844] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 126으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 7.43 (d, J=8.48 Hz, 3 H) 7.48-7.54 (m, 2 H) 7.57 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.74 (dd, J=5.09, 2.71 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=4.07 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.64 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 529 (M+H)⁺.

[2845] 실시예 652

[2846] N-[4-(4-아미노-7-티엔-3-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2847] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 126 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.52 (s, 2 H) 7.55-7.61 (m, 2 H) 7.61-7.67 (m, 2 H) 7.73 (dd, J=5.09, 3.05 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=2.71, 1.36 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 511 (M+H)⁺.

[2848] 실시예 653

[2849] N-[4-(4-아미노-7-티엔-3-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-플루오로페닐)우레아

[2850] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 126 및 1-플루오로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 6.74-6.85 (m, 1 H) 7.15 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.27-7.38 (m, 1 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.47-7.55 (m, 2 H) 7.57 (d, J=3.73 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.73 (dd, J=5.09, 2.71 Hz, 1 H) 7.78-7.84 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺.

[2851] 실시예 654

[2852] N-[4-(4-아미노-7-티엔-3-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2853] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 126 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-

D₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 5.53 (s, 2 H) 6.77-6.86 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.57 (dd, J=4.92, 1.19 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.69-7.76 (m, 1 H) 7.78-7.84 (m, 1 H) 7.92-8.07 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.55 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H)⁺.

[2854] 실시예 655

[2855] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2856] 실시예 655A

[2857] N,N-디소프로필-N-프로프-2-이닐아민

[2858] 목적하는 생성물은 실시예 506A에서의 피롤리딘을 디소프로필아민으로 대체함으로써 제조된다.

[2859] 실시예 655B

[2860] 3-(4-아미노페닐)-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2861] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 77B 및 실시예 655A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.44 Hz, 12 H) 3.14-3.29 (m, 2 H) 3.68 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.67 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 379 (M+H)⁺.

[2862] 실시예 656

[2863] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2864] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 655B 및 1-이소시아네이토-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.44 Hz, 12 H) 2.29 (s, 3 H) 3.18-3.30 (m, 2 H) 3.69 (s, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 6.80 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.22-7.29 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 512 (M+H)⁺.

[2865] 실시예 657

[2866] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-플루오로페닐)우레아

[2867] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 655B 및 1-플루오로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.44 Hz, 12 H) 3.17-3.28 (m, 2 H) 3.69 (s, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 6.76-6.84 (m, 1 H) 7.14 (d, J=9.15 Hz, 1 H) 7.27-7.34 (m, 1 H) 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.47-7.55 (m, 2 H) 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 516 (M+H)⁺.

[2868] 실시예 658

- [2869] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2870] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 655B 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.12 (d, J=6.44 Hz, 12 H) 3.18-3.28 (m, 2 H) 3.69 (s, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.54 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 566 (M+H) $^+$.
- [2871] 실시예 659
- [2872] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [2873] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 655B로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.12 (d, J=6.78 Hz, 12 H) 3.17-3.28 (m, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 7.37-7.44 (m, 3 H) 7.46-7.56 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.64 (dd, J=7.12, 2.03 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 584 (M+H) $^+$.
- [2874] 실시예 660
- [2875] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2876] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 655B 및 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.12 (d, J=6.78 Hz, 12 H) 3.17-3.29 (m, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 7.00-7.07 (m, 1 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.68-7.75 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.97 (d, J=1.70 Hz, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 532 (M+H) $^+$.
- [2877] 실시예 661
- [2878] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디소프로필아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [2879] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 655B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.12 (d, J=6.44 Hz, 12 H) 2.28 (s, 3 H) 3.16-3.29 (m, 2 H) 3.69 (s, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 6.82 (dd, J=7.29, 6.61 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=11.53, 8.48 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 7.99 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 530 (M+H) $^+$.
- [2880] 실시예 662
- [2881] 3-(4-아미노페닐)-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2882] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 77B 및 3-푸릴보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.37 (s, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.68 (d, J=8.48 Hz, 2

H) 7.01-7.04 (m, 1 H) 7.10 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.79-7.85 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.08-8.11 (m, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 308 (M+H)⁺.

[2883] 실시예 663

[2884] N-{4-[4-아미노-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아

[2885] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 662 및 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.52 (s, 2 H) 7.01-7.06 (m, 2 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.73 (t, J=2.03 Hz, 1 H) 7.84 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.11-8.14 (m, 1 H) 8.96 (s, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 460 (M+H)⁺.

[2886] 실시예 664

[2887] N-{4-[4-아미노-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-플루오로페닐)우레아

[2888] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 662 및 1-플루오로-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 6.73-6.86 (m, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.15 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.25-7.38 (m, 1 H) 7.41 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.48-7.56 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 8.07-8.17 (m, 2 H) 8.97 (d, J=8.82 Hz, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 445 (M+H)⁺.

[2889] 실시예 665

[2890] N-{4-[4-아미노-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2891] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 662 및 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 6.94-7.11 (m, 1 H) 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.49-7.57 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.84 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 495 (M+H)⁺.

[2892] 실시예 666

[2893] N-{4-[4-아미노-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2894] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 662 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 5.52 (s, 2 H) 6.75-6.87 (m, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 8.00 (d, J=6.10 Hz, 1 H) 8.07-8.16 (m, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 459 (M+H)⁺.

[2895] 실시예 667

[2896] N-{4-[4-아미노-7-(3-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로페닐)우레아

[2897] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을

실시예 662 및 1-플루오로-2-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.52 (s, 2 H) 7.00-7.07 (m, 2 H) 7.16 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=11.70, 7.97 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.84 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 8.08-8.14 (m, 2 H) 8.18 (t, J=8.31 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 9.28 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 445 (M+H) $^+$.

[2898] 실시예 668

[2899] N-{4-[4-아미노-7-(3-플루오로피리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2900] 실시예 668A

[2901] 3-(4-아미노페닐)-7-(3-플루오로피리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2902] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산 3-플루오로-4-피리딘보론산 및 실시예 77B로 대체함으로써 제조된다.

[2903] 실시예 668B

[2904] N-{4-[4-아미노-7-(3-플루오로피리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2905] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 668A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.79 (s, 2 H) 7.38-7.42 (m, 1 H) 7.45 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=10.85 Hz, 1 H) 7.54-7.56 (m, 1 H) 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.74 (dd, J=6.61, 4.92 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 8.64 (dd, J=7.12, 2.03 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 8.98 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 542 (M+H) $^+$.

[2906] 실시예 669

[2907] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2908] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 557B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.37 (s, 4 H) 2.59 (s, 4 H) 3.61 (s, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 6.75-6.87 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=11.36, 8.31 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.00 (d, J=6.10 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 529 (M+H) $^+$.

[2909] 실시예 670

[2910] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[2911] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 557B 및 1-이소시아네이토-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.37 (s, 4 H) 2.60 (s, 4 H) 3.61 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.49

Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.42 Hz, 2 H) 7.49-7.56 (m, 2 H) 7.62 (t, J=8.73 Hz, 3 H) 7.97 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 565 (M+H)⁺.

[2912] 실시예 671

[2913] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[2914] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 557B로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.39 (s, 4 H) 2.60 (s, 4 H) 3.61 (s, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 3 H) 7.46-7.57 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.64 (dd, J=7.29, 2.20 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 583 (M+H)⁺.

[2915] 실시예 672

[2916] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-플루오로페닐)우레아

[2917] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 557B 및 1-플루오로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.37 (s, 4 H) 2.59 (s, 4 H) 3.61 (s, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 6.75-6.85 (m, 1 H) 7.15 (d, J=7.12 Hz, 1 H) 7.27-7.34 (m, 1 H) 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.46-7.54 (m, 2 H) 7.61 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 515 (M+H)⁺.

[2918] 실시예 673

[2919] N-[4-(4-아미노-7-3-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2920] 실시예 673A

[2921] [3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐]메탄올

[2922] 목적하는 생성물은 실시예 121A에서의 실시예 77A 및 4-피리딜보론산을 실시예 21A 및 3-하이드록시메틸페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 334.7, 336.7 (M+H)⁺.

[2923] 실시예 673B

[2924] 3-브로모-7-[3-(클로로메틸)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2925] CHCl₃(5ml) 중 실시예 673A(550 mg, 1.64mmol)의 용액을 SOCl₂(5ml)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI (+)) m/e 352.7, 354.7 (M+H)⁺.

[2926] 실시예 673C

[2927] 3-브로모-7-3-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[2928] DMF(2.5ml) 중 실시예 673B(200 mg, 0.5mmol)의 용액을 N-메틸피페라진(0.3ml, 2.7mmol) 및 K₂CO₃(350 mg, 2.5mmol)으로 처리하고, 70℃에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배한다.

유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 10% MeOH: 0.1% NH_4OH 로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 135 mg의 표제 화합물을 수득한다(63% 수율). MS (ESI (+)) m/e 416.8, 418.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2929] 실시예 673D

[2930] N-[4-(4-아미노-7-3-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2931] 목적하는 생성물은 실시예 121A에서의 77A 및 4-피리딜보론산을 실시예 673C 및 77A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.38-2.51 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.97-3.14 (m, 4 H), 3.34-3.48 (m, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.59 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.63-7.74 (m, 4 H), 7.88 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 563.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2932] 실시예 674

[2933] N-(4-{4-아미노-7-[3-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2934] 목적하는 생성물은 실시예 673C에서의 N-메틸피페라진을 피롤리딘으로 대체하여 실시예 673C 및 673D에서 기술된 과정으로 제조된다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.11 (dd, J=6.3, 5.1 Hz, 2 H), 2.23-2.31 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 3.32-3.42 (m, 2 H), 3.61-3.70 (m, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 7.01 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.83-7.93 (m, 4 H), 8.01 (dt, J=6.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.06-8.07 (m, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 534.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2935] 실시예 675

[2936] N-[4-(4-아미노-7-{3-[(디에틸아미노)메틸]페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2937] 목적하는 생성물은 실시예 673C에서의 N-메틸피페라진을 디에틸아민으로 대체하여 실시예 673C 및 673D에서 기술된 과정으로 제조된다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.47 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 2.49 (s, 3 H), 3.32-3.40 (m, 4 H), 4.63 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 7.01 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.04-7.24 (m, 2 H), 7.37 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.86-7.93 (m, 4 H), 8.01-8.08 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 536.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2938] 실시예 676

[2939] N-[4-(4-아미노-7-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2940] 목적하는 생성물은 실시예 673A에서의 3-하이드록시메틸페닐보론산을 4-하이드록시메틸페닐보론산으로 대체하여 실시예 673A 내지 673D에서 기술된 과정으로 제조된다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.31-2.45 (m, 8 H), 3.52 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.60-7.63 (m, 4 H), 7.90 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 501.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [2941] 실시예 677
- [2942] N-[4-(4-아미노-7-{4-[(디에틸아미노)메틸]페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2943] 목적하는 생성물은 실시예 673A에서의 3-하이드록시메틸페닐보론산을 4-하이드록시메틸페닐보론산으로 및 실시예 673C에서의 N-메틸피페라진을 디에틸아민으로 대체하여 실시예 673A 내지 673D에서 기술된 과정으로 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.02 (t, J=7.1 Hz, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.51 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 3.59 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.59-7.64 (m, 4 H), 7.90 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 536.3 (M+H) $^+$.
- [2944] 실시예 678
- [2945] N-(4-{4-아미노-7-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2946] 목적하는 생성물은 실시예 673A에서의 3-하이드록시메틸페닐보론산을 4-하이드록시메틸페닐보론산으로 및 실시예 673C에서의 N-메틸피페라진을 피롤리딘으로 대체하여 실시예 673A 내지 673D에서 기술된 과정으로 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.72 (s, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.59-7.64 (m, 4 H), 7.90 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 534.0 (M+H) $^+$.
- [2947] 실시예 679
- [2948] N-(4-{4-아미노-3-[4-({(3-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-3-피페리딘-1-일프로판아미드
- [2949] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 3-피페리딘-1-일프로피온산 및 실시예 460으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.38-1.43 (m, 2 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.36-2.45 (m, 4 H), 2.62 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 605.1 (M+H) $^+$.
- [2950] 실시예 680
- [2951] N-(4-{4-아미노-3-[4-({(3-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-4-(디메틸아미노)부탄아미드
- [2952] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 4-디메틸아미노부티르산 및 실시예 460으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.73-1.84 (m, 2 H), 2.29 (s, 9 H), 2.35-2.46 (m, 4 H), 5.50 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.57-7.63 (m, 4 H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 579.0 (M+H) $^+$.
- [2953] 실시예 681
- [2954] N-(4-{4-아미노-3-[4-({(3-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-2-(디메틸아

미노)아세트아미드

[2955] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 디메틸아미노아세트산 및 실시예 460으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.30 (s, 6 H), 3.11 (s, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.56-7.66 (m, 4 H), 7.81 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 551.0 (M+H) $^+$.

[2956] 실시예 682

[2957] N-(4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-3-(디메틸아미노)프로판아미드

[2958] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 3-디메틸아미노프로판산 및 실시예 460으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.21 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.46-2.52 (m, 2 H), 2.61 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.22-7.29 (m, J=8.5 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.57-7.63 (m, 4 H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 565.0 (M+H) $^+$.

[2959] 실시예 683

[2960] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-3-피페리딘-1-일프로판아미드

[2961] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 3-피페리딘-1-일프로피온산 및 실시예 461로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2 H), 1.47-1.56 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.37-2.43 (m, 4 H), 2.46-2.50 (m, 2 H), 2.61 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.30-7.34 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.57-7.63 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 605.1 (M+H) $^+$.

[2962] 실시예 684

[2963] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-2-(디메틸아미노)아세트아미드

[2964] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 디메틸아미노아세트산 및 실시예 461로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.30 (s, 6 H), 3.10 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.35 (ddd, J=7.9, 1.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.38-7.47 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.67 (ddd, J=8.1, 2.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.05 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 551.0 (M+H) $^+$.

[2965] 실시예 685

[2966] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-3-(디메틸아미노)프로판아미드

- [2967] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 3-디메틸아미노프로판산 및 실시예 461로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.23 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.49-2.53 (m, 2 H), 2.64 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.37-7.47 (m, 3 H), 7.49 (s, 1 H), 7.58-7.64 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.98 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 10.19 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 565.0 (M+H) $^+$.
- [2968] 실시예 686
- [2969] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)-4-(디메틸아미노)부탄아미드
- [2970] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 4-디메틸아미노부티르산 및 실시예 461로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.76-1.87 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.38-2.43 (m, 2 H), 2.54-2.60 (m, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.30-7.34 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.58-7.64 (m, 3 H), 7.87 (s, 1 H), 8.00 (t, J=1.9 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 579.0 (M+H) $^+$.
- [2971] 실시예 687
- [2972] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2973] 실시예 687A
- [2974] 3-(4-아미노페닐)-7-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [2975] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산 및 실시예 1B를 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)벤조티아졸 및 실시예 77B로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 389 (M+H) $^+$.
- [2976] 실시예 687B
- [2977] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [2978] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 687A 및 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.85 (s, 3 H) 5.57 (s, 2 H) 7.01-7.06 (m, 1 H) 7.29-7.33 (m, 2 H) 7.43 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.69 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 7.72-7.75 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.17 (dd, J=4.92, 2.88 Hz, 2 H) 8.97 (s, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 542 (M+H) $^+$.
- [2979] 실시예 688
- [2980] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-플루오로페닐)우레아
- [2981] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 687A 및 1-플루오로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.85 (s, 3 H) 5.57 (s, 2 H) 6.76-6.85 (m, 1 H) 7.16 (dd, J=8.31, 1.86 Hz, 1 H) 7.28-7.37 (m, 1 H) 7.43 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.49-7.56 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.69 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H)

7.99 (s, 1 H) 8.17 (dd, J=5.09, 2.71 Hz, 2 H) 8.96 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 526 (M+H)⁺.

[2982] 실시예 689

[2983] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[2984] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 687A 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 5.57 (s, 2 H) 6.76-6.87 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=11.19, 8.48 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.96-8.04 (m, 2 H) 8.13-8.21 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 540 (M+H)⁺.

[2985] 실시예 690

[2986] N-(3-{4-아미노-3-[4-({(3-메틸페닐)아미노}카보닐)아미노]페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)-2-메틸프로판아미드

[2987] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 77B 및 2-메틸-N-프로프-2-이닐프로판아미드로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.04 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.37-2.47 (m, 1 H) 4.19 (d, J=5.43 Hz, 2 H) 5.77 (s, 2 H) 6.80 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.22-7.28 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.33 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 498 (M+H)⁺.

[2988] 실시예 691

[2989] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로프-1-이닐)]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2990] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 77B 및 4-프로프-2-이닐모르폴린으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.51 (s, 4 H) 3.65 (s, 6 H) 5.77 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.12 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.22-7.29 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 498 (M+H)⁺.

[2991] 실시예 692

[2992] N-(4-{4-아미노-7-[3-(사이클로프로필메톡시)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[2993] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 77B 및 [(프로프-2-이닐옥시)메틸]사이클로프로판으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.18-0.29 (m, 2 H) 0.45-0.58 (m, 2 H) 0.97-1.14 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.41 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 5.81 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.22-7.28 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 483 (M+H)⁺.

- [2994] 실시예 693
- [2995] N-{4-[4-아미노-7-(페닐에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [2996] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 77B 및 에틸닐벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.87 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.22-7.29 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=7.46 Hz, 3 H) 7.54-7.58 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H) $^+$.
- [2997] 실시예 694
- [2998] N'-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N-메틸-N-(3-메틸페닐)우레아
- [2999] THF(3mL) 중 실시예 17A(100 mg, 0.41mmol)를 0°C에서 Et3N(0.064mL, 0.45mmol) 및 4-니트로페닐클로로포르메이트(95 mg, 0.45mmol)로 처리한다. 0°C에서 45분 동안 교반한 후, 혼합물을 N-메틸 톨루이딘(0.062mL, 0.5mmol)으로 처리하고, 1시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 중 2 내지 5% MeOH로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 28 mg의 표제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 5.41 (s, 2 H) 6.93 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=13.73, 7.63 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.24 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.39 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 389 (M+H) $^+$.
- [3000] 실시예 695
- [3001] N-{4-[4-아미노-7-(피리딘-4-일에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [3002] 실시예 695A
- [3003] 3-(4-아미노페닐)-7-(피리딘-4-일에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3004] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 77B 및 4-에틸닐피리딘으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 343 (M+H) $^+$.
- [3005] 실시예 695B
- [3006] N-{4-[4-아미노-7-(피리딘-4-일에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [3007] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 695A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6.00 (s, 2 H) 7.44 (d, J=8.48 Hz, 3 H) 7.53 (d, J=4.41 Hz, 3 H) 7.60 (s, 1 H) 7.64 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 8.19 (s, 1 H) 8.64 (d, J=6.10 Hz, 3 H) 8.98 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 548 (M+H) $^+$.
- [3008] 실시예 696
- [3009] N-{4-[4-아미노-7-(피리딘-4-일에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

- [3010] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 695A 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 6.00 (s, 2 H) 6.78-6.86 (m, 1 H) 7.12 (dd, $J=11.36$, 8.31 Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 7.60 (d, $J=4.41$ Hz, 2 H) 7.63 (s, 1 H) 8.00 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.55 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H) 8.64 (d, $J=5.76$ Hz, 2 H) 9.27 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 494 (M+H) $^+$.
- [3011] 실시예 697
- [3012] N-{4-[4-아미노-7-(피리딘-4-일에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [3013] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 695A 및 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6.01 (s, 2 H) 7.00-7.07 (m, 1 H) 7.29-7.33 (m, 2 H) 7.42 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=4.41$ Hz, 2 H) 7.60 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 8.98 (d, $J=2.71$ Hz, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 496 (M+H) $^+$.
- [3014] 실시예 698
- [3015] N-{4-[4-아미노-7-(피리딘-4-일에티닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [3016] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 695A 및 1-이소시아네이트-3-트리플루오로메틸-벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6.01 (s, 2 H) 7.33 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.49-7.57 (m, 3 H) 7.59 (s, 2 H) 7.62-7.67 (m, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=5.76$ Hz, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 530 (M+H) $^+$.
- [3017] 실시예 699
- [3018] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-메틸페닐)티오우레아
- [3019] DMF(3mℓ) 중 실시예 17A(116 mg, 0.48mmol)를 -30℃에서 1-이소티오시아네이트-3-메틸벤젠(0.071mℓ, 0.51mmol)으로 처리하고, 0℃에서 15분 동안 교반하고 실온으로 가온한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 중 3% MeOH로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 119 mg의 표제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 5.46 (s, 2 H) 6.97 (d, $J=7.12$ Hz, 1 H) 7.18-7.24 (m, 1 H) 7.26 (d, $J=5.76$ Hz, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.41 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.62 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.83 (d, $J=5.76$ Hz, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H); (ESI(+)) m/e 391 (M+H) $^+$.
- [3020] 실시예 700
- [3021] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
- [3022] 실시예 700A
- [3023] 3-(4-아미노페닐)-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3024] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 67A 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸

-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 5.21-5.46 (m, 4 H) 6.69 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 6.98 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=5.76 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=5.43 Hz, 1 H).

[3025] 실시예 700B

[3026] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

[3027] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 700A 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.27 (d, J=6.44 Hz, 6 H) 5.17 (s, 2 H) 6.77-6.87 (m, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.16 (d, J=5.76 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=7.80, 1.70 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 407 (M+H) $^+$.

[3028] 실시예 701

[3029] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[3030] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B를 실시예 700A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 5.16 (s, 2 H) 7.16 (d, J=5.42 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.37-7.45 (m, 1 H) 7.46-7.58 (m, 1 H) 7.64 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=5.76 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=9.49 Hz, 1 H) 8.98 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H) $^+$.

[3031] 실시예 702

[3032] N-[4-(4-아미노-2-메틸티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[3033] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 700A 및 1-이소시아네이트-3-트리플루오로메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 5.18 (s, 2 H) 7.16 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 7.31 (t, J=8.82 Hz, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.63 (t, J=9.16 Hz, 3 H) 7.75 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 443 (M+H) $^+$.

[3034] 실시예 703

[3035] N-{4-[4-아미노-7-(1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3036] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산 및 실시예 1B를 4-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 실시예 144A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 5.42 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.21-7.29 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 13.09 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 441 (M+H) $^+$.

[3037] 실시예 704

- [3038] 4-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]벤조니트릴
- [3039] 실시예 704A
- [3040] 4-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)벤조니트릴
- [3041] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 실시예 21A, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 로 대체함으로써 제조된다.
- [3042] 실시예 704B
- [3043] 4-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]벤조니트릴
- [3044] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 704A 및 실시예 467A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.42 (s, 3 H), 5.66 (br. s, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 7.06 (dd, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.48 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.95-8.02 (m, 3 H), 11.17 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 380.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [3045] 실시예 705
- [3046] 7-(4-아미노페닐)-3-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3047] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 492A 및 482A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.85 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 388.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [3048] 실시예 706
- [3049] N-{4-[4-아미노-3-(1-벤조푸란-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드
- [3050] 실시예 706A
- [3051] N-[4-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐]아세트아미드
- [3052] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 21A 및 4'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아세트아닐리드로 대체함으로써 제조된다. MS ESI(+)) m/e 361.8, 363.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [3053] 실시예 706B
- [3054] N-{4-[4-아미노-3-(1-벤조푸란-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드
- [3055] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 706A 및 벤조푸란-2-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.10 (s, 3H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 400.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- [3056] 실시예 707
- [3057] N-{4-[4-아미노-3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드
- [3058] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 706A 및 실시예 21B로 대체하고, 이어서 실시예 76C에서와 같이 탈보호하여 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H), 2.98 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 3.50 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 6.60 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 401.1 (M+H) $^+$.
- [3059] 실시예 708
- [3060] N-{4-[4-아미노-3-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드
- [3061] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 706A 및 482A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.09 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 7.50 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.00 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 10.07 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 431.1 (M+H) $^+$.
- [3062] 실시예 709
- [3063] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-[4-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3064] 실시예 709A
- [3065] 3-브로모-7-[4-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3066] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 Pd(PPh $_3$) $_4$ 를 실시예 21A, 4-메탄설포닐페닐보론산 및 PdCl $_2$ (dppf)으로 대체함으로써 제조된다.
- [3067] 실시예 709B
- [3068] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-[4-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3069] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 709A 및 467A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 6.23 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 11.24 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 433.8 (M+H) $^+$.
- [3070] 실시예 710
- [3071] 7-[4-(에틸설포닐)페닐]-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3072] 실시예 710A
- [3073] 3-브로모-7-[4-(에틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

- [3074] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 중 실시예 21A, 4-에탄설폰닐페닐보론산 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 으로 대체함으로써 제조된다.
- [3075] 실시예 710B
- [3076] 7-[4-(에틸설폰닐)페닐]-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3077] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 710A 및 467A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 6.20-6.22 (m, 1 H), 7.07 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.48 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 7.99-8.01 (m, 5 H), 11.17 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 448.1 (M+H) $^+$.
- [3078] 실시예 711
- [3079] N-{4-[4-아미노-3-(1-벤조푸란-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드
- [3080] 실시예 711A
- [3081] N-[4-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐]메탄설폰아미드
- [3082] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 21A 및 4-(메틸설폰닐아미노)페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. MS (ESI(+)) m/e 397.6, 399.6 (M+H) $^+$.
- [3083] 실시예 711B
- [3084] N-{4-[4-아미노-3-(1-벤조푸란-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드
- [3085] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 벤조푸란-2-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.10 (s, 3 H), 7.33-7.46 (m, 5 H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.70-7.73 (m, 1 H), 7.75-7.78 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 435.8 (M+H) $^+$.
- [3086] 실시예 712
- [3087] N-{4-[4-아미노-3-(7-플루오로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드
- [3088] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 실시예 468C로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.10 (s, 3 H), 6.64 (td, $J=3.2, 1.7$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=11.9, 1.4$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.54-7.58 (m, 2 H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 11.92 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 452.8 (M+H) $^+$.
- [3089] 실시예 713
- [3090] N-{4-[4-아미노-3-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드
- [3091] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 실시예 482A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.86 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.54 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.93-7.94 (m, 2 H), 8.07 (d, $J=1.0$ Hz, 1

H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.05 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 466.8 (M+H)⁺.

[3092] 실시예 714

[3093] N-{4-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드

[3094] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 1H-인돌-5-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.11 (s, 3 H), 6.55 (ddd, J=3.0, 1.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.67-7.71 (m, 3 H), 7.82 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 11.41 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 434.8 (M+H)⁺.

[3095] 실시예 715

[3096] N-{4-[4-아미노-3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드

[3097] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 실시예 489B로 대체하고, 실시예 76C에서 기술된 과정으로 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.01 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.54 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 6.64 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.04-7.08 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 436.9 (M+H)⁺.

[3098] 실시예 716

[3099] N-{4-[4-아미노-3-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드

[3100] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)벤조자졸로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.44 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.76 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 451.1 (M+H)⁺.

[3101] 실시예 717

[3102] N-(4-{4-아미노-3-[4-(디메틸아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐)메탄설폰아미드

[3103] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 4-디메틸아미노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.98 (s, 6 H), 3.06 (s, 3 H), 5.55 (s, 2 H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 439.1 (M+H)⁺.

[3104] 실시예 718

[3105] N-{4-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드

[3106] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 for 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 711A 및 실시예 467A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 2.42 (s, 3H), 3.06 (s, 3 H), 5.46 (s, 2 H), 6.20 (s,

1 H), 7.06 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.39-7.42 (m, 2 H), 7.47 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 448.9 (M+H)⁺.

[3107] 실시예 719

[3108] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-[3-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3109] 실시예 719A

[3110] 3-브로모-7-[3-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3111] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 Pd(PPh₃)₄을 실시예 21A, 3-(메탄설포닐)페닐보론산 및 PdCl₂(dppf)로 대체함으로써 제조된다.

[3112] 실시예 719B

[3113] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-[3-(메틸설포닐)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3114] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 719A 및 467A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 5.63 (s, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 7.07 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.48 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.81 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.93-7.97 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.06 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 8.22 (t, J=1.9 Hz, 1 H), 11.17 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 433.8 (M+H)⁺.

[3115] 실시예 720

[3116] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아

[3117] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 543C 및 1-이소시아네이트-3,5-디메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.24 (s, 6 H), 6.63 (s, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 7.38 (d, J=6.86 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.65 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.99 (d, J=7.17 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H); MS DCI(+)) m/e 373 (M+H)⁺.

[3118] 실시예 721

[3119] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3,5-디플루오로페닐)우레아

[3120] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 543C 및 3,5-디플루오로-1-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.77-6.84 (m, 1 H), 7.08-7.14 (m, 2 H), 7.22 (dd, J=9.98, 2.18 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=7.18 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.73 Hz, 2 H), 7.65 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.98 (d, J=7.18 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H); MS DCI(+)) m/e 381 (M+H)⁺.

[3121] 실시예 722

[3122] N-(3-아세틸페닐)-N'-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]우레아

[3123] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 543C 및 1-(3-이소시아네이트페닐)에탄논으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 7.25 (s, 2 H), 7.38 (d, J=6.86 Hz, 1 H), 7.43-7.48 (m, 3 H), 7.60 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 7.66-7.73 (m, 3 H), 7.99 (d, J=6.86 Hz, 1 H), 8.12 (t, J=1.87 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H); MS DCI(+)) m/e 387 (M+H) $^+$.

[3124] 실시예 723

[3125] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(사이클로펜틸우레아

[3126] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 543C 및 이소시아네이트사이클로펜탄으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.34-1.42 (m, 2 H), 1.50-1.57 (m, 2 H), 1.60-1.69 (m, 2 H), 1.81-1.89 (m, 2 H), 3.84-4.04 (m, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 7.32-7.42 (m, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 7.56 (d, J=8.73 Hz, 2 H), 7.97 (d, J=7.18 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), ; MS DCI(+)) m/e 383 (M+H) $^+$.

[3127] 실시예 724

[3128] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-시아노페닐)우레아

[3129] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 543C 및 3-이소시아네이트벤조니트릴로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7.27 (s, 2 H), 7.39 (d, J=7.18 Hz, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.47 (d, J=8.73 Hz, 2 H), 7.51 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.69-7.73 (m, 1 H), 7.99 (d, J=7.18 Hz, 1 H), 8.02 (t, J=1.72 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H); MS DCI(+)) m/e 387 (M+H) $^+$.

[3130] 실시예 725

[3131] N-[4-(4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-2-나프틸우레아

[3132] 목적하는 생성물은 실시예 1D에서의 실시예 1C 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠을 실시예 543C 및 2-이소시아네이트나프탈렌으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7.21 (s, 2 H), 7.34-7.41 (m, 2 H), 7.43-7.50 (m, 3 H), 7.53 (dd, J=8.73, 2.18 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.73 Hz, 2 H), 7.77-7.84 (m, J=14.19, 8.27 Hz, 2 H), 7.85 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=6.86 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=1.87 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H); MS DCI(+)) m/e 395 (M+H) $^+$.

[3133] 실시예 726

[3134] 4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]푸로[3,2-c]피리딘-7-일)-N-메틸벤즈아미드

[3135] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 4-N-메틸아미노카보닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.30 (d, 3 H), 2.83 (d, 3 H), 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.48 Hz, 2 H), 7.63-7.70 (m, 2 H), 7.89-7.96 (m, 2 H), 7.96-8.03 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.48-8.58 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H); MS DCI(+)) m/e 492 (M+H) $^+$.

- [3136] 실시예 727
- [3137] N-{4-[4-아미노-7-(4-시아노페닐)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3138] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 4-시아노페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.54 (s, 3 H), 6.70-6.89 (m, 3 H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.47 (d, J=8.48 Hz, 2 H), 7.65 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 7.97-8.10 (m, 4 H), 8.28 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 460 (M+H) $^+$.
- [3139] 실시예 728
- [3140] N-{4-[4-아미노-7-(1,3-벤조디옥솔-5-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3141] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 벤조[1,3]디옥솔-5-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.26-2.31 (m, 3 H), 6.12 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 7.27 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.38 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.54 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=8.54 Hz, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 479 (M+H) $^+$.
- [3142] 실시예 729
- [3143] N-(4-{4-아미노-7-[4-(메틸설포닐)페닐]푸로[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3144] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 4-메탄설포닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.27-3.31 (m, 3 H), 6.81 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 7.15-7.18 (m, 1 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.26 (d, J=6.71 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.54 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=8.54 Hz, 2 H), 8.08-8.13 (m, 4 H), 8.33 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 513 (M+H) $^+$.
- [3145] 실시예 730
- [3146] N-(4-{4-아미노-3-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐아미노]페닐]푸로[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)아세트아미드
- [3147] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 4-아세트아미도페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.09 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 6.81 (d, J=7.36 Hz, 1 H), 7.11 (s, 2 H), 7.17 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.74-7.78 (m, 4 H), 8.17 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 492 (M+H) $^+$.
- [3148] 실시예 731
- [3149] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3150] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 실시예 482A로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 6.78-6.84 (m, 1 H), 7.12 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.29 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=8.59

Hz, 2 H), 7.84 (dd, J=1.84 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.37 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 506 (M+H)⁺.

[3151] 실시예 732

[3152] N-{4-[4-아미노-7-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3153] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)벤조사졸로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.14 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 6.81 (d, J=7.49 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.11-7.20 (m, J=7.80, 7.80 Hz, 3 H), 7.27 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 490 (M+H)⁺.

[3154] 실시예 733

[3155] 4-{4-아미노-3-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페닐푸로[3,2-c]피리딘-7-일}벤즈아미드

[3156] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 4-아미노카보닐페닐보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 6.81 (d, J=7.67 Hz, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 7.17 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.48 (d, J=8.29 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.92 (d, J=8.29 Hz, 2 H), 8.04 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 478 (M+H)⁺.

[3157] 실시예 734

[3158] N-{4-[4-아미노-7-(1-벤조티엔-5-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3159] 목적하는 생성물은 실시예 10C에서의 실시예 10B 및 4-피리딜보론산을 실시예 547D 및 벤조티오펜-5-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.28 (none, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 6.81 (d, J=7.49 Hz, 1 H), 7.13 (s, 2 H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.74 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=5.30 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.79 (dd, J=8.42, 1.56 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=5.30 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 491 (M+H)⁺.

[3160] 실시예 735

[3161] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로프-1-이닐)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3162] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부틴-1-올을 실시예 547D 및 4-프로프-2-이닐모르폴린으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.24-3.41 (m, 4 H), 3.76-3.92 (m, 4 H), 4.43 (s, 2 H), 6.63 (s, 2 H), 6.80 (d, J=7.49 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.74 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=8.73 Hz, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 482 (M+H)⁺.

[3163] 실시예 736

- [3164] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]푸로[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)메탄설폰아미드
- [3165] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 547D 및 N-프로프-2-이닐메탄설폰아미드로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 6.80 (d, J=7.36 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.67 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.29 Hz, 2 H), 7.55-7.69 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 490 (M+H) $^+$.
- [3166] 실시예 737
- [3167] N-(3-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]푸로[3,2-c]피리딘-7-일}프로프-2-이닐)-2-메틸프로판아미드
- [3168] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 547D 및 2-메틸-N-프로프-2-이닐프로판아미드로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.03 (d, J=6.75 Hz, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.36-2.47 (m, 1 H), 4.18 (d, J=5.52 Hz, 2 H), 5.87 (s, 2 H), 6.80 (d, J=7.36 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.29 Hz, 2 H), 7.98 (d, J=4.30 Hz, 2 H), 8.29 (t, J=5.22 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 482 (M+H) $^+$.
- [3169] 실시예 738
- [3170] N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)푸로[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3171] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 547D 및 실시예 552A로 대체하고 실시예 76C에서 기술된 과정으로 제조된다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.67 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 6.02 (s, 2 H), 6.80 (d, J=7.49 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (d, J=8.74 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=8.73 Hz, 2 H), 8.04 (d, J=6.55 Hz, 2 H), 8.50-8.61 (m, 4 H), 8.69 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 440 (M+H) $^+$.
- [3172] 실시예 739
- [3173] N-{4-[4-아미노-7-(2-메톡시피리미딘-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3174] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠 및 실시예 440로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 5.65 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.23-7.28 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 8.90 (s, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 483 (M+H) $^+$.
- [3175] 실시예 740
- [3176] N-{4-[4-아미노-7-(2-메톡시피리미딘-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [3177] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 실시예 121B를 1-이소시아네이트-3-클로로벤젠 및 실시예 440으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 5.64 (s, 2 H) 7.01-7.06 (m, 1 H) 7.28-7.34 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1

H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.90 (s, 2 H) 8.98 (d, J=2.71 Hz, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 503 (M+H)⁺.

[3178] 실시예 741

[3179] 3-(4-아미노페닐)-7-(1-벤조티오펜-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3180] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 77B 및 벤조티오펜-2-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.76 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.38-7.54 (m, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.94-8.00 (m, 1 H) 8.07 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 374 (M+H)⁺.

[3181] 실시예 742

[3182] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-2-(3-메틸페닐)아세트아미드

[3183] 목적하는 생성물은 실시예 17B에서의 아세틸 클로라이드를 m-톨릴아세틸 클로라이드로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.63 (s, 2H) 5.34 (s, 2 H) 7.03-7.10 (m, 1 H) 7.12-7.19 (m, J=5.5 Hz, 2 H) 7.21 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.34-7.44 (m, 3 H) 7.74 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=5.5 Hz, 1 H) 10.31 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 374 (M+H)⁺.

[3184] 실시예 743

[3185] 2-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N-(3-메틸페닐)아세트아미드

[3186] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 4-페녹시페닐보론산을 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-N-m-톨릴-아세트아미드([4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-아세트산을 3-메틸아닐린과 실시예 11C에서와 같이 반응시켜 제조)로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 3.73 (s, 2 H) 5.38 (br s, 2 H) 6.87 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 7.36-7.51 (m, 7 H) 7.83 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 10.14 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 374 (M+H)⁺.

[3187] 실시예 744

[3188] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-사이클로헥실우레아

[3189] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 각각 실시예 17A 및 이소시아네이토사이클로헥탄으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.28-1.48 (m, 2 H) 1.47-1.75 (m, 4 H) 1.75-2.00 (m, 2 H) 3.79-4.13 (m, 1 H) 5.41 (br s, 2 H) 6.23 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 353 (M+H)⁺.

[3190] 실시예 745

[3191] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-사이클로헥실우레아

[3192] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 17A 및 이소시아네이토사이클로헥산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm

1.04-1.45 (m, 5 H) 1.47-1.63 (s, 1 H) 1.65-1.69 (m, 2 H) 1.80-1.84 (m, 2 H) 3.40-3.60 (m, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 6.14 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 367 (M+H)⁺.

[3193] 실시예 746

[3194] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-1-나프틸우레아

[3195] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아나토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 17A 및 1-이소시아나토나프탈렌으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.45 (br s, 2 H) 7.26 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.36-7.71 (m, 9 H) 7.83 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H); MS ESI(+) m/e 411 (M+H)⁺.

[3196] 실시예 747

[3197] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-2-나프틸우레아

[3198] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 17A 및 2-이소시아네이트나프탈렌으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.44 (br s, 2 H) 7.26 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 7.33-7.49 (m, 5 H) 7.52 (dd, J=8.8, 2.03 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.76-7.90 (m, 4 H) 8.13 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.97 (s, 2 H); MS ESI(+) m/e 411 (M+H)⁺.

[3199] 실시예 748

[3200] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-[2-피리딘-2-일비닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3201] 실시예 748A

[3202] 3-브로모-7-[2-피리딘-2-일비닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3203] 클로로포름(2mℓ) 중 실시예 277E(50 mg, 0.19mmol)를 SOCl₂(1mℓ)으로 처리하고, 실온에서 6시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 조약한 생성물을 DMF(1mℓ)에 용해시키고, PPh₃(65 mg, 0.25mmol)로 처리하고, 100℃에서 3시간 동안 가열한다. 생성되는 현탁액을 냉각시키고 여과한다. 수집되는 고체를 CH₂Cl₂로 세척하고, THF(5mℓ)로 희석시키고, 피리딘-2-카르보알데히드(90 mg, 2.25mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NaH(90 mg, 60% 오일 분산액)로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 밤새 교반한다. 혼합물을 물로 급냉시키고, CH₂Cl₂(3 x)로 추출한다. 배합되는 유기물을 건조시키고(Na₂SO₃), 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 2%MeOH로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 140 mg의 표제 화합물을 (Z) 및(E) 이성질체의 혼합물로서 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 331.8, 333.7 (M+H)⁺.

[3204] 실시예 748B

[3205] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-[2-피리딘-2-일비닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3206] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 748A 및 실시예 467A로 대체함으로써 제조된다. 원소 분석: C₂₃H₁₈N₄S · 0.75 H₂O에 대한 계산치: C: 69.76% H: 4.96% N: 14.15%; 실측치: C: 70.03% H: 4.89% N: 13.75%; MS (ESI(+)) m/e 382.9 (M+H)⁺.

- [3207] 실시예 749
- [3208] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-페닐티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3209] 실시예 749A
- [3210] 3-브로모-7-페닐티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3211] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 Pd(PPh₃)₄을 실시예 21A, 페닐보론산 및 PdCl₂(dppf)으로 대체함으로써 제조된다.
- [3212] 실시예 749B
- [3213] 3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)-7-페닐티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3214] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 749A 및 실시예 467A로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 2.42 (s, 3 H), 5.49 (s, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 7.06 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.38-7.44 (m, 3 H), 7.48 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 355.9 (M+H)⁺.
- [3215] 실시예 750
- [3216] N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3217] 실시예 750A
- [3218] 3-브로모-7-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민
- [3219] 목적하는 생성물은 실시예 278B에서의 모르폴린을 N-메틸피페라진으로 대체함으로써 제조된다.
- [3220] 실시예 750B
- [3221] N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아
- [3222] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B 및 4-페녹시페닐보론산을 실시예 750A 및 실시예 66D로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 2.16 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.30-2.45 (m, 8 H), 3.58 (s, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 487.1 (M+H)⁺.
- [3223] 실시예 751
- [3224] N-(4-{4-아미노-3-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일}페닐)메탄설폰아미드
- [3225] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 458 및 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 2.29 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1

H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.63-7.70 (m, 4 H), 7.83 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 544.0 (M+H)⁺.

[3226] 실시예 752

[3227] 3-(4-아미노페닐)-7-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)비닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3228] 실시예 752A

[3229] 3급 부틸 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴레이트

[3230] 목적하는 생성물은 실시예 11A에서의 실시예 10B를 실시예 21A로 대체함으로써 제조된다.

[3231] 실시예 752B

[3232] 3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴산

[3233] 목적하는 생성물은 실시예 11B에서의 실시예 11A를 실시예 752A로 대체함으로써 제조된다.

[3234] 실시예 752C

[3235] 7-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)비닐]-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3236] 폴리인산(0.5ml) 중 실시예 752B(200 mg, 0.39mmol)를 벤젠-1,2-디아민(45 mg, 0.42mmol)으로 처리하고 170℃에서 3시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음으로 희석시키고, NH₄OH로 농축시킨다. 생성되는 고체를 여과에 의해 수집하여 125 mg의 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI(+)) m/e 370.8, 372.8 (M+H)⁺.

[3237] 실시예 752D

[3238] 3-(4-아미노페닐)-7-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)비닐]티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3239] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산은 실시예 752C 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)페닐아민으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 5.40 (s, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.09-7.21 (m, 5 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.57-7.60 (m, 1 H), 7.81 (d, J=16.6 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 12.63 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 383.9 (M+H)⁺.

[3240] 실시예 753

[3241] 7-(4-아미노페닐)-3-(1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-4-아민

[3242] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 492A 및 1H-인돌-5-일보론산으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 5.23 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 6.50-6.52 (m, 1 H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.45-7.48 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 11.32 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 356.9 (M+H)⁺.

[3243] 실시예 754

- [3244] N-{3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드
- [3245] 실시예 754A
- [3246] N-[3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐]메탄설폰아미드
- [3247] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 Pd(PPh₃)₄를 실시예 21A, 3-(메틸설포닐 아미노)페닐보론산 및 PdCl₂(dppf)로 대체함으로써 제조된다.
- [3248] 실시예 754B
- [3249] N-{3-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}메탄설폰아미드
- [3250] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 755A 및 실시예 467A로 대체 함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 2.42 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 5.52 (s, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 7.06 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.23 (ddd, J=7.9, 2.1, 0.8 Hz, 1 H), 7.37-7.51 (m, 5 H), 7.55 (t, J=1.9 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 449.0 (M+H)⁺.
- [3251] 실시예 755
- [3252] N-{4-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드
- [3253] 실시예 755A
- [3254] N-[4-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐]아세트아미드
- [3255] 목적하는 생성물은 실시예 10A에서의 실시예 1B, 4-페녹시페닐보론산 및 Pd(PPh₃)₄를 실시예 21A, 4-아세트아미 도페닐보론산 및 PdCl₂(dppf)로 대체함으로써 제조된다.
- [3256] 실시예 755B
- [3257] N-{4-[4-아미노-3-(2-메틸-1H-인돌-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]페닐}아세트아미드
- [3258] 목적하는 생성물은 실시예 21C에서의 실시예 21B 및 4-클로로페닐보론산을 실시예 755A 및 실시예 467A로 대체 함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 2.08 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 5.44 (s, 2 H), 6.19-6.21 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.47 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 11.15 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 412.9 (M+H)⁺.
- [3259] 실시예 756
- [3260] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-4-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-플루오로페닐)우레아
- [3261] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 1-플루오로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 6.74 - 6.86 (m, 1 H) 7.15 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 1 H) 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.69 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.98 (d, J=7.46 Hz, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 456 (M+H)⁺.

- [3262] 실시예 757
- [3263] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-4-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-클로로페닐)우레아
- [3264] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.70 - 7.76 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H) 8.69 (d, J=6.44 Hz, 2 H) 8.98 (d, J=2.71 Hz, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 472 (M+H) $^+$.
- [3265] 실시예 758
- [3266] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-4-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [3267] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.75 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 7.63 (t, J=8.99 Hz, 3 H) 7.73 (d, J=6.44 Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.69 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 506 (M+H) $^+$.
- [3268] 실시예 759
- [3269] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-4-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-1,3-벤조디옥솔-5-일우레아
- [3270] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 5-이소시아네이트-1,3-벤조디옥솔로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 5.98 (s, 2 H) 6.75 - 6.81 (m, 1 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 7.22 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.68 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.83 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 482 (M+H) $^+$.
- [3271] 실시예 760
- [3272] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-4-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-티엔-3-일우레아
- [3273] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 3-이소시아네이트티오펜으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.75 (s, 2 H) 7.08 (d, J=6.44 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=3.05, 1.36 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.45 (dd, J=5.09, 3.05 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.69 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.86 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 444 (M+H) $^+$.
- [3274] 실시예 761
- [3275] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-티엔-3-일우레아
- [3276] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 17A 및 3-이소시아네이트티오펜으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.42 (s, 2 H) 7.07 (dd, J=5.09, 1.36 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=3.22, 1.19 Hz, 1 H) 7.36

(d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.45 (dd, J=5.09, 3.05 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=5.43 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 367 (M+H)⁺.

[3277] 실시예 762

[3278] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-이닐]푸로[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3279] 목적하는 생성물은 실시예 144B에서의 실시예 144A 및 3-부탄-1-올을 실시예 547D 및 1-메틸-4-프로프-2-이닐피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.49 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.84 - 2.94 (m, 4 H), 2.96 - 3.07 (m, 4 H), 3.85 (s, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 7.01 (d, J=7.18 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.63 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.82 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H); MS ESI(+)) m/e 495 (M+H)⁺.

[3280] 실시예 763

[3281] N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)카보닐]-4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3282] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 1-아세틸피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.04 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.50 - 3.66 (m, 8 H), 5.86 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 528.8 (M+H)⁺.

[3283] 실시예 764

[3284] N-(4-{4-아미노-7-[(4-이소프로필피페라진-1-일)카보닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3285] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 1-이소프로필피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.99 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.46 - 2.52 (m, 4 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 3.55-3.60 (m, 4 H), 5.81 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 528.9 (M+H)⁺.

[3286] 실시예 765

[3287] N-(4-{4-아미노-7-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)카보닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3288] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 2-피페라진-1-일피리미딘으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.69 (dd, J=6.4, 3.4 Hz, 4 H), 3.84 (dd, J=6.4, 3.4 Hz, 4 H), 5.85 (s, 2 H), 6.68 (t, J=4.7 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.40 (d, J=4.7 Hz, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 564.5 (M+H)⁺.

[3289] 실시예 766

[3290] N-(4-{4-아미노-7-[(4-페닐피페라진-1-일)카보닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3291] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 1-페닐피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.20 – 3.25 (m, 4 H), 3.72 – 3.78 (m, 4 H), 5.85 (s, 2 H), 6.82 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.21 – 7.28 (m, 3 H), 7.32 (s, 1 H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 562.7 (M+H) $^+$.

[3292] 실시예 767

[3293] N-(4-(4-아미노-7-[(4-피리딘-4-일피페라진-1-일)카보닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3294] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 1-피리딘-4-일피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.45 (dd, J=5.8, 4.1 Hz, 4 H), 3.73 (dd, J=5.8, 4.1 Hz, 4 H), 5.86 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.19 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 563.6 (M+H) $^+$.

[3295] 실시예 768

[3296] N-(4-{4-아미노-7-[(4-에틸피페라진-1-일)카보닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3297] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 1-에틸피페라진으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.36 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 2.39 - 2.43 (m, 4 H), 3.56 - 3.61 (m, 4 H), 5.82 (s, 2 H), 6.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 514.9 (M+H) $^+$.

[3298] 실시예 769

[3299] N-{4-[{4-아미노-7-(4-[2-(디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}카보닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

[3300] 목적하는 생성물은 실시예 11C에서의 실시예 11B 및 2-피페라지논을 실시예 602 및 N,N-디메틸-N-(2-피페라진-1-일)에틸)아민으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.14 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.32 - 2.48 (m, 8 H), 3.54-3.60 (m, 4 H), 5.82 (s, 2 H), 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H) m/e 557.8 (M+H) $^+$.

[3301] 실시예 770

[3302] N-[4-(4-아미노-7-피리딘-4-일티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-티엔-2-일우레아

[3303] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 2-이소시아네이트오펜으로 대체함으로써 제조된다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 6.59 (d, J=5.09 Hz,

1 H) 6.79 - 6.85 (m, 1 H) 6.86 - 6.94 (m, 1 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.68 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 8.96 (s, 1 H) 9.71 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 444 (M+H)⁺.

[3304] 실시예 771

[3305] N-[4-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐]-N'-티엔-2-일우레아

[3306] 목적하는 생성물은 실시예 122에서의 실시예 121B 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 실시예 17A 및 2-이소시아네이트-티오펜으로 대체함으로써 제조된다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.41 (s, 2 H) 6.59 (dd, J=3.73, 1.36 Hz, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 1 H) 7.26 (d, J=5.42 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.81 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=5.42 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 9.70 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 367 (M+H)⁺.

[3307] 일반적 과정 A

[3308] 보로네이트 에스테르 또는 보론산(1-5 당량, 바람직하게 1-1.5 당량), 할로젠화물(예를 들면, 브로마이드 또는 요오다이드, 바람직하게 요오다이드)(바람직하게 1.0당량) 및 염기(예를 들면, 탄산나트륨 또는 탄산세슘, 바람직하게 탄산나트륨)(1-10 당량, 바람직하게 2-3 당량)의 혼합물을 유기 용매(예를 들면, 에틸렌글리콜 디메틸 에테르, N,N-디메틸포름아미드, 또는 톨루엔, 바람직하게 에틸렌글리콜 디메틸 에테르) 및 물의 혼합물에서 약 20-150°C에서(바람직하게 약 80-95°C) 가열한다. 팔라듐 촉매(예를 들면, 팔라듐(II) 아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 바람직하게 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0))(0.01-0.2 당량, 바람직하게 0.05-0.09 당량)를 가하고 반응 혼합물을 비활성 대기하에 약 1-48시간(바람직하게 약 2-18시간) 동안 교반한다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 물 및 유기 용매 사이에 분배하고, 유기층을 제거하고, 수성 층을 추가로 유기 용매로 추출한다. 배합되는 유기 추출물을 데시칸 상에 건조시킨다. 용매를 감압하에 증발시켜 생성물을 추가로 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있는 생성물을 수득한다.

[3309] 실시예 780

[3310] N-(4-(4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실아미드

[3311] 1,2-디메톡시에탄(3ml) 및 물(1.5ml) 중 1-메틸-1H-인돌-2-카복실산 [4-(4-아미노-7-요오도-티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시-페닐]-아미드(0.100g, 0.18mmol)의 혼합물을 3-(디메틸아미노)페닐보론산(0.045g, 0.27mmol), 탄산나트륨(0.06g, 0.54mmol) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.017g, 0.01mmol)과 환류에서 2시간 동안 반응시킨다. 용매를 진공중에 제거하고 잔류물을 예비 RP-HPLC(하이퍼실-HS 100 Å, C18, 8μm, 100 Å, 25cm; 5% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 5-100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 25분 동안, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜, 표제 화합물(20 mg)을 희백색 분말로서 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.56 (bs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (s, 6H); LCMS (조건 b), Rt= 6.22분, MS m/e: 548 (M+H)⁺.

[3312] 일반적 과정 B

[3313] 유기 용매 (예를 들면, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로에탄, 바람직하게 디클로로에탄) 중 적합한 알데히드 또는 케톤 기판 및 1급 또는 2급 아민(1 내지 10 eq, 바람직하게 1-4 당량)의 현탁액에 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드(1-10 당량, 바람직하게 1-2 당량)를 가한다. 생성되는 용액

을 실온에서 2 내지 20시간 동안 교반한다. 아세트산(촉매량 내지 10 당량, 바람직하게 1 방울 내지 4 당량)을 필요한 경우 반응과정에 가한다. 반응이 완결되자마자, 반응 용액을 적합한 염기(수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 또는 탄산나트륨 바람직하게 탄산수소나트륨) 및 디클로로메탄의 수용액으로 처리한다. 층을 분리하고, 유기층을 감압하에 농축시킨다. Boc 보호된 아민이 사용되는 경우 보호 그룹은 잔류물을 2:1 아세톤/6 N HCl로 2시간 동안 주변 온도에서 처리하여 제거함으로써 표제 화합물을 수득한다. 생성되는 조악한 생성물을 적합한 용매(예를 들면, 물, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 에탄올)를 사용하는 에테르 연마에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[3314] 실시예 781

[3315] 1-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-에닐)아제티딘-3-카복실산 디아세테이트

[3316] 1,2-디클로로에탄(3ml) 중
N-(4-4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(0.05g, 0.104mmol) 및 아제티딘-3-카복실산(0.207mmol, 2 eq.)의 혼합물을 15분 동안 주변 온도에서 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.044g, 0.207mmol) 및 아세트산(1 방울)과 주변 온도에서 18 시간 동안 반응시킨다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(5ml) 및 5 N 수성 수산화나트륨(10ml) 사이에 분배한다. 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄(3 x 5ml)으로 추출한다. 잔류물을 예비 RP-HPLC(하이퍼실-HS C18, 8μm, 100Å 25cm; 5-100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 25분 동안, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜, 표제 화합물 백색고체로서 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.6 (bs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.1-3.25 (m, 5H), 1.89 (s, 6H); LCMS (조건 a), Rt 1.93분; MS: MH⁺ 568.

[3317] 일반적 과정 C

[3318] 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, N,N,-디메틸포름아미드, 또는 에틸 아세테이트(바람직하게 1,2-디클로로에탄)와 같은 유기 용매 중 적합한 아민 기관(1.0당량) 및 케톤/알데히드(1 내지 10 당량, 바람직하게 1.2 내지 1.5 당량)의 현탁액에 나트륨트리아세톡시 보로하이드라이드(1 내지 10 당량, 바람직하게 1.4 내지 2.0 당량)를 가한다. 생성되는 용액을 실온에서 2 내지 20시간 동안 교반한다. 아세트산(촉매량 내지 10 eq., 바람직하게 1 방울 내지 4 eq.)을 필요한 경우 반응에 가한다. 반응이 완결되자마자, 반응 용액을 적합한 염기(수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 또는 탄산나트륨, 바람직하게 탄산수소나트륨) 및 디클로로메탄의 수용액으로 처리한다. 두 층을 15분 동안 교반하고, 두 층을 분리한 후, 유기용매를 제거한다. 생성되는 조악한 생성물을 적합한 용매(물, 에탄올, 톨루엔, 또는 에틸 아세테이트, 바람직하게 에탄올)를 사용하는 에테르 연마에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[3319] 실시예 782

[3320] 에틸 4-((2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]프로프-2-에닐)아미노)피페리딘-1-카복실레이트

[3321] 디클로로에탄(1.5ml) 중
N-(4-4-아미노-7-[(1E)-3-아미노프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(0.050g, 0.104mmol) 및 에틸 4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(0.017g, 0.087mmol)의 현탁액에 나트륨트리아세톡시 보로하이드라이드(0.036g, 0.173mmol)를 가한다. 생성되는 용액을 실온에서 12시간 동안 교반한다. 반응이 완결되자마자, 반응 용액을 10 % 수산화나트륨(3ml) 및 디클로로메탄(3ml)의 수용액으로 처리한다. 두 층을 15분 동안 교반하고, 엠포레(Empore) 카트리지를 통해 여과하고, 용매를 제거한다. 생성되는 조악한 생성물을 에탄올 중에 잔류물을 연마하여 정제하고 표제 화합물(0.030g, 45 %)을 백색 분말로서 수집한다. LCMS

(조건 a) R_t 3.57분, 639.4 (MH⁺); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1 H), 8.01 (dd, J = 8.2 Hz, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.21(d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.2 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.29 (td, J = 16.4 Hz, J = 5.9 Hz, 1 H), 5.61 (s (br), 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.02 (q, J = 7.02 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (m, 2 H), 3.42 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.67 (m, 1 H), 1.83 (m, 2 H), 1.19 (m, 2 H), 1.18 (t, J = 7.02 Hz, 3 H).

[3322] 일반적 과정 D

[3323] 산(1당량)을 켈티드 커플링제를[예를 들면, O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트/1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, EEDQ, EDCI, 또는 1,3-디사이클로헥실카보디이미드/1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 그렇지만 바람직하게 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.1 내지 5 당량, 바람직하게 1.2 당량), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.1 내지 5 당량, 바람직하게 1.2 당량)] 및 유기 용매, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 에틸렌글리콜 디메틸 에테르, 에틸 아세테이트, 또는 톨루엔(바람직하게 N,N-디메틸포름아미드)과 배합한다. 현탁액에 유기 염기, 예를 들면 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 또는 피리딘(바람직하게 디이소프로필에틸아민) (0.5 내지 10 당량, 바람직하게 4-5 당량) 및 적합한 아민(0.1 내지 10 당량, 바람직하게 1.1 내지 1.2 당량)을 가한다. 유리병을 닫기 전에 질소 기체로 플라싱하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 내지 40시간(바람직하게 1 내지 16시간)동안 진탕시킨다. 반응이 완결되자마자, 메틸렌클로라이드 및 수성 염기(포화 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 또는 탄산나트륨, 바람직하게 포화 탄산수소나트륨)를 가한다. 층을 함께 진탕시키고, 분리하고, 유기 용매를 감압하에 제거한다. 조악한 생성물을 적합한 용매(바람직하게 물, 디에틸 에테르, 또는 에탄올/물)로부터 에테르 연마에 의해, 또는 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[3324] 실시예 783

[3325] 4-아미노-N-{2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]에틸}-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

[3326] 20ml 용량의 섬광 유리병을 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산(0.070g, 0.148mmol), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.067g, 0.177mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.024g, 0.177mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(1.5ml)로 충전시킨다. 현탁액에 디이소프로필에틸아민(0.100ml, 0.592mmol) 및 2-[(2-아미노에틸)(2-하이드록시에틸)아미노]에탄올(0.024 mg, 0.162mmol)을 가한다. 유리병을 닫기 전에 질소 기체로 플라싱하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 진탕시킨다. 반응이 완결되자마자, 메틸렌클로라이드(2ml) 및 포화 탄산수소나트륨 용액(2ml)을 가한다. 용액을 엠포레 카트리지를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 취하고, Si-카르보네이트 카트리지(2gram, 6ml)를 통해 용출시킨다(중력). 수득되는 유기용액을 농축시키고, 생성되는 잔류물을 물로 연마하여 N7-2-[디(2-하이드록시에틸)아미노]에틸-4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-2-인돌릴)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드를 침전물로서 수득한다. 표제 화합물을 수집하고 진공 여과에 의해 건조시킨다(15 mg, 14 %). LCMS (조건 a) R_t 2.62분, 603.4 (MH⁺); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.39 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 7.8 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 7.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J = 8.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 4.41 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.44 (q, J = 5.8 Hz, 4 H), 3.34 (m, 2 H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.61 (t, J = 5.8 Hz, 4 H).

[3327] 일반적 과정 E

[3328] 용매(예를 들면, 물, 에탄올, 에틸 아세테이트, THF 또는 N,N-디메틸포름아미드, 바람직하게 N,N-디메틸포름아

미드) 중 아민(바람직하게 1당량), 할로겐화물(예를 들면, 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드)(0.1-2 당량, 바람직하게 1-1.2 당량) 및 염기(예를 들면, 탄산나트륨, 탄산세슘 또는 탄산칼륨, 바람직하게 탄산칼륨)(0.5-10 당량, 바람직하게 1-2 당량)의 혼합물을 20 내지 120℃(바람직하게 20 내지 45℃)에서 약 1 내지 48 시간(바람직하게 약 12 내지 18시간) 동안 교반한다. 잔류물을 물 및 유기 용매 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 추가로 유기 용매로 추출한다. 용매를 감압하에 증발시켜 추가로 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있는 생성물을 수득한다.

[3329] 실시예 784

[3330] 4-아미노-N-([1-(2-아미노-2-옥소에틸)피롤리딘-2-일]메틸)-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드 트리아아세테이트

[3331] N,N-디메틸포름아미드(2ml) 중 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드(0.100g, 0.18mmol), 2-브로모아세트아미드(0.03g, 0.217mmol) 및 탄산칼륨(0.05g, 0.36mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 예비 RP-HPLC(하이퍼실-HS C18, 8μm, 100 Å 25cm; 5-100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 25 분 동안, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.50(s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.0 (bs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.86 (s, 9H), 1.85 (m, 1H), 1.68 (m, 3H); LCMS (조건 a), R_t 2.88분; MS: MH⁺ 612.

[3332] 일반적 과정 F

[3333] 용매(예를 들면, 물, N,N-디메틸 포름아미드, 에틸 아세테이트, THF 또는 디클로로메탄, 바람직하게 디클로로메탄) 중 아민(바람직하게 1당량), an acid 클로라이드(0.1-3 당량, 바람직하게 1-1.5 당량) 및 염기(예를 들면, 트리에틸 아민, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸 아민, 바람직하게 N,N-디이소프로필에틸 아민)의 혼합물을 주변 온도에서 1시간 내지 4일(바람직하게 1-2시간) 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 물 및 유기 용매 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 추가로 유기 용매로 추출한다. 유기용매를 감압하에 증발시켜 추가로 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있는 생성물을 수득한다.

[3334] 실시예 785

[3335] 4-아미노-N-([1-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-2-일]메틸)-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

[3336] 디클로로메탄 (2ml) 중 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드(0.100g, 0.18mmol), 디메틸아미노아세트 클로라이드 하이드로클로라이드(0.035g, 0.217mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸 아민(0.046g, 0.360mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 2N 수성 수산화나트륨으로 추출한다. 층을 분리하고, 유기용액을 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득한다: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.02 (bs, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.7-2 (m, 4H); LCMS (조건 a), R_t 2.75분; MS: MH⁺ 640

[3337] 일반적 과정 G

[3338] 유기 용매(예를 들면, 피리딘, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄; 바람직하게 피리딘 또는 디클로로메탄) 중 적합한 아민(1.0당량)의 용액에 적합하게 포화된 설폰일 클로라이드(0.5 내지 5 당량, 바람직하게 1.0 내지 1.2 당량)를 가하고, 혼합물을 주변 온도에서 1 내지 24시간(바람직하게 2 내지 17시간) 동안 교반한다. 반응 혼합물을 수성 염기, 예를 들면, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 또는 수산화나트륨(바람직하게 탄산수소나트륨)으로 희석시키고, 생성되는 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 층을 분리하고, 유기 용매를 감압하에 제거한다. 조악한 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 생성물을 수득한다.

[3339] 실시예 786

[3340] 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-[1-(메틸설폰닐)피페리딘-3-일]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

[3341] 디클로로메탄(5mL) 중 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-피페리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드(150 mg, 0.270mmol), 메탄설폰일 클로라이드(26 μ L, 0.32mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸 아민(0.15mL, 0.81mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 포화 탄산수소나트륨(2mL)을 가한다. 층을 분리하고 유기 용매를 제거한다. 잔류물을 유동 상으로서 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(28 내지 30%용액) (90:10:0.05)을 사용하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (DMSO, d_6) δ 1.58 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (m 1H), 4.04 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LCMS (조건 a) R_t =3.22분, 633.0 (MH^+).

[3342] 일반적 과정 H

[3343] 유기 용매 예를 들면, 메틸렌클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 에틸 아세테이트, 또는 톨루엔(바람직하게 디클로로메탄) 중 적합한 N-Boc 아민의 용액에 위에서 언급된 용매 중 트리플루오로아세트산의 용액을 10 내지 50%(바람직하게 20%)함유하는 동일한 유기 용매 중 트리플루오로아세트산의 용액을 가한다. 반응 용액을 주변 온도에서 1 내지 16시간(바람직하게 2 내지 3시간) 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거한다. 생성되는 잔류물을 메틸렌클로라이드에 용해시키고, 수성 염기(예를 들면, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 바람직하게 수산화나트륨)로 세척하여 유리 염기가 수득되게 한다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압하에 제거하여 유리 아민을 회백색/갈색 분말로써 수득한다. 필요한 경우, 적합한 용매(바람직하게 물, 에탄올, 톨루엔, 디에틸 에테르, 또는 에틸 아세테이트)로부터 연마 또는 크로마토그래피를 수행하여 최종 생성물을 정제한다.

[3344] 실시예 787

[3345] 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

[3346] 디클로로메탄(1.5mL) 중 3급-부틸 4-((4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일)카보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.066g, 0.099mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산의 20 % 용액을 함유하는 디클로로메탄(0.3mL) 중 트리플루오로아세트산(0.3mL)의 용액을 가한다. 반응 용액 주변 온도에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거한다. 생성되는 잔류물을 메틸렌클로라이드에 용해시키고, 0.5 N의 수산화나트륨 용액으로 세척하여 유리 염기가 수득되게 한다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압하에 제거하여 회백색/갈색 분말(0.032g, 57 %)로서 표제 화합물을 수득한다. LCMS (조건 a), R_t 2.92분, 569.1 (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.15 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.15 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.39 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.05 (m, 2 H).

[3347] 일반적 과정 I

[3348] 둥근 바닥 플라스크를 교반봉 및 적합한 토실산염(1.0당량)으로 충전시킨다. 적합한 아민(1 내지 12 당량, 바람직하게 2-8 eq)을 단순히 또는 적합한 유기 용매, 바람직하게 테트라하이드로퓨란 또는 N,N-디메틸포름아미드와 함께 가한다. 반응 혼합물을 5 내지 60시간(바람직하게 15-48시간) 동안 25 내지 60℃에서, 바람직하게 55-60℃에서 가한다. 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 물질을 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[3349] 실시예 788

[3350] 3급 부틸 1- $\{$ (3E)-4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4- $\{$ [(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]부트-3-에닐}피페리딘-4-일카바메이트

[3351] 테트라하이드로퓨란 (2mℓ) 중 (3E)-4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4- $\{$ [(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]부트-3-에닐 4-메틸벤젠설포테이트(0.10g, 0.15mmol)의 용액을 4-Boc-아미노피페리딘 (0.122g, 0.612mmol)으로 처리한다. 반응 혼합물을 55℃에서 48시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 정제용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.063g(61%)의 표제 화합물을 모노아세트산 염으로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); LCMS (조건 a): R_t 3.50분 (100%), M^+ 681.4.

[3352] 일반적 과정 J

[3353] 3구 둥근 바닥 플라스크에서 아릴 할라이드(아릴 브로마이드 또는 요오다이드, 바람직하게 요오다이드, 1.0당량) 및 적합한 촉매 [예를 들면, 트랜스-디클로로[비스(트리페닐포스핀)]팔라듐(II) 또는 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0), 바람직하게 트랜스-디클로로[비스(트리페닐포스핀)]팔라듐(II)](0.01 내지 10 mol%, 바람직하게 5 내지 10 mol%)를 배합한다. 플라스크를 질소 기체로 4회 충전시키고 증발시킨 다음, 유기 용매 (예를 들면, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸 피롤리디논, 또는 에틸렌글리콜 디메틸 에테르, 바람직하게 N,N-디메틸포름아미드), 유기 염기(예를 들면, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘, 또는 디이소프로필에틸아민, 바람직하게 트리에틸아민)(1- 10 당량, 바람직하게 2 당량) 및 적합한 아민 기관(1 내지 5 당량, 바람직하게 1.5 내지 2.0 당량)을 가한다. 플라스크를 일산화탄소 기체(과량)로 3회 충전시키고 증발시킨 다음, 반응 혼합물을 일산화 탄소 대기하에 60 내지 100℃(바람직하게 80 내지 90℃)에서 1 내지 24시간(바람직하게 3 내지 15시간) 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하고, 생성되는 고체를 유기 용매(바람직하게 디클로로메탄)로 용해시키고, 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압하에 제거한다. 조악한 생성물을 크로마토그래피에 의해 또는 적합한 용매(예를 들면, 물, 메탄올, 에탄올, 디에틸 에테르, 바람직하게 에탄올)로부터 연마하여 정제한다.

[3354] 실시예 789

[3355] 4-아미노-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-(3-메톡시-4- $\{$ [(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드

[3356] 3구 둥근 바닥 플라스크에서 4-아미노-3-(3-메톡시-4- $\{$ [(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산(0.100g, 0.180mmol) 및 트랜스-디클로로[비스(트리페닐포스핀)]팔라듐(II)(0.012g, 0.018mmol)을 배합한다. 플라스크를 질소 기체로 4회 충전시키고 증발시킨 다음, N,N-디메틸포름아미드(2.5mℓ), 트리에틸아민(0.050mℓ, 0.361mmol) 및 적합한 아민(0.032 mg, 0.361mmol)을 가한다. 플라스크를 일산화탄소 기체로 3회 충전시키고 증발시킨 다음 반응 혼합물을 90℃로 일산화탄소의 대기하에 4시간 동안 가열한다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 메틸렌클로라이드(50mℓ)로 희석하고, 물 및 염수(50mℓ 각각)로 세척한다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거한다. 조악한 생성물을 에탄올을 사용하는 연마에

의해 정제하여 표제 화합물(0.034 mg, 36 %)을 황갈색 분말로서 수득한다. LCMS (조건 a): R_t 3.00분, 543.3 (MH⁺); ¹H NMR DMSO-d₆ δ 9.50 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.43 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.15 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 2.43 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H).

[3357] 일반적 과정 K

[3358] 유기 용매 (예를 들면, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 에틸 알콜, 바람직하게 디클로로메탄) 중 아민(바람직하게 1당량) 및 아크릴산 또는 아크릴산 유도체 예를 들면, 아미드 또는 에스테르(바람직하게 아미드)(0.5-1.5 당량, 바람직하게 1당량)의 혼합물을 20 내지 50℃에서 2 내지 18시간 동안 교반한다. 유기 용매를 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[3359] 실시예 790

[3360] 4-아미노-N-{1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]피페리딘-3-일}-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드

[3361] 디클로로메탄(5ml) 중 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)-N-피페리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드(150 mg, 0.270mmol) 및 N,N-디메틸-아크릴아미드(28 mg, 0.283mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. N,N-디메틸아크릴아미드(28 mg, 0.283mmol)을 매 2시간 마다 3회 가한다. 유기 용매를 분리한다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(28내지30% 용액)(80:20:0.05) 혼합물을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO, d₆) δ 1.39 (m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (m 1H), 4.04 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LCMS (조건 a): MH⁺=654.1, Rt=2.55분

[3362] 일반적 과정 L

[3363] 숄렌크 튜브를 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-7-요오도-티에노[3,2-c]피리딘-4-일아민(199 mg,0.5mmol), 3-피롤리딘-1-일-프로피온아미드(0.6mmol), 구리(I) 요오다이드(4.8 mg, 0.025mmol), 인산칼륨(225 mg, 1.06mmol)으로 충전시킨다. 튜브를 증발시키고 질소로 다시 충전시킨다. 적합한 아미드(6.5 uL, 0.05mmol) 및 1,4-디옥산(1 ml)을 가한다. 반응 튜브를 밀봉하고 약 110℃에서 밤새 가열한다. 용매를 제거하고, 조악한 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용된다.

[3364] 일반적 과정 M

[3365] 포르미아미딘(1.0당량)을 유기 용매 (바람직하게 디옥산)에 용해시키고, 수성 6N 염산(과량)을 가한다. 혼합물을 주변 온도에서, 60℃에서(바람직하게 50℃) 2 내지 24시간(바람직하게 13시간) 동안 교반하고, 주변 온도로 냉각시키고, 수성 염기(바람직하게 탄산나트륨, 수산화나트륨, 또는 탄산수소나트륨)로 급냉시킨다. 혼합물을 유기 용매로 추출하고[바람직하게 메탄올/디클로로메탄(1:9)], 배합되는 유기 분획을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 조악한 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10 중량%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 정제하여 생성물을 수득한다.

[3366] 실시예 791

[3367] N-(4-{4-아미노-7-[(티엔-2-일설포닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복

스아미드

[3368] N-(4-{4-[(1E)-(디메틸아미노)메틸렌]아미노}-7-[(티엔-2-일설포닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(N-[4-(7-아미노-4-[(1E)-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드를 2-티오펜설포닐 클로라이드와 일반적인 과정 G에 따라 반응시켜 제조)(0.021g, 0.033mmol)를 디옥산(1ml)에 용해시키고, 수성 염산(6 M, 1ml)을 가한다. 혼합물을 50℃에서 13시간 동안 교반하고, 주변 온도로 냉각시키고, 수성 탄산나트륨(1 M, 10ml)으로 급냉시킨다. 혼합물을 메탄올/디클로로메탄(1:9, 3×20ml)로 추출하고, 배합되는 유기 분획을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10 중량%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득한다: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.70 (br, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.35 (br, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); MS: (M-H)⁻ 588.

[3369] 일반적 과정 N

[3370] 유기 용매 예를 들면, 디클로로메탄 또는 피리딘(바람직하게 피리딘) 중 N-[4-(7-아미노-4-[(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(1.0당량)의 용액에 0℃에서 적합하게 포화된 이소시아네이트(0.5 내지 5.0 당량, 바람직하게 1.0당량)를 가한다. 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 주변 온도에서 2 내지 20시간(바람직하게 12시간) 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 유동상으로서 메탄올/디클로로메탄을 사용하는 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10 중량%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체를 수득하고, 이를 포름아미딘 가수분해를 위해 일반적인 과정 M에 적용한다.

[3371] 실시예 792

[3372] N-(4-{4-아미노-7-[(아닐리노카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3373] 피리딘(1.1ml) 중 N-[4-(7-아미노-4-[(1E)-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 (0.020g, 0.040mmol)의 용액에 0℃ 페닐 이소시아네이트(0.0043ml, 0.040mmol)를 가한다. 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 주변 온도에서 12시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 유동상으로서 메탄올/디클로로메탄을 사용하는 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10 중량%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체를 수득하고, 이를 포름아미딘 가수분해를 위해 일반적인 과정 M에 적용하여 표제 화합물(0.007g, 32 %)을 회백색 발포체로서 수득한다: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.10 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); MS: (MH)⁺ 563.

[3374] 일반적 과정 O

[3375] N-[4-(7-아미노-4-[(1E)-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(1.0당량) 유기 용매 (바람직하게 피리딘)에 용해시킨다. 메틸 클로로티올포르메이트(0.5 내지 3 당량, 바람직하게 1.1 당량)를 가하고, 용액을 주변 온도에서 0.5 내지 10시간(바람직하게 1.5시간)동안 교반하고, 이때 티오카바산 S-메틸 에스테르에 대해 7-아미노 그룹의 투명 변환이 일어난다. N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1 내지 10 당량, 바람직하게 5 당량)를 가하고, 용액을 25 내지 60℃(바람직하게 50℃)에서 1 내지 8시간(바람직하게 4시간) 동안 교반하고, 이때 4-(디메틸아미노메틸렌아미노) 그룹이 분리된다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 유기 염기(예를 들면, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 또는 N-메틸피페리딘, 바람직하게 N,N-디이소프로필에틸아민)(2 내지 10 당량, 바람직하게 6 당량) 및 적합한 아민(1 내지 10 당량, 바람직하게 7.0 당량)을 가한다. 혼합물을 25 내지 100℃(바람직하게 70

℃)에서 3 내지 20시간(바람직하게 12시간) 동안 교반하고, 주변 온도로 냉각시키고, 농축시킨다. 잔류물을 수성 염기 예를 들면, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 또는 탄산수소나트륨(바람직하게 탄산나트륨)로 회석시키고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 유기 분획을 배합하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10 중량%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 우레아 생성물을 수득한다.

- [3376] 실시예 793
- [3377] N-{4-[4-아미노-7-({[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]카보닐}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3378] N-[4-(7-아미노-4-{{(1E)-(디메틸아미노)메틸렌}아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.108g, 0.217mmol)를 피리딘(3ml)에 용해시킨다. 메틸 클로로티올포르메이트(0.020ml, 0.233mmol)를 가하고, 용액을 주변 온도에서 1.5시간동안 교반하고, 이때 LCMS 분석은 티오카바산 S-메틸 에스테르에 대해 7-아미노 그룹의 투명 변환됨을 나타낸다. N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.106g, 1.09mmol)를 가하고, 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, 이때 LCMS 분석은 4-(디메틸아미노)메틸렌아미노 그룹이 분리됨을 나타낸다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.264ml, 1.30mmol) 및 1-(2-하이드록시에틸)피페라진(0.057ml, 1.52mmol)을 가한다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 주변 온도로 냉각시키고, 농축시킨다. 잔류물을 수성 탄산나트륨(0.5 M, 10ml)으로 회석시키고, 혼합물을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출한다. 유기 분획을 배합하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10 중량%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 회백색 분말로서 수득한다: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.40 (br, 2H), 4.47 (br, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.45 (m, 6H); MS: (MH)⁺ 600.
- [3379] HPLC 조건:
- [3380] 용매 A= 50 mM 완충된 아세트산암모늄 내지 pH 4.5
- [3381] 용매 B = 아세토니트릴
- [3382] a) Thermoquest AQA single-quad MS, (Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3mm, 33 x 4.6mm; 3분에 걸쳐서 30-95% B, 이어서 등용매 95% B for 1.5분, 0.8ml/분)
- [3383] b) Thermoquest AQA single-quad MS, (Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3mm, 33 x 4.6mm; 6분에 걸쳐서 30 % 내지 95% B, 0.8ml/분)
- [3384] c) Thermoquest AQA single-quad MS, (Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3mm, 33 x 4.6mm; 5분에 걸쳐서 10-40% B, 이어서 40-80% B over 1분, 0.8ml/분)
- [3385] d) Delta Pak C18, 5μm, 300 Å, 15cm, 10분에 걸쳐서 50%-100% B, 1ml/분
- [3386] e) Delta Pak C18, 5μm, 300 Å, 15cm, 15분에 걸쳐서 5%-100% B, 1ml/분
- [3387] f) Delta Pak C18, 5μm, 300 Å, 15cm; 10분에 걸쳐서 5%-95% B, 이어서 등용매 3min, 1ml/분
- [3388] g) Delta Pak C18, 5μm, 300 Å, 15cm; 30분에 걸쳐서 50%-100% B, 1ml/분
- [3389] h) Finnigan Advantage LCQ-MS (Genesis C18 컬럼, 3 mm 입자 크기, 30 x 4.6 mm; 3분에 걸쳐서 30 %- 95 % B, 95 % B for 1.5분 이어서 95 % - 30 % B 0.5분에 걸쳐서, 1분에 걸쳐서 30 % B, 0.8ml/분)
- [3390] i) 25분에 걸쳐서 5% 내지 95% B, 1ml/분, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5μm, 250 X 4.6 컬럼
- [3391] j) 10분에 걸쳐서 5% 내지 95% B, 1ml/분, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5μm, 250 X 4.6 컬럼
- [3392] k) 5분에 걸쳐서 5% 내지 95% B, 1ml/분, 하이퍼실 HS 100 Å, C18, 5μm, 250 X 4.6 컬럼

[3393] 1) Thermoquest AQA single-quad MS, (Genesis C18 컬럼, 입자 크기 3mm, 33 x 4.6mm; 5분에 걸쳐 30 % 내지 95% B, 이어서 7분 동안 등용매 95% B, 0.8mL/분)

[3394] 실시예 794

[3395] 2-(부트-3-이닐옥시)테트라하이드로-2H-피란

[3396] 디클로로메탄(310mL) 중 부트-3-인-1-올(10.00g, 143mmol)의 용액을 디하이드로피란(18.10g, 215mmol) 및 피리딘 p-톨루엔 설퍼테이트(3.60g, 14.30mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반한다. 물을 가하고 층을 분배한다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시킨다. 조악한 물질을 1:1 에틸 아세테이트: 헵탄을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 21.57g(98%)의 표제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.65 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.10 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 4H).

[3397] 실시예 795

[3398] 4,4,5,5-테트라메틸-2-[(E)-4-(1-프로폭시-프로폭시)-부트-1-에닐]-[1,2,3]디옥사보롤란

[3399] 디클로로메탄(1mL) 중 2-(부트-3-이닐옥시)테트라하이드로-2H-피란(0.25g, 1.62mmol)의 용액을 피나콜보란(0.22g, 1.70mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨다. 용액을 고체 비스(사이클로펜타디에닐)지르코늄 클로라이드 수화물(0.02g, 0.08mmol)에 0°C에서 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 4일 동안 교반한다. 디에틸 에테르를 가하고 물로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시킨다. 조악한 물질을 헵탄 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 0.198g(43%) 표제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.67-6.59 (m, 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.25 (s, 12H).

[3400] 실시예 796

[3401] (3E)-4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]부트-3-에닐 4-메틸벤젠설포네이트

[3402] 디클로로메탄(10mL) 중 N-(4-4-아미노-7-[(1E)-4-하이드록시부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.20g, 0.40mmol)의 용액을 p-톨루엔 설퍼닐 클로라이드(0.100g, 0.521mmol), 트리에틸 아민(0.08g, 0.80mmol) 및 디메틸 아미노 피리딘(0.003g, 0.02mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 정밀검사는 사용되지 않는다. 화합물을 1:1 에틸 아세테이트: 헵탄에 이어서 100% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.075g(29%)의 표제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.70 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.60-6.50 (d, 2H), 6.15-6.10 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 2.39 (s, 3H); LCMS (조건 a) Rt 4.28분 (95%), M+ 653.4.

[3403] 실시예 797

[3404] 3-브로모-4-클로로푸로[3,2-c]피리딘

[3405] 사염화탄소(135mL) 중 4-클로로푸로[3,2-c]피리딘(10.60g, 69mmol)의 용액을 -15°C로 냉각시키고, 브롬화물(12.13g, 80mmol, 1.2 eq)을 15분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 메탄올(250mL)에 용해시킨다. 20% 수성 수산화나트륨(35mL) 용액을 가하고, 혼합물

을 1시간 동안 주변 온도에서 교반한다. 메탄올을 진공중에 제거하고, 잔류물을 물(100ml) 및 디클로로메탄(50 ml) 사이에 분배한다. 층을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄(50ml)으로 추출한다. 배합되는 유기층을 무수 황산마그네슘 상에 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물(15.45g, 96%)을 고체로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.87 (d, 1H); RP-HPLC (조건 f) R_t 11.46분; MS: MH^+ 232, 234.

[3406] 실시예 798

[3407] 3-브로모프로[3,2-c]피리딘-4-아민

[3408] 파르(Parr) 미니 반응기 내에서 3-브로모-4-클로로프로[3,2-c]피리딘(7.0g, 22mmol), 38 wt% 수성 수산화암모늄(75ml) 및 디옥산(75ml)의 혼합물을 150°C에서 2일 동안 교반한다. 용매를 진공중에 제거하고, 물(200ml)을 잔류물에 가한다. 혼합물의 pH를 2N NaOH(aq)를 사용하여 12로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출한다(5 x 100 ml). 배합되는 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물(4.6g, 71%)을 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.17-6.27 (bs, 2H); RP-HPLC (조건 d) R_t 8.02분; MS: MH^+ 213, 215.

[3409] 실시예 799

[3410] 3급 부틸 4-(4-아미노프로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐카바메이트

[3411] 1,2-디메톡시에탄(16ml) 및 물(8ml) 중 3-브로모프로[3,2-c]피리딘의 혼합물을 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카바메이트(0.872g, 2.5mmol), 탄산나트륨(0.749g, 7.1mmol) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.144g, 0.12mmol)으로 80°C에서 18시간 동안 처리한다. 유기 용매를 진공중에 제거하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다(3 x 10ml). 배합되는 유기상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거한다. 잔류물을 용출제로서 헵탄/에틸 아세테이트(4:1)에 이어서 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(0.734g, 85%)을 고체로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.55-5.62 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); RP-HPLC (조건 f) R_t 12.13분; MS: MH^+ 356.

[3412] 실시예 800

[3413] 3급 부틸 4-(4-아미노-7-요오도프로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐카바메이트

[3414] N-요오도석신이미드(0.333g, 1.48mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(10ml) 중 3급-부틸 4-(4-아미노프로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐카바메이트(0.439g, 1.24mmol)의 용액에 주변 온도에서 가한다. 반응 현탁액을 18시간 동안 교반하고, 이때 출발물질은 남아있지 않게 된다. 10 % 나트륨 티오설파이트(10ml)의 수용액을 현탁액에 가하고 30분 동안 교반한다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한다. 고체를 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(0.501g, 84 %)을 갈색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04, (dd, 1H), 5.73-5.80 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); RP-HPLC (조건 d) R_t 8.49분; MS: MH^+ 482.

[3415] 실시예 801

[3416] 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-요오도프로[3,2-c]피리딘-4-아민

[3417] 3급-부틸 4-(4-아미노-7-요오도프로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐카바메이트(3.98g, 8.28mmol)를 디클로로-

메탄(150mℓ) 중 20% 트리플루오로아세트산의 용액에 가한다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 용매를 진공 중에 제거한다. 잔류물에 물(15mℓ) 및 디클로로메탄(25mℓ)을 가한다. 혼합물의 pH를 1 N 수성 수산화 나트륨을 사용하여 12로 조정하고 층을 분리한다. 수성 층을 디클로로메탄(2x 10mℓ)으로 추출하고 배합되는 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물(2.534g, 80%)을 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.69-5.77 (bs, 2H), 4.96-5.05 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H); RP-HPLC (조건 f) R_t 11.22분; MS: MH^+ 382.

[3418] 실시예 802

[3419] N-[4-(4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3420] 피리딘(30mℓ) 중 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(2.53g, 6.65mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 1-메틸-1H-2-인돌카보닐 클로라이드(2.57g, 13.3mmol)를 가한다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 가열하여 주변 온도로 18시간에 걸쳐 상승시킨다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 물(50mℓ)에 용해시켜 pH를 12가 되도록 0.1 N 수성 수산화나트륨 사용하고, 이때 침전물이 형성된다. 현탁액을 디클로로메탄(4 x 25 mℓ)으로 추출하고, 배합되는 유기층 염수(25mℓ)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물(3.21g, 89%)을 황색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 5.75-5.83 (bs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); RP-HPLC (조건 d) R_t 8.73분; MS: MH^+ 539.

[3421] 실시예 803

[3422] N-[4-(4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복사미드

[3423] 피리딘(18mℓ) 중 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(1.50g, 3.94mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-카보닐 클로라이드(0.874g, 3.33mmol)를 가한다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 가열하여 주변 온도로 18시간에 걸쳐 상승시킨다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 물(50mℓ)에 용해시켜 pH를 12가 되도록 0.1 N 수성 수산화나트륨 사용하여 조절한다. 현탁액을 디클로로메탄(4 x 25mℓ)으로 추출하고, 배합되는 유기층 염수(25mℓ)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물(3.21g, 89%)을 황색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.18 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.77-5.89 (b, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.03 (s, 3H); RP-HPLC (조건 d) R_t 11.89분; MS: MH^+ 540.

[3424] 실시예 804

[3425] 2-[(E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[3426] 테트라하이드로푸란(75mℓ) 중 3,3-디에톡시-1-프로핀(18.5g, 0.144 mol), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(27.6g, 0.216 mol) 및 비스(사이클로펜타디에닐)지르코늄 클로라이드 하이드라이드(1.9g, 0.007 mol)의 혼합물을 50℃에서 2일 동안 가열한다. 트리에틸아민(2mℓ)을 가하고 용매를 진공 중에 제거한다. 잔류물을 90℃에서 100torr에서 증류시킨다. 잔류물을 용출제로서 89:10:1 디클로로메탄:에틸 아세테이트: 트리에틸아민을 사용하는 천연 알루미나 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물(15.9g, 53%)을 갈색 오일로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 6.48 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 1.22 (s, 12H), 1.17 (t, 6H).

- [3427] 실시예 805
- [3428] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3429] 1,2-디메톡시에탄(40ml) 및 물(20ml) 중 N-[4-(4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(3.16g, 5.86mmol)의 혼합물을 2-[(E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.87g, 7.03mmol), 탄산나트륨(1.55g, 14.66mmol) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.68g, 0.59mmol)과 80℃에서 18시간 동안 반응시킨다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(15ml) 및 물(30ml) 사이에 분배한다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 15ml)로 추출한다. 배합되는 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거한다. 잔류물을 용출제로서 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 디에틸 아세탈, 메틸 에틸 아세탈 및 알데히드의 혼합물을 수득한다. 이 혼합물을 아세톤(100ml) 및 물(10ml) 중 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.10g, 0.53mmol)과 주변 온도에서 18시간 동안 반응시킨다. 아세톤을 진공중에 제거하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 침전물을 2-프로판올(30ml)로 1시간 동안 연마한다. 고체를 여과하고, 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(1.690g, 62%)을 황색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9.64 (d, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.33-6.59 (b, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); RP-HPLC (조건 d) R_t 7.36분; MS: MH^+ 467.
- [3430] 실시예 806
- [3431] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드
- [3432] 1,2-디메톡시에탄(30ml) 및 물(15ml) 중 N-[4-(4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드(1.50g, 2.78mmol)의 혼합물을 2-[(E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.42g, 5.56mmol), 탄산나트륨(1.17g, 11.12mmol) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.19g, 0.17mmol)과 80℃에서 18시간 동안 반응시킨다. 추가의 2-[(E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.00g, 3.90mmol), 탄산나트륨(0.508g, 4.80mmol) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.19g, 0.17mmol)을 가하고, 혼합물을 추가의 24시간 동안 가열한다. 추가의 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.32g, 0.27mmol)을 가하고, 혼합물을 추가의 24시간 동안 가열하고 나면, 모든 출발 물질들이 소모된다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 물(30ml)로 3시간 동안 연마한다. 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 중에 건조시킨다. 조악한 생성물을 아세톤(60ml) 및 물(8ml) 속에서 현탁시키고, p-톨루엔설폰산 일수화물(0.10g, 0.52mmol)과 주변 온도에서 18시간 동안 반응시킨다. 아세톤 진공 중에 제거하고 침전물을 여과하고, 물로 세척한다. 침전물을 2-프로판올(30ml)로 1시간 동안 연마한다. 용매를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(20ml) 및 물(40ml) 사이에 분배한다. 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거하여 표제 화합물(0.48g, 31%)을 황색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.19 (s, 1H), 9.64 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 1.86 (s, 3H); RP-HPLC (조건 g) R_t 12.21분; MS: MH^+ 468.
- [3433] 실시예 807
- [3434] (2E)-3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴로니트릴
- [3435] N,N-디메틸포름아미드(6ml) 중 3-브로모-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-일아민(430 mg, 1.21mmol), 트리페닐포스핀(128 mg, 0.48mmol) 및 탄산나트륨(257 mg, 2.42mmol)의 용액에 아크릴로니트릴(0.32ml, 4.84mmol)에 이어서 팔라듐(II) 아세테이트(56 mg, 0.24mmol)를 가한다. 77℃에서 18시간 동안 질소 대기하에 가열한다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 유동상으로서 에틸 아세테이트를 플래시 크

로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 회백색 고체로서 다음의 스즈키 커플링 단계에 직접 사용되는 표제 화합물(300 mg, 88 %)을 수득한다. LCMS (조건 g); R_t 2.28; MS: MH^+ 280.

[3436] 표 1에 나타내는 실시예 808 내지 811은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 적합한 보론산 또는 비닐 보로네이트로부터 일반적인 과정 A를 사용하여 제조된다. Boc 보호된 아민이 사용되는 경우 Boc 그룹을 2시간 주변 온도에서 6N HCl/아세톤으로 처리하여 제거한다.

[3437]

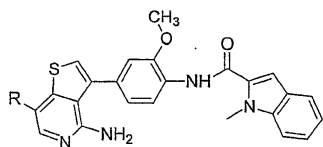


표 1

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	808	6.22 (b)	548
	809	4.92 (b)	520
	810	3.02 (b)	549
	811	2.71 (a)	510

[3438]

[3439] 실시예 812

[3440] N-{4-[4-아미노-7-(3-포르밀-2-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3441] 표제 화합물은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(0.120g, 0.217mmol), 3-포르밀-2-푸릴보론산(0.247mmol) 및 일반적인 과정 A에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.48 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); MS: (M-H)⁻ 521.

[3442] 실시예 813

[3443] N-{4-[4-아미노-7-(4-포르밀페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3444] 표제 화합물은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드(0.120g, 0.217mmol), 4-포르밀페닐보론산(0.247mmol) 및 일반적인 과정 A에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.12 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12

(d, 1H), 5.72 (br, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); MS: (M-H)⁻ 531.

[3445] 실시예 814

[3446] N-{4-[4-아미노-7-(5-포르밀-2-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드

[3447] 표제 화합물은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드(0.120g, 0.217mmol), 5-포르밀-2-푸릴보론산(0.247mmol) 및 일반적인 과정 A에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

[3448] 실시예 815

[3449] N-{4-[4-아미노-7-(5-{[[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]메틸}-2-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드

[3450] 표제 화합물은 N-4-[4-아미노-7-(5-포르밀-2-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드, N,N,N'-트리메틸프로판-1,3-디아민 및 일반적인 과정 B에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.63 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.96 (m, 2H); MS: (M-H)⁻ 621.

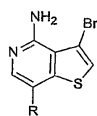
[3451] 실시예 816

[3452] N-(4-{4-아미노-7-[4-(하이드록시메틸)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드

[3453] N-{4-[4-아미노-7-(4-포르밀페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드(실시예 2, 0.030g, 0.056mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(0.5mℓ)에 용해시킨다. 나트륨 보로하이드라이드(0.006g, 0.167mmol) 및 메탄올(0.5mℓ)을 가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 수성 탄산나트륨(1 M, 10mℓ)으로 희석시키고, 생성물을 메탄올/디클로로메탄(1:33, 3×20mℓ)으로 추출한다. 유기 분획을 수집하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 유동상으로서 에틸 아세테이트-헥산(3:1)을 사용하는 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물(0.011g, 0.020mmol)을 백색 고체로서 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.53 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.61 (br, 2H), 5.31 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); MS: (M-H)⁻ 533.

[3454] 표 2에 나타난 실시예 817 내지 823은 3-브로모-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-아민, 적합한 보론산 및 일반적인 과정 A에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

[3455]



[3456]

표 2

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	817	11.50 (f)	295, 297
	818	9.77 (f)	306, 308
	819	9.84 (f)	306, 308
	820	12.09 (f)	311, 313
	821	7.48 (d)	311, 313
	822	6.60 (d)	336, 338
	823	7.65 (d)	394, 396

[3457]

[3458]

표 3에 나타난 실시예 824 내지 833은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 적합한 보론산 및 일반적인 과정 A에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. 실시예 831, 832 및 833은 이후 기술되는 바와 같이 추가의 조작이 필요하다.

[3459]

실시예 831

[3460]

N-{4-[4-아미노-7-(1H-피롤-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3461]

표제 화합물은 3급-부틸 2-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-1H-피롤-1-카복실레이트 및 일반적인 과정 H에 기술된 과정을 사용하여 제조되어 표제 화합물(4.4 mg, 4%)을 백색 고체로서 수득한다.

[3462]

실시예 832

[3463]

N-{4-[4-아미노-7-(1H-피롤-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3464]

표제 화합물은 N-4-[4-아미노-7-(5-포르밀-2-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 디에틸아민 및 일반적인 과정 B에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

[3465]

실시예 833

[3466]

N-(4-{4-아미노-7-[5-(하이드록시메틸)-2-푸릴]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3467]

N,N-디메틸포름아미드(4ml) 및 메탄올(4ml) 중 N-4-[4-아미노-7-(5-포르밀-2-푸릴)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.060g, 0.12mmol) 및 나트륨 보로하이드라이드(0.013g, 0.344mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 진공중에 제거하고 잔류물을 디클로로메탄(10ml) 및 0.1 N 염산(10ml) 사이에 분배한다. 층을 분리하고 수성 층을 디클로로메탄(3 x 10ml)으로 추출한다. 배합되는 유기층을 무수 황산마그네슘 상에 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거한다. 잔류물을 예비 RP-

HPLC(Rainin C18, 8 mm, 300 Å 25cm; 40% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분 동안, 이어
서 40-100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 30분 동안, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진
공중에 제거하고 수성 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물(2.1 mg, 0.004mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

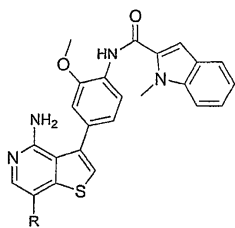


표 3

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	824	3.95 (a)	506
	825	8.75 (d)	495
	826	8.50 (d)	506
	827	9.61 (d)	511
	828	9.30 (d)	536
	829	11.82 (d)	511
	830	10.15 (d)	523
	831	8.23 (d)	494
	832	5.07 (a)	580
	833	7.93 (a)	525

실시예 834

N-{4-[4-아미노-7-(2-포르밀티엔-3-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-카르보알데히드를 함께 일반적인 과정 A에 따라 반응시켜 표제 화합물을 제공한다. LCMS (조건 a): MH^+ = 539.0, RT = 4.10분; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ

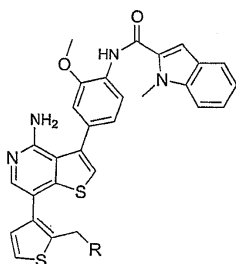
9.77 (s, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.63 (m, 6 H), 7.36 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 5.85 (br, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H).

[3473] 실시예 835

[3474] N-(4-(4-아미노-7-[2-(하이드록시메틸)티엔-3-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3475] 나트륨 보로하이드라이드(9.4 mg, 0.223mmol)를 N, N-디메틸포름아미드(5mℓ) 중 N-4-[4-아미노-7-(2-포르밀티엔-3-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(40.0 mg, 0.0743mmol)의 혼합물에 질소 기체 대기하에서 가한다. 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하고, 메틸렌클로라이드로 희석시키고, 물(10mℓ) 및 염수(10mℓ)로 세척한다. 유기물을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거한다. 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 분말로서 수득한다(12.0 mg, 0.0222mmol). LCMS (조건 a): (MH⁺) = 541.0, RT = 3.70분; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1 H), 7.99 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.70 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J= 5.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, J= 8.6 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.35-7.32 (m, 2 H), 7.24 (d, J= 5.1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J= 1.56 Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=8.2, 1.56 Hz, 1 H), 5.58 (br, 2 H), 4.57 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H).

[3476] 표 4에 나타낸 실시예 836 내지 838은 N-4-[4-아미노-7-(2-포르밀티엔-3-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 적합한 아민 및 일반적인 과정 B에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.



[3477]

표 4

[3478]

R	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
모르폴리노	836	4.32 a	610
디에틸아민	837	5.19 a	596
N,N,N'-트리메틸프로판-1,3-디아민	838	3.79 a	639

[3479] 실시예 839

[3480] N-(4-(4-아미노-7-[5-(모르폴린-4-일메틸)티엔-2-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3481] N-4-[4-아미노-7-(5-포르밀티엔-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 (80.0 mg, 0.149mmol) 및 모르폴린(51.7 μL, 0.595mmol)을 일반적인 과정 B에 따라 제조한 후, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 분말로서 수득한다(1.3 mg, 0.0021mmol): MH⁺ = 608.0, RT = 4.35분; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.50 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.00 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.59 (dd, J= 8.5, 0.70 Hz, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.22 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, J= 7.8 Hz, 2 H), 7.08-7.12 (m, 1 H), 7.05 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 5.69 (br,

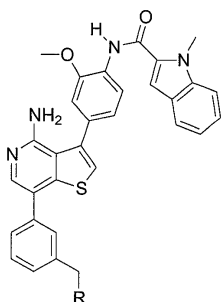
2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.72 (s, 2 H), 3.61 (t, J= 4.5 Hz, 4H), 2.46 (m, 4 H).

[3482] 실시예 839

[3483] N-(4-4-아미노-7-[4-메틸-5-(모르폴린-4-일메틸)티엔-2-일]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3484] N-4-[4-아미노-7-(5-포르밀-4-메틸티엔-2-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(70.0 mg, 0.127mmol) 및 모르폴린(44.2 μ L, 0.507mmol)을 일반적인 과정 B에 따라 제조한 후, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 분말로써 수득한다(3.2 mg, 0.0051mmol): LCMS (조건 a): MH^+ = 622, RT = 4.73분; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (dd, J= 8.4, 0.80 Hz, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.22 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.09 (dd, J= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.69 (br, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 3.60 (t, J= 4.6 Hz, 4H), 2.46 (m, 4 H), 2.22 (s, 3H).

[3485] 표 5에 나타난 실시예 840 내지 847은 N-4-[4-아미노-7-(3-포르밀페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 적합한 아민 및 일반적인 과정 B에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.



[3486]

표 5

R	실시예	RT (min.)	m/z (MH ⁺)
4-피페리디노피페리딘	840	4.45 ¹	685
1-(2-디메틸아미노에틸)피페리딘	841	3.90 ^a	674
(3S)-(-)-3-(디메틸아미노)피롤리딘	842	5.22 ¹	631
3-디에틸아미노프로필아민	843	4.87 ¹	647
N-(3'-아미노프로필)2-피롤리딘	844	2.97 ¹	659
N,N,N'-트리메틸-1,3-프로판디아민	845	4.85 ¹	633
N',N'-디에틸-헵탄-1,4-디아민	846	4.32 ^a	675
N',N'-디에틸-부탄-1,4-디아민	847	3.63 ^a	661

[3487]

[3488] 표 6에 나타난 실시예 848 내지 851은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메

틸-1H-인돌-2-카복사아미드, 적합한 보론산 및 일반적인 과정 A에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

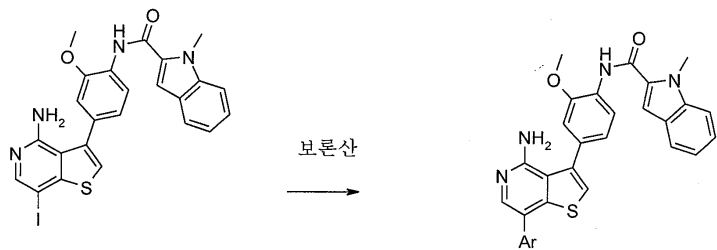


표 6

보론산	실시예	RT (min.)	m/z (MH-)
(3-아미노메틸페닐) 보론산, HCl	848	10.9 (j)	532.3
2-(N,N-디메틸아미노메틸) 페닐보론산	849	12.0 (j)	560.3
3-(2-카복시비닐) 벤젠보론산	850	22.6 (i)	573.1
3-(메틸설포닐아미노) 페닐보론산	851	23.1 (i)	596.3

표 7에 나타난 실시예 855 내지 863은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산, 적합한 아민 및 일반적인 과정 D에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

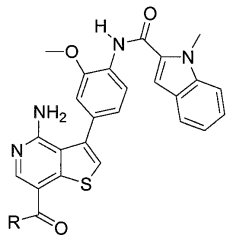


표 7

R	실시예	LCMS RT (m/z)
(+/-)-3-아미노-1-N-Boc 피페리딘	855	3.97 min (655.3)
3-아미노메틸-1-N-Boc 피페리딘	856	4.03 min (669.3)
N,N,2,2-테트라메틸-1,3- -프로판디아민	857	3.32 min (585.1)
3-급 부틸-N-(3-아미노프로 필)카바메이트	858	3.68 min (629.1)
3-급 부틸 N-(2-아미노에틸) 카바메이트	859	3.53 min (615.1)
N-(3-아미노프로필)-N- 메틸 카바산 3-급 부틸 에스 테르	860	3.90 min (643.1)
N-(2-아미노에틸)-N- 메틸 카바산 3-급 부틸 에스 테르	861	3.77 min (629.1)
R-3-아미노-1-N-Boc 피페리딘	862	3.75 min (655.1)
S-3-아미노-1-N-Boc 피페리딘	863	3.76 min (655.1)

[3493]

[3494]

표 8에서 실시예 864 내지 871은 표 7로부터의 화합물 및 일반적인 과정 H에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

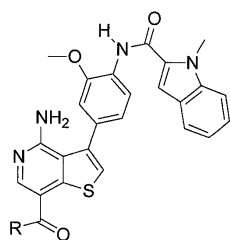
표 8

생성물	실시예	LCMS RT (m/z)
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-피페리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	864	2.83 min (555.2)
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-(피페리딘-3-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	865	2.95 min (569.2)
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-[3-(메틸아미노)프로필]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	866	2.88 min (543.1)
4-아미노-N-(3-아미노프로필)-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	867	2.8 min (529.1)
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-[2-(메틸아미노)에틸]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	868	2.96 min (529.1)
4-아미노-N-(2-아미노에틸)-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	869	2.75 min (515.1)
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	870	2.57 min (555.1)
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[[1-(메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-[(3S)-피페리딘-3-일]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드	871	2.68 min (555.1)

[3495]

[3496]

표 9에 나타난 실시예 872 내지 887은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 적합한 아민 및 일반적인 과정 J에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.



[3497]

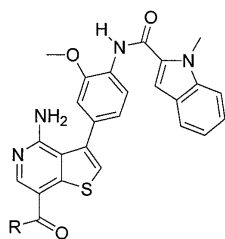
표 9

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
3-아미노피리딘	872	3.42 (a)	549.2
4-아미노피리딘	873	3.45 (a)	549.2
티아졸-2-일아민	874	3.75 (a)	555.2
5-메틸-이소옥사졸-3-일아민	875	3.72 (a)	553.3
3-아미노-1H-피라졸-4-카보니트릴	876	3.02 (a)	563.1
(2-아미노-티아졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르	877	3.93 (a)	641.0
2-아미노-4-메틸-티아졸-5-카복실산 디메틸아미드	878	3.33 (a)	640.0
2-에틸-2H-피라졸-3-일아민	879	3.32 (a)	566.1
이소옥사졸-3-일아민	880	3.58 (a)	539.1
피리딘-2,6-디아민	881	3.07 (a)	592.1
6-아미노-니코틴아미드	882	3.60 (a)	564.1
피리미딘-4-일아민	883	3.55 (a)	550.2
피라진-2-일아민	884	3.53 (a)	550.2
1-메틸-1H-피라졸-3-일아민	885	3.35 (a)	552.1
4-피페리딘-1-일메틸-티아졸-2-일아민	886	4.03 (a)	652.0
2-아미노피리딘	887	3.90 (a)	549.3

[3498]

[3499]

표 10에 나타난 실시예 888 내지 891은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산, 적합한 아민 및 일반적인 과정 D에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.



[3500]

표 10

R	실시예	HPLC RT min.	m/z (M+H) ⁺
(S)-5-아미노-피페리딘-2-온	888	2.65 (a)	569.1
(S)-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥트-3-일)아민	889	2.98 (a)	581.0
(R)-(1-아자비사이클로[2.2.2]옥트-3-일)아민	890	2.98 (a)	581.0
1-에틸피페리딘-3-일아민	891	2.98 (a)	583.1

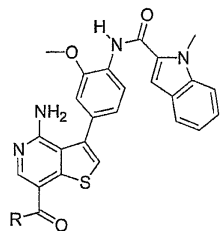
[3501]

[3502]

표 11에 나타낸 실시예 895 내지 902, 904 및 905는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산, 적합한 아민 및 일반적인 과정 D에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

[3503]

표 11에 나타낸 실시예 892 내지 894 및 903은 N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 적합한 아민 및 일반적인 과정 J에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

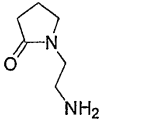
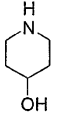
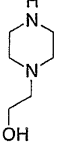
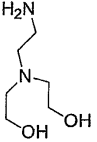
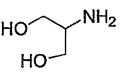
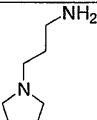

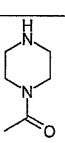
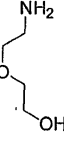


[3504]

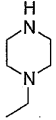

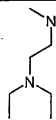
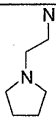
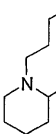
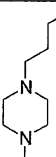
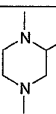

표 11

R	실시예	RT (min.)	m/z (MH ⁺)
	892	2.62	585.5
	893	2.68	530.4
	894	2.42	583.4
	895	3.05	577.4
	896	3.15	583.4
	897	3.10	571.3

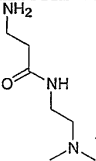
[3505]

	898	2.95	597.3
	899	2.73	556.2
	890	2.47	585.4
	891	2.62	603.4
	892	2.52	546.2
	893	3.03	583.3
	894	3.27	512.3
	895	2.77	583.3
	896	2.73	560.2

[3506]

	897	3.13	569.4
	898	3.00	543.3
	899	3.15	585.3
	900	3.11	569.3
	901	3.55	611.1
	902	3.25	612.1
	903	2.82	598
	904	2.10	544

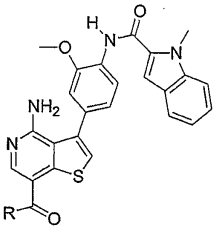
[3507]

	905	2.77	614
---	-----	------	-----

[3508]

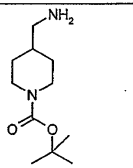
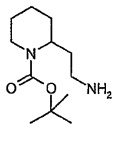
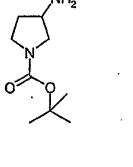
[3509]

표 12에 나타낸 실시예 906 내지 912는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산, 적합한 아민 및 일반적인 과정 D에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.

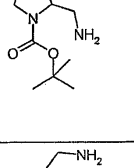
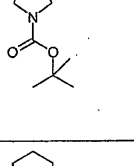
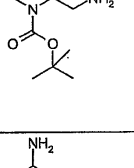
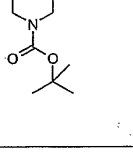


[3510]

표 12

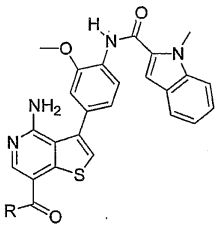
R	실시예	RT (min.)	m/z (MH+)
	906	4.05	669.1
	907	4.43	683.2
	908	3.85	641.0

[3511]

	909	4.17	655.1
	910	3.90	655.0
	911	3.89	669.2
	912	3.77	655.0

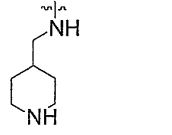
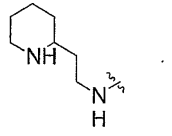
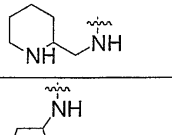
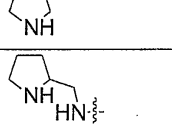
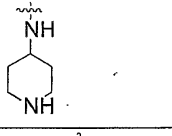
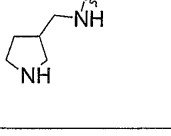
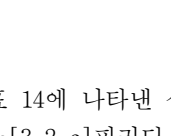
[3512]

[3513] 표 13에 나타낸 실시예 913 내지 919는 표 12로부터의 화합물을 일반적인 과정 H에 따라 처리함으로써 제조된다: LCMS: 조건 a.



[3514]

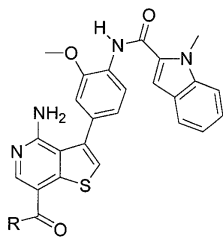
표 13

R	실시예	RT (min)	m/z (MH ⁺)
	913	2.92	569.1
	914	3.22	583.1
	915	3.30	569.1
	916	3.02	541.0
	917	3.22	555.0
	918	2.73	555.0
	919	2.97	555.0

[3515]

[3516]

표 14에 나타난 실시예 920 내지 941은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산, 적합한 아민 및 일반적인 과정 D에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.



[3517]

표 14

R	실시예	RT (min.)	m/z (MH ⁺)
2-에틸설파닐 에틸아민	920	3.73 ^a	560
3-(4H-이미다졸-1-일) 프로필아민	921	3.00 ^a	580
4-아미노 부탄-1-올	922	2.90 ^a	544
피리딘-2-일 메틸아민	923	3.28 ^a	563
아미노아세트산 메틸 에스테르	924	3.25 ^a	544
2-티오펜-2-일 에틸아민	925	3.87 ^a	582

[3518]

(테트라하이드로푸 란-2-일)메틸아민	926	3.37 ^a	556
2-에톡시에틸아민	927	3.38 ^a	544
푸란-2-일 메틸아민	928	3.58 ^a	552
1-(2-아미노에틸) 이미다졸리딘-2-온	929	2.77 ^a	584
2-피리딘-2-일 에틸아민	930	3.28 ^a	577
1-아미노부탄-2-올	931	3.12 ^a	544
1-(3-아미노프로필) 피롤리딘-2-온	932	2.98 ^a	597
2-(1H-이미다졸-4-일) 에틸아민	933	2.75 ^a	566

[3519]

2-피리딘-4-일메틸아민	934	3.12 ^a	577
피리딘-3-일메틸아민	935	3.10 ^a	563
2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸아민	936	3.68 ^a	579
(테트라하이드로피란-4-일)메틸아민	937	3.25 ^a	556
(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)메틸아민	938	3.45 ^a	586
피리딘-4-일메틸아민	939	3.08 ^a	563
2-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일)메틸아민	940	2.88 ^a	580
1-아미노-프로판-2-올	941	2.88 ^a	530

[3520]

[3521] 실시예 942

[3522] ({[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]카보닐}아미노)아세트산

[3523] 1,4 디옥산(10ml) 중 메틸({[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]카보닐}아미노)아세트레이트(0.130g, 0.239mmol)의 혼합물에 물(0.260ml, 0.521mmol) 중 2M 수산화나트륨을 가한다. 생성되는 용액을 50℃에서 3시간 동안 가열한다. 1M 염산을 혼합물의 pH가 4에 이를 때까지 가하고, 용매를 감압하에 제거한다. 생성되는 배색 고체를 물(2ml)로 세척하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(64 mg, 0.121mmol)을 수득한다: LCMS (조건 b): MH^+ = 530 RT = 2.03분; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.65 (1 H), 9.50 (1 H), 8.95 (1 H), 8.60 (1 H), 8.02 (1 H), 7.71 (2 H), 7.58 (1 H), 7.35 (2 H), 7.21 (1 H), 7.15 (1 H), 7.09 (1 H), 6.29 (2 H), 4.04 (3 H), 3.97 (2 H), 3.92 (3 H).

[3524] 실시예 943

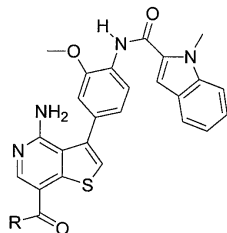
[3525] 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

[3526] N2-[4-(4-아미노-7-시아노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-2-인돌카복사미드(A-

825289.0, 50 mg, 0.11mmol), 탄산칼륨(61 mg, 0.44mmol) 및 과산화수소(0.150ml, 30% 수성)를 디메틸설폭사이드(1ml) 중에서 25분 동안 150℃에서 마이크로웨이브에서 가열한다. 혼합물을 증발시키고, 디메틸포름아미드로 희석시키고, 여과하고, 여액 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(2 mg, 4% 수율)을 수득한다: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, H), 7.06-7.35 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); RP-HPLC (조건 i) R_t 11.7분 MS: 470.0 MH^- .

[3527]

표 15에 나타난 실시예 943 내지 951은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산, 적합한 아민 및 일반적인 과정 D에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.



[3528]

표 15

R	실시예	RT (min.)	m/z (MH-)
2-아미노-에탄올	943	11.0 (j)	516.1 (+)
N-아세틸푸트레신 하이드로클로라이드	944	2.6 (a)	583.3
2-티오펜 메틸아민	945	3.7 (a)	566.3
2-[1,2,4]트리아졸-1-일 에틸암모늄; 브로마이드	946	2.8 (a)	565.3
글리신아미드 하이드로클로라이드	947	2.6 (a)	527.0
3-아미노-1-프로판올	948	2.8 (a)	583.0
2-아미노에틸 이소프로필 에테르	949	13.7 (j)	558.0 (+)
3-아미노-2,2-디메틸-1-프 로판올	950	13.1 (j)	558.0 (+)
3-(2-아미노에틸)-2,4-티아 졸리딘디온 하이드로클로 라이드	951	3.25 (a)	615.0 (+)

[3529]

[3530]

실시예 952

[3531]

4-아미노-N-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드

[3532]

4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복실산(1.0g, 2.1mmol) 및 2,2-디메톡시-1-에탄아민(252 μL , 2.3mmol)을 일반적인 과정 D에 따라 반응시킨다. MP-카르보네이트 수지(5g)를 가하고, 혼합물을 2시간 동안 진탕시킨다. 수지를 혼합물로부터 여과하고, 여액을 진공 중에 농축시켜 1.5g의 조약한 물질을 수득한다. 이소프로필 알콜(35ml)을 가하고, 조약한 생성물을 연마하고, 여과하여

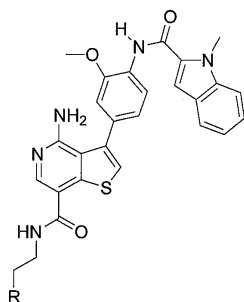
표제 화합물(830 mg, 71% 수율)을 수득한다: ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.48 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 3H), 4.54 (t, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.51 (t, 2H); RP-HPLC (조건 j) R_t 12.2분 MS: 560.0 MH^+ .

[3533] 실시예 953

[3534] 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-(2-옥소에틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드

[3535] 4-아미노-N-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드(100 mg, 0.18mmol), 트리플루오로아세트산(2ml) 및 물(4ml)을 주변 온도에서 2시간 동안 배합한다. 혼합물을 포화 탄산수소나트륨(50ml)의 용액으로 희석시키고, 여과하여 표제 화합물(65 mg, 70 % 수율)을 수득한다: ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.59 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.13 (m, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); RP-HPLC (5% 내지 95% 아세토니트릴 over 5분, 1ml/분, 254 nm, betasil HS 100 Å, C18, 5 μm , 50 X 2.1 컬럼) R_t 3.54분 MS: 531.0 MH^+ .

[3536] 표 16에 나타난 실시예 954 내지 968은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-(2-옥소에틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드, 적합한 아민 및 일반적인 과정 B에 기술된 과정을 사용하여 제조된다.



[3537]

표 16

R	실시예	RT (min.)	m/z (MH ⁻)
3-피롤리딘올	954	2.7 (a)	583.9
3-아미노-1-프로판올	955	9.8 (j)	573.1 (+)
2-(에틸아미노) 에탄올	956	10.4 (j)	587.1 (+)
아세트딘 하이드로클로라이드	957	2.9 (a)	553.1
2-메톡시 에틸아민	958	10.4 (j)	573.0 (+)
에탄올아민	959	2.5 (a)	559.0 (+)
D-프로판올	960	3.4 (k)	599.1 (+)
2-메틸 피롤리딘	961	2.9 (a)	583.1 (+)
사이클로프로필아민	962	17.9 (j)	543.0 (+)
N,N-디메틸 에틸렌디아민	963	17.1 (j)	586.0 (+)
(3R)-(+)-3-(디메틸아미노) 피롤리 딘	964	17.4 (i)	612.1 (+)
피롤리딘-3-일아민	965	16.5 (i)	684.1 (+)
(S)-(+)-2-(메톡시메틸) 피롤리딘	966	3.2 (a)	613.1 (+)

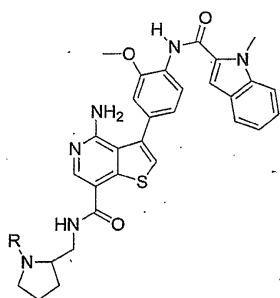
[3538]

1-아미노-2-프로판올	967	9.9 (j)	573.1 (+)
사이클로프로필아민	968	2.9 (a)	555.0 (+)

[3539]

[3540]

표 17에 나타난 실시예 969 내지 981은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드 및 적합한 알데히드, 알킬 할로젠화물 또는 아실 염화물을 사용하여 각각 일반적인 과정 C, E 또는 F에 따라 제조된다.

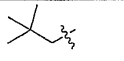
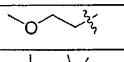
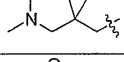
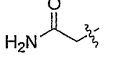
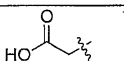
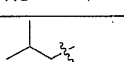
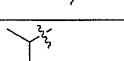
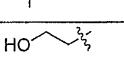
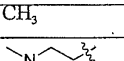
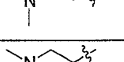
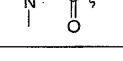


[3541]

표 17

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	969	2.72 (a)	583
	970	2.52 (a)	629

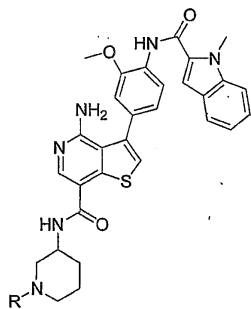
[3542]

	971	3.92 (a)	625
	972	3.12(a)	613
	973	3.57 (a)	668
	974	2.88 (a)	612
	975	2.3 (a)	613
	976	3.63 (a)	611
	977	3.34(a)	597
	978	2.65(a)	599
	979	2.96 (a)	569
	980	3.38 (a)	626
	981	2.75 (a)	640

[3543]

[3544]

실시예 18에 나타난 실시예 983 내지 987은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-피페리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드 및 적합한 알킬 할로겐화물을 사용하여 일반적인 과정 E에 따라 제조된다.



[3545]

표 18

[3546]

알킬 할라이드	실시예	HPLC RT분	m/z (M+H) ⁺
1-브로모-2-메톡시에탄	983	3.12 (a)	613.0
2-브로모-아세트아미드	984	2.85 (a)	612.0
3-브로모-프로피온아미드	985	2.22 (a)	626.0
2-클로로-에틸아민 하이드로클로라이드 염	986	2.42 (a)	598.0
2-브로모에탄올	987	2.72 (a)	599.1

[3547]

표 19에 나타난 실시예 988 내지 992는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)-N-피페리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드 및 적합한 알데히드 또는 케톤을 사용하여 일반적인 과정 C에 따라 제조된다.

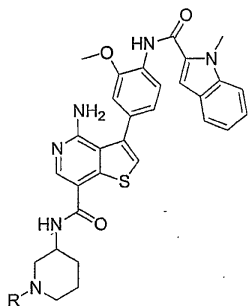


표 19

알데히드 또는 케톤	실시예	HPLC RT분	m/z (M+H) ⁺
2-메틸-프로피온알데히드	988	3.73 (a)	611.0
2,2-디메틸-프로피온알데히드	989	4.93 (a)	625.1
3-디메틸아미노-2,2-디메틸프로피온알데히드	990	3.45 (a)	668.1
아세톤	991	3.05 (a)	597.0
포름알데히드	992	3.02 (a)	569.1

표 20에 나타난 실시예 993 내지 996은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-피페리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드 및 적합한 아실화제를 사용하여 일반적인 과정 F 또는 G에 따라 제조된다.

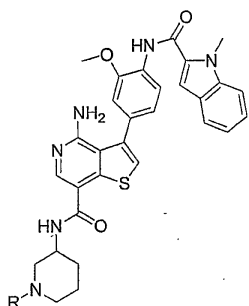


표 20

아실화제	실시예	HPLC RT분	m/z (M+H) ⁺
아세트산 무수물	993	2.70 (a)	597.0
디메틸설파모일 클로라이드	994	3.48 (a)	662.0
디메틸아미노아세틸 클로라이드 하이드로클로라이드 염	995	2.70 (a)	640.1
메탄설포닐 클로라이드	996	3.22 (a)	633.0

실시예 997

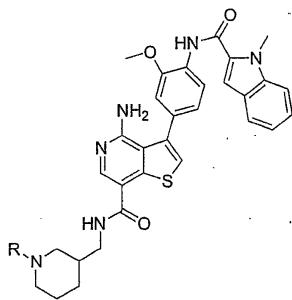
4-아미노-N-{1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]피페리딘-3-일}-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-피페리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드(150 mg, 0.270mmol) 및 N,N-디메틸아크릴아미드(28 mg, 0.283mmol, 2시간 간격으로 3 분획)의 혼합물을 일반적인 과정 K에 따라 반응시킨다. 잔류물을 유동상으로서 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(28내지30% 용액)(80:20:0.05) 혼합물을 사용하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표

제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.76 (m,1H), 2.81 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (m 1H), 4.04 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LCMS (조건 a): $\text{MH}^+ = 654.1$, $R_t = 2.55$ 분

[3556]

표 21에 나타낸 실시예 998 내지 1012는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐)아미노)페닐)-N-(피페리딘-3-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드 및 적합한 알데히드, 케톤, 카복실산, 알킬 할로젠 화물, 아실 염화물, 또는 설폰일 클로라이드를 사용하여 일반적인 과정 C, D, E, F 및 G에 따라 제조된다.



[3557]

표 21

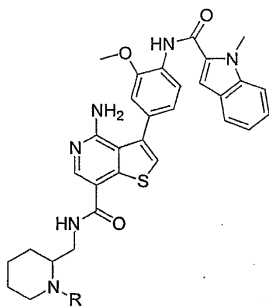
R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	998	11.02 (g)	625
	999	9.25 (g)	626
	1000	9.58 (d)	682
	1001	6.55 (g)	627
에틸	1002	7.96 (d)	597
	1003	5.02 (d)	643
	1004	8.56 (d)	639
	1005	7.12 (d)	611
	1006	8.36 (d)	647
메틸	1007	6.24 (d)	583
	1008	5.45 (d)	649
	1009	9.56 (d)	676
이소프로필	1010	7.04 (d)	611

[3558]

	1011	7.84 (g)	654
	1012	6.87 (g)	613

[3559]

[3560] 표 22에 나타낸 실시예 1013 내지 1015는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐}아미노}페닐)-N-(피페리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드 및 적합한 알데히드를 사용하여 일반적인 과정 C에 따라 제조된다. LCMS: 조건 a



[3561]

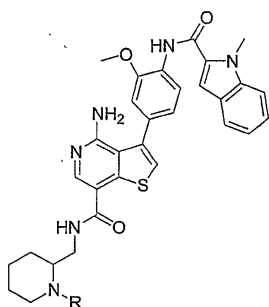
표 22

[3562]

알데히드	실시예	RT (min)	m/z (MH ⁺)
아세트알데히드	1013	2.90	597.2
이소부티르알데히드	1014	3.70	625.0
포름알데히드	1015	3.07	583.0

[3563]

표 23에 나타낸 실시예 1016 내지 1018은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐}아미노}페닐)-N-(피페리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드 및 적합한 알킬 할로젠화물을 사용하여 일반적인 과정 E에 따라 제조된다.



[3564]

표 23

[3565]

알킬 할라이드	실시예	RT (min)	m/z (MH ⁺)
2-브로모아세트아미드	1016	3.08	626.1
2-브로모에탄올	1017	2.80	613.0
3-브로모프로피온아미드	1018	2.85	640.0

[3566] 실시예 1019

[3567] N-[(1-아세틸피페리딘-2-일)메틸]-4-아미노-3-(3-메톡시-4-{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐}아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

[3568] 4-아미노-3-(3-메톡시-4-{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐}아미노}페닐)-N-(피페리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드(0.090g, 0.16mmol) 및 아세트산(0.012g, 0.17mmol)을 일반적인 과정 D에 따라 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

[3569] 표 24에 나타낸 실시예 1020 및 1021은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐}아미노}페닐)-

N-(피페리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드 및 적합한 설폰일 클로라이드를 사용하여 일반적인 과정 G에 따라 제조된다. LCMS: 조건 a

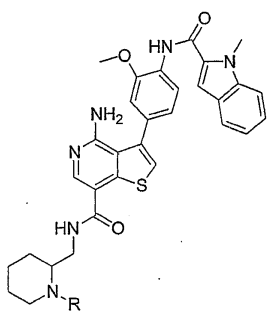


표 24

설폰일 클로라이드	실시예	RT (min)	m/z (MH ⁺)
메탄설폰일 클로라이드	1020	3.40	646.9
디메틸설파모일 클로라이드	1021	3.68	675.9

실시예 1022

4-아미노-N-[3-(디메틸아미노)-2-옥소-1-피페리딘-2-일프로필]-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)-N-(피페리딘-2-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드(0.056g, 0.098mmol) 및 디메틸아미노 아세트알 클로라이드 하이드로클로라이드(0.019g, 0.12mmol)를 일반적인 과정 F에 따라 반응시킨다.

표 25에 나타난 실시예 1023-1029는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)-N-피롤리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드 및 적합한 알데히드 또는 케톤을 사용하여 일반적인 과정 C에 따라 제조된다.

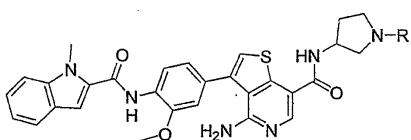


표 25

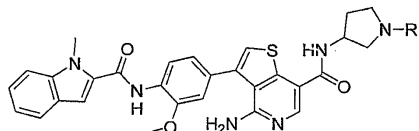
알데히드 또는 케톤	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
2-메틸-프로피온알데히드	1023	3.25 a	597
1H-이미다졸-4-카브알데히드	1024	2.57 a	621
3-디메틸아미노-2,2-디메틸프로피온알데히드	1025	2.82 a	569
옥소-아세트산	1026	2.25 a	599
2,2-디메틸-프로피온알데히드	1027	3.78 a	611
포름알데히드	1028	3.03 a	555
프로판-2-온	1029	2.87 a	583

실시예 1030

N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사미드

[3580] 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-피롤리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드(100 mg, 0.185mmol) 및 아세트산(9.6ml, 0.168mmol)을 일반적인 과정 D에 따라 반응시킨다. MP-카르보네이트(184 mg, 0.504mmol)를 가하고, 혼합물을 20시간 동안 진탕시킨다. 혼합물을 여과하고, 용매를 진공중에 제거한다. 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 희백색 분말로서 수득한다 (3.2 mg, 0.0051mmol); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.50 (1 H), 8.62 (1 H), 8.54 (1 H), 8.00 (1 H), 7.71 (1 H), 7.59 (2 H), 7.35 (2 H), 7.19 (1 H), 7.15 (1 H), 7.06 (1H), 6.04 (2 H), 4.46 - 4.56 (1 H), 4.04 (3 H), 3.91 (3 H), 3.80 (1 H), 3.61 (1 H), 3.50 (1 H), 3.39 (1 H), 2.00 - 2.22 (2 H), 1.96 (3 H).

[3581] 표 26에 나타난 실시예 1031 내지 1035는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-피롤리딘-3-일티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드 및 적합한 클로라이드 또는 브로마이드를 사용하여 일반적인 과정 E에 따라 제조된다.

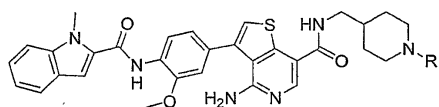


[3582]

표 26

브로마이드 또는 클로라이드	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
2-브로모아세트아미드	1031	2.65 a	598
1-브로모-2-메톡시에탄	1032	2.93 a	599
디메틸설파모일클로라이드	1033	3.37 a	648
2-브로모에탄올	1034	2.75 a	585
3-브로모프로피온아미드	1035	2.07 a	612

[3584] 표 27에 나타난 실시예 1036 및 1037은 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드 및 적합한 알데히드를 사용하여 일반적인 과정 C에 따라 제조된다.

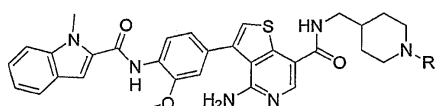


[3585]

표 27

알데히드	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
아세트알데히드	1036	18.2 (i)	597.0
이소부티르알데히드	1037	19.7 (i)	625.1

[3587] 표 28에 나타난 실시예 1038 및 1039는 4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복스아미드 및 적합한 알킬 할로젠화물을 사용하여 일반적인 과정 E에 따라 제조된다.



[3588]

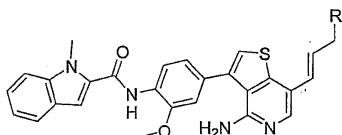
표 28

[3589]

알킬 할라이드	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
2-브로모아세트아미드	1038	2.7 (a)	566.9
2-브로모에틸 메틸 에테르	1039	2.7 (a)	567.1

[3590]

표 29에 나타난 실시예 1040-1047은 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 B에 따라 제조된다.



[3591]

표 29

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	1040	3.55 (a)	583
	1041	3.42 (b)	581
	1042	4.02 (b)	595
	1043	1.50 (a)	610
	1044	1.93 (a)	568
	1045	1.58 (a)	597
	1046	3.68(b)	581
	1047	4.48 (b)	567

[3592]

[3593]

실시예 1048

[3594]

N-(4-{4-아미노-7-[(1Z)-3-(디에틸아미노)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3595]

에탄올/ 피리딘(15ml/10ml) 중 N-(4-{4-아미노-7-[3-(디에틸아미노)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.135g, 0.251mmol)의 용액을 린들라(Lindlar)의 촉매(0.027g), 퀴놀린(0.05g, 0.38mmol) 및 수소(55psi)로 파르(Parr) 수소화기에서 처리한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 진탕시킨다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과한다. 용매를 감압하에 제거한다. 조약한 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 0.051g(38%)의 표제 화합물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.21-7.21 (m, 1H), 7.17-7.13 (t, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 6.56-6.53 (d, 1H), 5.90-5.88 (dt, 1H), 5.60 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H),

3.91 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.49-2.44 (q, 4H), 0.93-0.89 (t, 6H); LCMS (조건 a) Rt 3.28분 (95%), MH^+ 540.3.

[3596] 실시예 1049

[3597] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

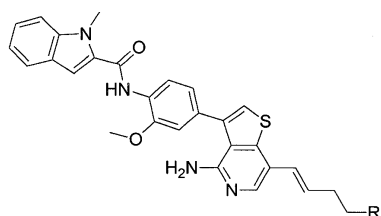
[3598] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.178g, 0.32mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[(E)-4-(1-프로폭시-프로폭시)-부트-1-에닐]-[1,2,3]디옥사보롤란(0.10g, 0.35mmol)을 일반적인 과정 A에 따라 반응시킨다. 조약한 물질은 1:1 에틸 아세테이트:헵탄을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 0.10g(53%)의 표제 화합물을 수득한다. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 1H), 5.55 (brs, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.71-1.70 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.56-1.40 (m, 4H); LCMS (조건 a) Rt 4.83분 (100%), M^+ 583.6.

[3599] 실시예 1050

[3600] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-4-하이드록시부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3601] 메탄올(3mL)중 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.05g, 0.09mmol)의 현탁액을 p-톨루엔 설펜산 모노하이드레이트(0.002g, 0.0095mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 조약한 물질은 디클로로메탄 중 10% 메탄올을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 0.033g(77%)의 표제 화합물을 수득한다. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.35-6.20 (m, 1H), 5.58 (brs, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 2.42 (m, 2H); LCMS (조건 a) Rt 3.42분 (96%), M^+ 499.3.

[3602] 표 30에 나타낸 실시예 1051 내지 1064는 (3E)-4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-일]부트-3-에닐 4-메틸벤젠설포네이트 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 I에 따라 제조된다. LCMS 조건 (a).



[3603]

표 30

[3604]

아민	실시예	LCMS RT (m/z)
THF 중의 2M 디메틸아민	1051	4.22분 (526.4)
칼륨 프탈이미드	1052	4.15분 (628.4)
피페라진	1053	2.50분 (567.4)
디에틸 아민	1054	2.72분 (554.4)
N-Boc-트랜스-1,4-사이클로헥산디아민	1055	3.00분 (695.4)

N-아세틸 피페라진	1056	1.88분 (609.4)
4-BOC-아미노피페리딘	1057	3.50분 (681.4)
4-BOC-아미노메틸피페리딘	1058	3.57분 (695.5)
3-아미노-N-BOC-피롤리딘	1059	2.88분 (667.5)
2-(2-아미노에틸)-1-메틸피롤리딘	1060	2.83분 (609.4)
4-피페리딘 에탄올	1061	2.75분 (610.4)
1-메틸피페라진	1062	3.67분 (581.4)
THF 중의 2M 에틸아민	1063	3.00분 (526.4)
THF 중의 2M 메틸아민	1064	2.43분 (512.3)

[3605] 실시예 1065

[3606] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-4-아미노부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 테트라아세테이트

[3607] 에탄올(5mℓ) 중 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-4-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.024g, 0.038mmol)의 현탁액을 무수 하이드라진(0.01g, 0.30mmol)으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고, 조약한 물질을 정제용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.001g(1%)의 표제 화합물을 테트라아세테이트 염으로서 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.55 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.60 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.40 (q, 2H); LCMS (조건 a) Rt 2.38분 (95%), M⁺ 498.3.

[3608] 실시예 1066

[3609] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-4-(4-아미노피페리딘-1-일)부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3610] 3급-부틸 1-{(3E)-4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]부트-3-에닐}피페리딘-4-일카바메이트(0.058g, 0.085mmol)를 일반적인 과정 H에 따라 반응시킨다. 디클로로메탄 및 MP-카르보네이트 수지를 가하고 15시간 동안 교반한다. 수지를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 0.016g(33%)의 표제 화합물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.59-6.55 (d, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.57 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 4H), 1.95 (t, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H); LCMS (조건 a) Rt 2.07분 (100%), M⁺ 581.4.

[3611] 실시예 1067

[3612] N-[4-(4-아미노-7-{(1E)-4-[4-(아미노메틸)피페리딘-1-일]부트-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3613] 3급-부틸(1-{(3E)-4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]부트-3-에닐}피페리딘-4-일)메틸카바메이트(0.08g, 0.112mmol)를 일반적인 과정 H에 따라 반응시킨다. 디클로로메탄 및 MP-카르보네이트 수지를 가하고, 밤새 진탕시킨다. 수지를 여과하고 용매를 감압하에 증발시켜 0.02g(29%)의 표제 화합물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.59-6.55 (d, 1H), 6.27-6.23 (m, 1H), 5.58 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H),

2.94-2.91 (m, 3H), 2.44 (m, 6H), 1.92-1.87 (t, 2H), 1.69-1.66 (d, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H); LCMS (조건 a) Rt 2.37분 (100%), M^+ 595.4.

[3614] 실시예 1068

[3615] N-(4-{4-아미노-7-[-3-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3616] 표제 화합물은 N-(4-4-아미노-7-[(1Z)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 1-메틸-피페라진-2-온(트리플루오로아세트산염) 및 일반적인 과정 B를 사용하여 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.65 (br, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); 3.30 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.72 (m, 2H); MS: (MH) $^+$ 581.

[3617] 실시예 1069

[3618] N-(4-{4-아미노-7-[(1Z)-3-(4-메틸-5-옥소-1,4-디아제판-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3619] 표제 화합물은 N-(4-{4-아미노-7-[(1Z)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, 4-메틸-1,4-디아제판-5-온(트리플루오로아세트산염) 및 일반적인 과정 B를 사용하여 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.21(m, 1H), 5.65 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); 3.47 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.58 (m, 4H); MS: (M-H) $^-$ 593.

[3620] 실시예 1070

[3621] N-[4-(4-아미노-7-{3-[(디에틸아미노)메틸]페닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3622] 표제 화합물은 N-{4-[4-아미노-7-(3-포르밀페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, N,N-디에틸아민 및 일반적인 과정 B를 사용하여 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.53 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.62 (br, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.53 (qt, 4H), 1.02 (t, 6H); MS: (MH) $^+$ 590.

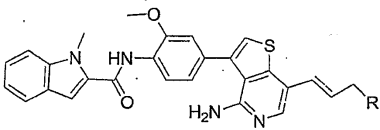
[3623] 실시예 1071

[3624] N-{4-[4-아미노-7-(3-{[[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]메틸}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3625] 표제 화합물은 N-4-[4-아미노-7-(3-포르밀페닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드, N,N,N'-트리메틸-1,3-프로판디아민 및 일반적인 과정 B를 사용하여 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.53 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.63 (br, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s,

6H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.63 (m, 2H); MS: (MH)⁺ 633.

[3626] 표 31에 나타낸 실시예 1072 내지 1095는 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 B에 따라 제조된다.

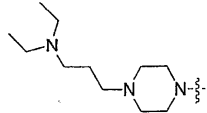
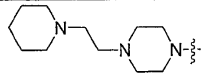
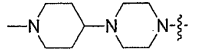
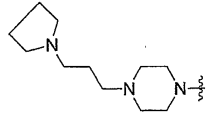
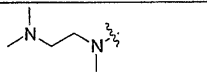
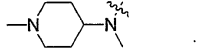
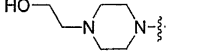
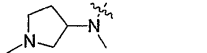
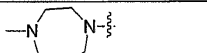
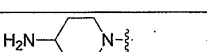
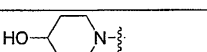
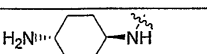
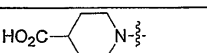
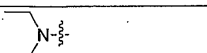


[3627]

표 31

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	1073	2.13 (a)	580
	1074	2.28 (a)	551
	1075	5.88 (d)	540
	1076	2.32 (a)	622
	1077	5.16 (d)	579
	1078	3.02 (a)	665
	1079	2.57 (a)	649 (M-H) ⁺
	1080	3.60 (a)	664

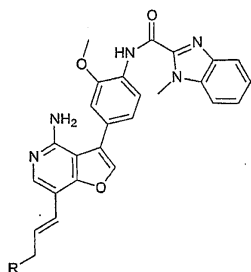
[3628]

	1081	4.33 (a)	650
	1082	4.12 (a)	648
	1083	4.25 (a)	634
	1084	4.28 (a)	648
디메틸아민	1085	3.77 (a)	496
	1086	2.87 (a)	553
	1087	3.00 (a)	451
	1088	3.03 (a)	581
	1089	4.43 (a)	565
	1090	3.23 (a)	565
	1091	4.17 (a)	551
	1092	3.32 (a)	552
	1093	2.26 (h)	565
	1094	2.05 (h)	580
	1095	3.13 (h)	524

[3629]

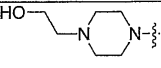
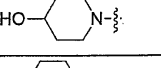
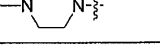
[3630]

표 32에 나타낸 실시예 1096 내지 1098은 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복사미드 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 B에 따라 제조된다.



[3631]

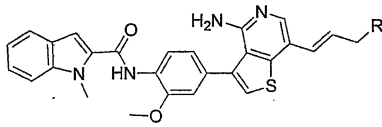
표 32

R	실시예	HPLC RT (min.)	m/z (M+H) ⁺
	1096	12.17 (e)	582
	1097	4.79 (d)	553
	1098	6.41 (d)	552

[3632]

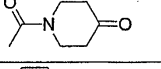
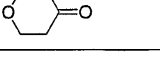
[3633]

표 33에 나타낸 실시예 1099 내지 1113은 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-아미노프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 적합한 알데히드 또는 케톤을 사용하여 일반적인 과정 C에 따라 제조된다. LCMS 조건: 조건 a.

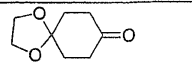
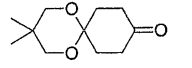
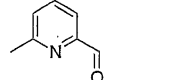
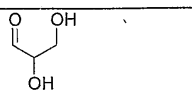
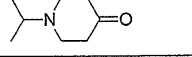
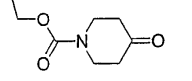
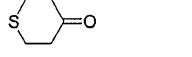
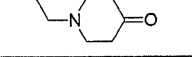
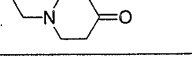
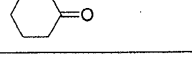
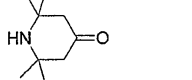
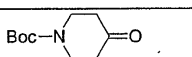
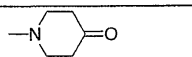


[3634]

표 33

알데히드 또는 케톤	실시예	RT (min.)	m/z (MH ⁺)
	1099	2.88	609.5
	1100	3.01	568.1

[3635]

	1101	3.14	624.3
	1102	3.22	666.3
	1103	3.30	589.5
	1104	2.38	558.1
	1105	3.52	609.7
	1106	3.57	639.4
	1107	3.35	584.4
	1108	4.47	609.5
	1109	3.90	595.4
	1110	4.02	566.4
	1111	3.58	623.5
	1112	4.02	667.4
	1113	3.42	581.2

[3636]

[3637]

실시예 1114

[3638]

N-[4-(4-아미노-7-((1E)-3-[(1H-벤즈이미다졸-4-일메틸)아미노]프로프-1-에닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3639]

동근 바닥 플라스크에서 N-(4-(4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.050g, 0.104mmol), 4-포르밀이미다졸(0.0083g, 0.086mmol) 및 톨루엔(1.5 ml)을 배합한다. 플라스크를 질소 기체로 플러싱하고 타타늄(IV) 이소프로폭사이드(0.061g, 0.215mmol)를 가한다. 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 50℃로 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 메탄올(1ml) 및 나트륨 보로하이드라이드(0.010g, 0.263mmol)로 처리한다. 생성되는 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하고, 수산화나트륨(5ml)의 10% 수용액 및 메틸렌클로라이드(5ml)를 가한다. 혼합물을 엠포레 카트리지를 통해 여과하고, 용매를 제거하고, 생성물을 예비 RP-HPLC(Rainin C18, 8 mm, 300Å 25cm; 5% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분 동안, 이어서 5-100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 30분 동안, 21ml/분)에 의해 정제한다. The 아세토니트릴을 제거하고, 수용액을 동결 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득한다: 0.012g (24 %): LCMS (조건 b): MH^+ = 467.3, RT = 2.35분; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.52 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 7.8 Hz, 7.0 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.88 (s (br), 1 H), 6.67 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.30 (td, J = 16.4 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 5.61 (s (br), 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 3.39 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.78 (s, 15 H, 아세테이트)

- [3640] 실시예 1115
- [3641] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(3,3-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3642] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(60.0 mg, 0.125mmol) 및 6,6-디메틸-피페라진-2-온(75.7 mg, 0.498mmol)을 일반적인 과정 B에 따라 반응시킨다. 생성물을 플래스 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 분말로서 수득한다(5.0 mg, 0.0084mmol): LCMS (조건 a): MH^+ = 595.0, R_t = 3.58분; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.71 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.58 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.15 (t, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J= 8.2, 1.56 Hz, 1 H), 6.74 (d, J= 16.0 Hz, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.66 (br, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.24 (m, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 1.20 (s, 6 H).
- [3643] 실시예 1116
- [3644] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(3-아미노피롤리딘-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3645] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(100 mg, 0.207mmol) 및 3급-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(115.7 mg, 0.621mmol)를 일반적인 과정 B에 따라 반응시킨다. 조약한 생성물을(135 mg, 0.207mmol)을 메탄올(1ml)에 용해시키고, 1,4 디옥산(0.518ml, 2.07mmol) 중 6.0 M 염산으로 처리하고, 55℃로 4시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M 탄산 나트륨 용액(5ml)을 가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다(3 x 10ml). 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거한다. 생성물을 플래스 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 상아색 분말로서 수득한다(22.5 mg, 0.0408mmol): LCMS (조건 a): MH^+ = 551 R_t = 3.62분; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (1 H), 7.97 (2 H), 7.72 (1 H), 7.63 (2 H), 7.36 (2 H), 7.21 (1 H), 7.15 (1 H), 7.07 (1 H), 6.70 (1 H), 6.26 (1 H), 5.65 (1 H), 4.04 (3 H), 3.91 (3 H), 3.51 (1 H), 3.29 (2 H), 2.71 (2 H), 2.45 (2 H), 2.10 (1 H), 1.53 (1 H).
- [3646] 실시예 1117
- [3647] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3648] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(100 mg, 0.207mmol) 및 3급-부틸 피페리딘-3-일카바메이트(124 mg, 0.621mmol)를 일반적인 과정 B에 따라 반응시킨다. 조약한 생성물(137 mg, 0.206mmol)을 메탄올(1ml)에 용해시키고, 1,4 디옥산(0.514ml, 2.06mmol) 중 6.0 M 염산으로 처리하고 55℃에서 20시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1M 탄산 나트륨 용액(5ml)을 가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다(3 x 10ml). 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거한다. 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 상아색 분말로서 수득한다(23.0 mg, 0.0406mmol): LCMS (조건 a): MH^+ = 565 R_t = 3.35분; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.45 (1 H), 7.91 (2 H), 7.65 (1 H), 7.28 (3 H), 7.10 (3 H), 7.01 (1 H), 6.64 (1 H), 6.15 (1 H), 5.59 (1 H), 3.71 (3 H), 3.85 (3 H), 3.52 (1 H), 3.14 (2 H), 2.89 (1 H), 2.78 (1 H), 2.62 (1 H), 2.16 (1 H), 2.03 (1 H), 1.66 (1 H), 1.42 (1 H), 1.15 (1H).
- [3649] 표 34에 나타난 실시예 1118 내지 1120은 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 B에 따라 제조된다.

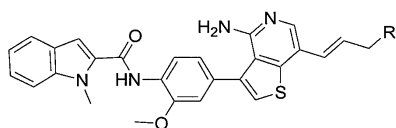


표 34

아민	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
피페리딘-4-올	1118	2.55 a	553
1-메틸피페라진	1119	2.84 a	553
2-피페라진-1-일에탄올	1120	2.60 a	583

표 35에 나타낸 실시예 1121 내지 1138은 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 B에 따라 제조된다.

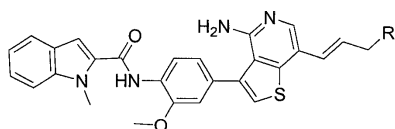


표 35

아민	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
4-아미노-1-boc-피페리딘	1121	9.8 (j)	565.3 (-)
3-(아미노메틸)-1-n-boc-피페리딘	1122	12.6 (j)	579.5
디메틸 아민	1123	11.1 (j)	512.3
3-아미노-1-n-boc-아제티딘	1124	13.6 (i)	539.2
3-피페라진-1-일 프로피온산	1125	9.4 (i)	623.7 (-)
3-아미노-1-n-boc 피롤리딘	1126	12.7 (i)	553.0
N,N-디메틸-1,3-프로판디아민	1127	9.2 (i)	569.0
N,N-디메티엔디아민	1128	10.8 (i)	553.4
구바신 하이드로클로라이드	1129	9.4 (j)	594.4
이소구바신 하이드로클로라이드	1130	16.3 (i)	594.3
N,N-디에틸니페코트아미드	1131	10.7 (j)	649.4 (-)
3-피페리딘메탄올	1132	12.1 (j)	580.4 (-)
테트라하이드로푸르푸릴아민	1133	19.9 (i)	566.4 (-)
2-아미노-1,3-프로판디아민	1134	10.1 (i)	556.4 (-)
니페코트아미드	1135	17.8 (i)	593.5 (-)
에탄올 아민	1136	17.5 (i)	526.4 (-)
3-아미노-1-프로판올	1137	17.6 (i)	540.4 (-)
글리신아미드 하이드로클로라이드	1138	28.7 (i)	539.4 (-)

표 36에 나타낸 실시예 1139 내지 1143은 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 B에 따라 제조된다. 유기물을 배합하고, 농축시키고, 디옥산/물(4:1, 2ml) 중 수산화리튬 일수화물로 처리한다. 혼합물을 마이크로웨이브 방사선으로 150℃에서 600초 동안 처리한다. 물질은 The 디클로로메탄/메탄올(9:1, 10ml)로 희석시키고, 수성 층을 디클로로메탄으로 세척한다. 배합되는 유기물을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 진공 중에 농축시킨다. 잔류물 예비 RP-HPLC에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고 수성 혼합물을 동결 건조시켜 표 36에 나타내는 다음의 화합물을 수득한다.

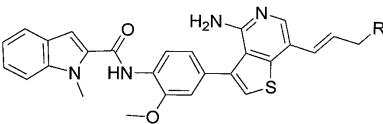


표 36

아민	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁺)
디에틸 이미노디아세테이트	1139	8.9 (j)	600.5
에틸 4-아미노부티레이트 하이드로클로라이드	1140	13.0 (j)	592.0 (-)
베타-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드	1141	9.4 (j)	556.4
사르코신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드	1142	9.8 (j)	556.3
글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드	1143	9.4 (i)	542.4

표 37에 나타낸 실시예 1144-1146은 N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 B에 따라 제조된다.

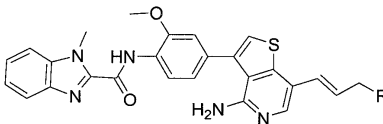


표 37

아민	실시예	RT (분)	m/z (MH ⁻)
2-피페라진-1-일에탄올	1144	16.7 (i)	596.9
피페리딘-4-올	1145	8.9 (j)	567.4
1-메틸피페라진	1146	4.6 (a)	566.2

실시예 1147

N-(4-{4-아미노-7-[(E)-2-시아노비닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드

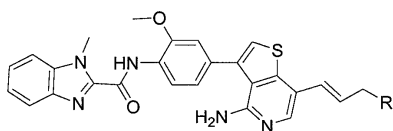
1,2-디메톡시에탄(6ml) 중 (2E)-3-(4-아미노-3-브로모티에노[3,2-c]피리딘-7-일)아크릴로니트릴(300 mg, 1.07mmol) 및 N-2-[(2-메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복스아미드(430 mg, 1.07mmol)를 물(3ml) 중 탄산나트륨(340 mg, 3.21 mm)의 용액에 가하고 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(120 mg, 0.11mmol)을 가한다. 반응을 95℃에서 18시간 동안 질소 대기하에 가열한다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 에틸 아세테이트(15ml)를 잔류물에 가하고 침전물을 여과하여 조악한 생성물을(120 mg)을 수득하고, RP-HPLC(Hyperprep HS C18, 8??m, 250 x 21.2 mm; 20 % 아세토니트릴 - 50 mM 암모늄 아세테이트 1분에 걸쳐서, 20-100 % 아세토니트릴 - 50 mM 암모늄 아세테이트 24분 동안, 100 % 아세토니트릴 5분 동안, 20ml/분)에 의해 정제한다. 아세토니트릴을 감압하에 제거하고 수성 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물(15 mg, 3 %)을 백색 고체로서 수득한다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.09 (dd, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); LCMS (조건 h); Rt 3.37; MS: MH⁺ 480.

[3664] 실시예 1148

[3665] 1-메틸-1H-인돌-2-카복실산 {4-[4-아미노-7-(6-헥스-1-이닐)-티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시-페닐}-아미드

[3666] 에탄올(5mℓ) 중 N-(4-{4-아미노-7-[6-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)헥스-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드(0.078g, 0.119mmol)의 용액을 하이드라진 일수화물(0.048g, 0.955mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 15시간 동안 50℃에서 가열한다. 용매를 감압하에 제거한다. 화합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 0.007g(10%)의 표제 화합물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.463 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65-7.6 (m, 1H), 7.561-7.519 (m, 2H), 7.304-7.265 (m, 2H), 7.124 (s, 1H), 7.104-7.084 (m, 1H), 7.046-7.021 (m, 1H), 5.736 (brs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.867 (s, 3H), 2.7-2.6 (m, 2H), 2.58-2.5 (m, 2H), 1.6 (m, 4H); LCMS (조건 a) R_t 3.45분 (95%), M⁺ 524.6.

[3667] 표 38에 나타낸 실시예 1149 내지 1153은 N-{4-[4-아미노-7-(3-아미노프로프-1-이닐)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복사아미드 및 적합한 케톤을 사용하여 일반적인 과정 C에 따라 제조된다.



[3668]

표 38

[3669]

케톤	실시예	LCMS RT (m/z)
1-아세틸-4-피페리돈	1149	2.85분 (607.12)
테트라하이드로-4-피란-온	1150	3.28분 (566.19)
N-메틸-피페리딘-4-온	1151	3.02분 (579.10)
1,4-사이클로헥산디온 모노에틸렌 케탈	1152	3.49분 (622.13)
BOC-피페리돈	1153	4.02분 (655.18)

[3670] 실시예 1154

[3671] N-[4-(4-아미노-7-{3-[(4-옥소사이클로헥실)아미노]프로프-1-이닐}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드

[3672] 아세톤 중 N-(4-{4-아미노-7-[3-(1,4-디옥사스피로[4.5]데크-8-일아미노)프로프-1-이닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드(0.062g, 0.099mmol)를 5N 염산(5mℓ)으로 처리한다. 반응 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반한다. 고체 탄산나트륨 및 물을 가하여 반응 혼합물을 pH 7로 염기성화시킨다. 에틸 아세테이트를 가하고, 층을 분배한다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 배합하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 0.024g(41%)의 표제 화합물을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.85 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); LCMS (조건 a) R_t 3.50분 (95%), M⁺ 578.4.

[3673] 다음에 나열되는 아미드는 아크릴아미드 및 적합한 아민으로부터 일반적인 과정 K에 따라 제조된다.

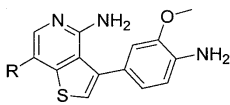
[3674] 3-피롤리딘-1-일-프로피온아미드

[3675] 3-모르폴린-4-일-프로피온아미드

[3676] 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로피온아미드

- [3677] 3-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로피온아미드
- [3678] 3-디에틸아미노-프로피온아미드
- [3679] 3-[(3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노]-프로피온아미드
- [3680] 다음에 나열되는 화합물은 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-아민 및 적합한 아미드로부터 일반적인 과정 L에 따라 제조된다.
- [3681] N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-피롤리딘-1-일-프로피온아미드
- [3682] N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-모르폴린-4-일-프로피온아미드
- [3683] N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로피온아미드
- [3684] N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로피온아미드
- [3685] N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-디에틸아미노-프로피온아미드
- [3686] N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-[(3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노]-프로피온아미드
- [3687] 실시예 1155
- [3688] N-(4-{4-아미노-7-[(3-피롤리딘-1-일프로파노일)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3689] 디클로로메탄(2mℓ) 중 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드(109 mg, 0.6mmol)를 피리딘(3mℓ) 중 N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-피롤리딘-1-일프로판아미드(0.5mmol)에 약 0℃에서 가한다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고 잔사를 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 아세테이트 염으로서 수득한다(116 mg, 37%). ¹H NMR (DMSO, d₆) δ 1.75 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 2.55 (m, 6H), 2.77 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.33(t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.14 (s, 1H). LCMS: MH⁺=567.3, R_t=2.579분(a).
- [3690] 실시예 1156
- [3691] N-(4-{4-아미노-7-[(3-모르폴린-4-일프로파노일)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3692] 표제 화합물은 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드, N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-모르폴린-4-일프로판아미드 및 일반적인 과정 F에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. m/z (M+H)⁺ 585.4.
- [3693] 실시예 1157
- [3694] N-[4-(4-아미노-7-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로파노일]아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3695] 표제 화합물은 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드, N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아미드 및 일반적인 과정 F에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. m/z (M+H)⁺ 598.4.

- [3696] 실시예 1158
- [3697] N-[4-(4-아미노-7-([3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로파노일]아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3698] 표제 화합물은 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드, N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)프로피온아미드 및 일반적인 과정 F에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. m/z (M+H)⁺ 599.4.
- [3699] 실시예 1159
- [3700] N-[4-(4-아미노-7-([3-(디에틸아미노)프로파노일]아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3701] 표제 화합물은 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드, N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-디에틸아미노프로피온아미드 및 일반적인 과정 F에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. m/z (M+H)⁺ 571.3.
- [3702] 실시예 1160
- [3703] N-{4-[4-아미노-7-([3-([3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노)프로파노일]아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3704] 표제 화합물은 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드, N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-3-[(3-디메틸아미노-프로필)메틸아미노]프로피온아미드 및 일반적인 과정 F에 기술된 과정을 사용하여 제조된다. m/z (M+H)⁺ 614.3.
- [3705] 다음의 화합물은 2-클로로아세트아미드 및 적합한 아민으로부터 일반적인 과정 E에 따라 제조된다.
- [3706] 2-피롤리딘-1-일아세트아미드
- [3707] 2-모르폴린-4-일아세트아미드
- [3708] 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드
- [3709] 2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)아세트아미드
- [3710] 2-디에틸아미노아세트아미드
- [3711] 2-[메틸-(3-메틸아미노-프로필)-아미노]아세트아미드.
- [3712] 실시예 1161
- [3713] N-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드 트리아세테이트 염
- [3714] 숄렌크 튜브를 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-아민(199 mg, 0.5mmol), 2-피롤리딘-1-일아세트아미드(0.6mmol), 구리(I) 요오다이드(4.8 mg, 0.025mmol), 인산칼륨(225 mg, 1.06mmol)으로 충전시킨다. 지진 중에 증발시키고 질소로 다시 충전시킨다. 트랜스-사이클로헥산-1,2-디아민(6.5 uL, 0.05mmol) 및 디옥산(1mL)을 가한다. 반응 튜브를 밀봉하고 약 110℃에서 밤새 가열한다. 용매를 제거하고 조약한 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리-아세테이트 염으로서 수득한다. LCMS (조건 a): MH⁺ = 398.2, R_t=1.55분 (154 mg, 45%)
- [3715] 표 39에 나타낸 실시예 1162 내지 1166은 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-4-아민 및 적합한 아미드를 사용하여 일반적인 과정 L에 따라 제조된다.



[3716]

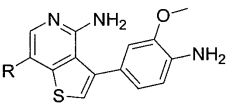
표 39

[3717]

아미드 전구체	실시예	HPLC RT분	m/z (M+H) ⁺
2-모르폴린-4-일아세트아미드	1162	1.63 (a)	414.2
2-(4-메틸-피페라진-1-일)아세트아미드	1163	0.92 (a)	427.2
2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)아세트아미드	1164	1.09 (a)	428.2
2-디에틸아미노아세트아미드	1165	2.13 (a)	400.2
2-[메틸-(3-메틸아미노-프로필)아미노]-아세트아미드	1166	1.13 (a)	443.3

[3718]

표 40에 나타낸 실시예 1167 내지 1173은 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐 클로라이드 또는 아세틸 클로라이드 및 적합한 아실 전구체를 사용하여 일반적인 과정 F에 따라 제조된다.



[3719]

표 40

생성물	실시예	HPLC RT min.	m/z (M+H) ⁺
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)-N-(피롤리딘-1-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드	1167	3.28 (a)	555.3
3-[4-(아세틸아미노)-3-메톡시페닐]-4-아미노-N-(피롤리딘-1-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드	1168	1.50 (a)	440.3
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)-N-(모르폴린-4-일메틸)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드	1169	3.02 (a)	571.3
4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)-N-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드 트리아세테이트 염	1170	2.58 (a)	584.3
4-아미노-N-[(4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸]-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드 아세테이트 염	1171	2.68 (a)	585.3
4-아미노-N-[(디에틸아미노)메틸]-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노)페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드 아세테이트 염	1172	3.82 (a)	557.3
4-아미노-N-[[[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]메틸]-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)	1173	2.92 (a)	600.3

[3720]

[3721] 실시예 1174

[3722] N-(4-{4-아미노-7-[(di 페닐메틸렌)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드

[3723] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드(4.03g, 7.72mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.283g, 0.31mmol), 9,9-디메틸-4-5-비스(디페닐포스포노)크산탄(0.536g, 0.93mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(1.00g, 10.42mmol), 18-크라운-6(2.75g, 10.42mmol) 및 벤조페논 이민(1.16ml, 6.9mmol)의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드(100ml)중에 배합하고, 용액을 95℃ 에서 12시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 농축시킨다. 잔류물을 염수(100ml)로 세척하고 메탄올/디클로로메탄(1:33, 3×150ml)으로 추출한다. 유기층을 배합하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 유동상으로서 에틸 아세테이트/헵탄(1:3 내지 4:1)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10용적%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득한다(2.71g, 4.47mmol): MS: (MH)⁺ 608; LCMS (조건 a), R_t 2.27분

[3724] 실시예 1175

[3725] N-[4-(4,7-디아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아미드

- [3726] 테트라하이드로푸란(2mL) 및 수성 염산(2 M, 0.225mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-[(디페닐메틸렌)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.058g, 0.096mmol)를 주변 온도에서 15시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 메탄올/디클로로메탄(1:49, 50mL)로 희석시키고, 생성되는 용액을 수성 탄산나트륨(1 M, 10mL)으로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 유동상으로서 메탄올/디클로로메탄(1:19 내지 1:9)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10용적%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물(0.015g, 0.034mmol)을 연갈색 플레이크로서 수득한다: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.49 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.77 (br, 2H), 4.71 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); MS: (MH) $^+$ 444.
- [3727] 실시예 1176
- [3728] N-[4-(7-아미노-4-[(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3729] N,N-디메틸포름아미드디메틸 아세탈(0.116mL, 0.87mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(6mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-[(디페닐메틸렌)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.156g, 0.257mmol)의 용액에 가한다. 용액을 95°C에서 9시간 동안 교반한 다음, 주변 온도로 냉각시키고, 혼합물을 농축시킨다. 잔류물을 유동상으로서 디클로로메탄을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10용적%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 부분적으로 정제하여 조약한 N-(4-{4-[(디메틸아미노)메틸렌]아미노}-7-[(디페닐메틸렌)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드를 황색 발포체로서 수득한다(0.16g, 0.24mmol): (MH) $^+$ 663.
- [3730] N-(4-{4-[(디메틸아미노)메틸렌]아미노}-7-[(디페닐메틸렌)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.117g, 0.177mmol)를 테트라하이드로푸란(5mL)에 용해시키고, 수성 염산(1 M, 0.24mL)을 가하고, 혼합물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반한다. 혼합물을 메탄올/디클로로메탄(1:19, 50mL)으로 희석시키고, 생성되는 용액을 수성 탄산수소나트륨(1 M, 10mL)으로 추출한다. 유기층을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 유동상으로서 메탄올/디클로로메탄(1:19)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 트리에틸아민(사용되는 실리카 겔의 10용적%)으로 비활성화된 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물(0.085g, 0.17mmol)을 황갈색 분말로서 수득한다: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.07 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); MS: (MH) $^+$ 499.
- [3731] 실시예 1177
- [3732] N-(4-{4-아미노-7-[(티엔-2-일설포닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드
- [3733] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-[(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드 및 2-티오펜설포닐 클로라이드를 사용하여 일반적인 과정 G에 이어서 일반적인 과정 M에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.70 (br, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.35 (br, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); MS: (M-H) $^-$ 588.
- [3734] 실시예 1178
- [3735] N-(4-{4-아미노-7-[(페닐설포닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사

미드

[3736] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-[[4-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 페닐설폰일 클로라이드를 사용하여 일반적인 과정 G에 이어서 일반적인 과정 M에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.80 (br, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.50 (br, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); MS: (MH) $^+$ 584.

[3737] 실시예 1179

[3738] N-(4-{4-아미노-7-[(아닐리노카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3739] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-[[4-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 페닐 이소시아네이트를 사용하여 일반적인 과정 N에 이어서 일반적인 과정 M에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.10 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); MS: (MH) $^+$ 563.

[3740] 실시예 1180

[3741] N-(4-{4-아미노-7-[(4-(디메틸아미노)페닐)아미노]카보닐}아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3742] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-[[4-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 4-(디메틸아미노)페닐 이소시아네이트를 사용하여 일반적인 과정 N에 이어서 일반적인 과정 M에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 5.39 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (s, 6H); MS: (MH) $^+$ 606.

[3743] 실시예 1181

[3744] N-{4-[4-아미노-7-[(3-클로로프로필)아미노]카보닐}아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3745] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-[[4-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 3-클로로프로필 이소시아네이트를 사용하여 일반적인 과정 N에 이어서 일반적인 과정 M에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.08 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.93 (m, 2H); MS: (MH) $^+$ 563.

[3746] 실시예 1182

[3747] N-[4-(4-아미노-7-{[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3748] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-[[4-(디메틸아미노)메틸렌]아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 N-메틸 피페라진을 사용하여 일반적인 과정 O에 따라 제조된다. ^1H NMR

(DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.40 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H); (MH)⁺ 570.

[3749] 실시예 1183

[3750] N-[4-(4-아미노-7-((디에틸아미노)카보닐)아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3751] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-((디메틸아미노)메틸렌)아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 N,N-디에틸아민을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.65 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.35 (qt, 4H), 1.15 (t, 6H); MS: (MH)⁺ 543.

[3752] 실시예 1184

[3753] N-(4-(4-아미노-7-((피롤리딘-1-일)카보닐)아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3754] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-((디메틸아미노)메틸렌)아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 피롤리딘을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.84 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 1.89 (m, 4H); MS: (MH)⁺ 541.

[3755] 실시예 1185

[3756] N-(4-(4-아미노-7-((모르폴린-4-일)카보닐)아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3757] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-((디메틸아미노)메틸렌)아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 모르폴린을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.46 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.45 (m, 4H); MS: (MH)⁺ 557.

[3758] 실시예 1186

[3759] N-{4-[4-아미노-7-({[3-(디메틸아미노)프로필](메틸)아미노]카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3760] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-((디메틸아미노)메틸렌)아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 N,N,N'-트리메틸-1,3-프로판디아민을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.83 (br, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.38 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.21 (s, 6H),

1.74 (m, 2H); MS: (MH)⁺ 586.

[3761] 실시예 1187

[3762] N-{4-[4-아미노-7-({에틸(2-하이드록시에틸)아미노}카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3763] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 2-(에틸아미노)에탄올을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.38 (br, 2H), 5.07 (br, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 1.15 (t, 3H); MS: (MH)⁺ 559.

[3764] 실시예 1188

[3765] N-{4-[4-아미노-7-({(2-피페리딘-1-일에틸)아미노}카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3766] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.35 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.36 (m, 6H), 1.56 (m, 4H), 1.38 (m, 2H); MS: (MH)⁺ 598.

[3767] 실시예 1189

[3768] N-[4-(4-아미노-7-{{[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸}아미노}카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3769] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 (R)-2-아미노메틸-1-에틸피롤리딘을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.22 (br, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.19 (br, 1H), 5.33 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.05 (t, 3H); MS: (MH)⁺ 598.

[3770] 실시예 1190

[3771] N-(4-{4-아미노-7-[(2-({에틸(2-하이드록시에틸)아미노}카보닐)아미노]티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3772] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 N,N-디에틸에틸렌디아민을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.16 (br, 1H), 5.35 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.49 (m, 6H), 0.98 (t, 6H); MS: (MH)⁺

586.

[3773] 실시예 1191

[3774] N-{4-[4-아미노-7-({[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]카보닐}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3775] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 2-피페라진-1-일에탄올을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.40 (br, 2H), 4.47 (br, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.45 (m, 6H); MS: (MH)⁺ 600.

[3776] 실시예 1192

[3777] N-{4-[4-아미노-7-({[메톡시(메틸)아미노]카보닐}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3778] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.50 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.45 (br, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); MS: (MH)⁺ 531.

[3779] 실시예 1193

[3780] N-{4-[4-아미노-7-({[2-피롤리딘-1-일에틸]아미노]카보닐}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3781] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 2-피롤리딘-1-일에틸아민을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.30 (br, 1H), 5.33 (br, 2H), 4.04(s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.48 (m, 6H), 1.71 (m, 4H); MS: (MH)⁺ 584.

[3782] 실시예 1194

[3783] N-{4-[4-아미노-7-({[3-피롤리딘-1-일프로필]아미노]카보닐}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드

[3784] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{{(디메틸아미노)메틸렌}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 3-피롤리딘-1-일프로필아민을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.32 (br, 1H), 5.36 (br, 2H), 4.04(s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.40 (m, 6H), 1.60 (m, 6H); MS: (MH)⁺ 598.

- [3785] 실시예 1195 A-841786.0 (프로판디아민 디메틸아민)
- [3786] N-(4-{4-아미노-7-[(3-(디메틸아미노)프로필)아미노]카보닐}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3787] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{[(디메틸아미노)메틸렌]아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 N-(3-아미노프로필)-N,N-디메틸아민을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.35 (br, 1H), 5.36 (br, 2H), 4.04(s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.56 (m, 2H); MS: (MH) $^+$ 572.
- [3788] 실시예 1196
- [3789] N-(4-{4-아미노-7-[(2-(2-하이드록시에톡시)에틸)아미노]카보닐}아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3790] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{[(디메틸아미노)메틸렌]아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 2-(2-아미노에톡시)에탄올을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.34 (br, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.04(s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.27 (m, 2H); MS: (MH) $^+$ 575.
- [3791] 실시예 1197
- [3792] N-{4-[4-아미노-7-[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]카보닐]아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3793] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{[(디메틸아미노)메틸렌]아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 2-모르폴린-4-일에틸아민을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.16 (br, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.29 (br, 1H), 5.36 (br, 2H), 4.04(s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.40 (m, 6H); MS: (MH) $^+$ 600.
- [3794] 실시예 1198
- [3795] N-[4-(4-아미노-7-[(4-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐]아미노)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드
- [3796] 표제 화합물은 N-[4-(7-아미노-4-{[(디메틸아미노)메틸렌]아미노}티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드 및 피페리딘-4-올을 사용하여 일반적인 과정 0에 따라 제조된다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.39 (br, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (m, 2H); MS: (MH) $^+$ 571.

[3797] 실시예 1199

[3798] 에틸 2-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]사이클로프로판카복실레이트

[3799] 무수 메틸 설펡사이드(4mℓ) 중 트리메틸설펡소늄 요오다이드(45.1 mg, 0.205mmol) 및 광물성 기름(16.4 mg, 0.411mmol) 중 60% 수소화나트륨을 5분 동안 실온에서 교반하고, 메틸 설펡사이드(2mℓ) 중 에틸(2E)-3-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]아크릴레이트(108 mg, 0.205mmol)의 혼합물을 가하여 처리한다. 4시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 암모늄 클로라이드 용액(7mℓ)으로 급냉시킨다. 수성 층을 디클로로메탄(3 x 10mℓ)으로 추출하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거한다. 조약한 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색고체로서 수득한다(33.6 mg 0.062mmol): LCMS (조건 a): MH^+ = 541 R_t = 4.20분; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.51 (1 H), 7.99 (1 H), 7.69 (2 H), 7.58 (2 H), 7.35 (2 H), 7.18 (1 H), 7.15 (1 H), 7.06 (1 H), 5.49 (1 H), 4.18 (2 H), 4.04 (3 H), 3.91 (3 H), 2.45 (1 H), 1.86 (1 H), 1.56 (1 H), 1.47 (1 H), 1.26 (3 H).

[3800] 실시예 1200

[3801] 2-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]사이클로프로판카복실산

[3802] 메탄올(2mℓ) 및 2M 수산화나트륨(1.604mℓ, 3.207mmol) 중 에틸 2-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]사이클로프로판카복실레이트(433 mg, 0.8018mmol)를 5℃에서 23시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시키고, pH 4로 1M 염산을 사용하여 산성화시킨다. 고체를 여과하여 제거하고, 물로 세척한다. 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다(61 mg 0.119mmol): LCMS (조건 a): MH^+ = 513 R_t = 2.22분; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.51 (1 H), 7.99 (1 H), 7.71 (2 H), 7.57 (2 H), 7.34 (2 H), 7.19 (1 H), 7.15 (1 H), 7.07 (1 H), 5.46 (1 H), 4.04 (3 H), 3.91 (3 H), 2.39 (1 H), 1.73 (1 H), 1.46 (1 H), 1.39 (1 H).

[3803] 표 41에 나타낸 실시예 1201 내지 1204는 2-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}페닐)티에노[3,2-c]피리딘-7-일]사이클로프로판카복실산 및 적합한 아민을 사용하여 일반적인 과정 D에 따라 제조된다.

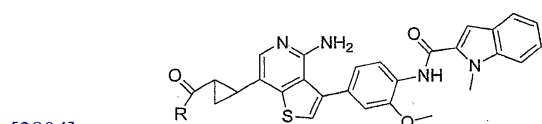


표 41

아민	실시예	RT (분)	m/z (MH^+)
메틸아민	1201	3.07a	526
N',N'-디에틸프로판-1,3-디아민	1202	3.17 a	625
2-피롤리딘-1-일에틸아민	1203	3.18 a	609
디메틸아민	1204	3.32 a	540

[3806] 실시예 1205

[3807] N-{4-[4-아미노-7-(1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸-5-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3808] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-옥소프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(0.10g, 0.207mmol)를 메틸 하이드라진(0.5mℓ)과 함께 주변 온도에서 3시간 동안 교반하고, 물(8mℓ)

을 가하고, 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득한다. $R_t = 3.62$ 분 (조건 a) MS m/e : 511 (M+H)⁺, 509 (M-H)⁻

[3809] 실시예 1206

[3810] 3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4(5H)-온

[3811] 표제 화합물은 문헌[Jones, Raymond C. F. et al, J. Med. Chem. 2003, 46, 87-96]에 기술된 과정에 따라 제조되는 4-페녹시벤조하이드록시이미노일 클로라이드 및 문헌[Natale, Nicholas, R. et al, J.Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1999, 765-776]에 기술된 과정에 따라 제조되는 에틸(Z)-5-[(벤질옥시)카보닐]아미노-3-테트라하이드로-1H-1-피롤릴-2-펜텐노에이트로부터 3-메틸-4,5-디하이드로이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4-온을 제조하기 위한 문헌[Natale, Nicholas, R. et al, J.Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1999, 765-776]에 기술된 과정과 유사한 방법을 사용하여 제조된다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.31 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.1-7.15 (m, 5H), 6.82 (d, 1H); $R_t = 3.03$ 분 (조건 a), MS m/e : 303 (M-H)⁻.

[3812] 실시예 1207

[3813] 3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

[3814] 3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸[4,5-c]피리딘-4(5H)-온(0.185g, 0.6mmol) 및 포스포러스 옥실 클로라이드(1ml)의 혼합물을 100℃에서 25분 동안 가열한다. 혼합물을 농축시키고, 디옥산(3ml) 및 35% 수성 수산화암모늄(3ml)에 용해시킨다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120℃에서 24시간 동안 가열한 다음, 혼합물을 농축시키고, 표제 화합물을 예비 RP-HPLC(하이퍼실-HS C18, 8μm, 100 Å 25cm; 5% 아세트ونی트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분 동안, 이어서 5-100% 아세트ونی트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 30분 동안, 21ml/분)에 의해 정제한다. 아세트ونی트릴을 진공중에 제거하고 수성 혼합물을 동결 건조시킨다: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.08 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.16-7.25 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.26 (bs, 2H); $R_t = 2.67$ 분 (조건 a), MS m/e : 304 (M+H)⁺.

[3815] 실시예 1208

[3816] 7-[(1E)-3-(디에틸아미노)프로프-1-에닐]-3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

[3817] 실시예 1208A

[3818] 7-요오도-3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

[3819] N,N-디메틸포름아미드(1.5ml) 중 3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4-아민(0.11g, 0.36mmol) 및 N-요오도석신이미드(0.098g, 0.43mmol)를 주변 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 실리카 겔 컬럼 상에 도포하고 디클로로메탄/에틸 아세테이트(8:2)로 용출시켜 표제 화합물(100 mg)을 수득한다: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.15-7.25 (m, 5H), 6.45 (bs, 2H); $R_t = 3.78$ 분 (조건 a), MS m/e : 430 (M+H)⁺

[3820] b)

[3821] 실시예 1208B

[3822] 7-[(1E)-3-(디에틸아미노)프로프-1-에닐]-3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

[3823] 1,2-디메톡시에탄(4ml) 및 물(2ml) 중 7-요오도-3-(4-페녹시페닐)이소옥사졸로[4,5-c]피리딘-4-아민(0.100g,

0.233mmol)을 2-[(E)-3,3-디에톡시-1-프로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.09g, 0.35mmol), 탄산나트륨(0.05g, 0.47mmol) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.02g, 0.014mmol)과 90℃에서 18시간 동안 반응시킨다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 아세톤/물95:5(10ml)에 용해시킨 다음 p-톨루엔 설펜산을 가한다. 혼합물을 주변 온도에서 18시간 시간 동안 교반하고, 증발시키고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄(4ml)에 용해시킨다. 디에틸아민(100 mg)을 가한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(100 mg)를 가한다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 예비 RP-HPLC(Rainin C18, 8 mm, 100 Å 25cm; 20% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 이소크라틱 5분 동안, 이어서 20-80% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 30분 동안, 21ml/분)에 의해 정제하고, 실리카-카르보네이트로 처리하고 동결 건조시킨다: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.16-7.25 (m, 5H), 6.6 (d, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.33 (bs, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.50 (q, 4H), 1.0 (t, 6H); Rt= 2.90분 (조건 a), MS m/e: 413 (M-H) $^-$.

[3824] 실시예 1209

[3825] N-[4-(4-아미노-7-시아노티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3826] N-[4-(4-아미노-7-요오도티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-2-메톡시페닐]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(A-796259.0, 100 mg, 0.36mmol), 구리(I)시아나화물(65 mg, 0.72mmol), 테트라에틸암모늄 시아나이드(28 mg, 0.18mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)(7mg, 0.007mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(16 mg, 0.029mmol)을 퍼징하고 110℃로 1,4-디옥산(2ml)에서 16시간 동안 가열한다. 혼합물을 진공 중에 증발시키고, 디클로로메탄/메탄올(95:5, 50ml)로 희석시키고, 수산화암모늄(8% 수성, 8ml)으로 세척한다. 수성 층을 디클로로메탄/메탄올(95:5, 10ml)로 세척하고, 배합되는 유기물을 진공중에 증발시키고, 디메틸포름아미드(2.5 ml)로 희석시키고, 여과한다. 침전물을 아세트산(3ml)에서 연마하고, 여과하여 표제 화합물(20 mg, 25% 수율)을 수득한다: ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.05-7.33 (m, 5H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); RP-HPLC (조건 i) Rt 24.9분 MS: 452.2 MH $^-$.

[3827] 실시예 1210

[3828] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로필]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3829] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(130 mg, 0.23mmol), 에탄올(25ml) 및 아세트산(0.65ml)을 수소화된 용기 속에서 배합하고, 퍼징하고, 수산화팔라듐을 탄소상에서(45 mg, 기름 중 50 중량% 분산액, 0.16mmol) 가한다. 50 Psi의 수소를 16시간 동안 적용한다. 혼합물을 여과하고, RP-HPLC에 의해 정제하고 동결 건조시킨 후 수율 표제 화합물(35 mg, 25% 수율)을 수득한다: ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 5.59 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.07-7.35 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 4.58 (bs, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 1.97 (t, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.82 (t, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (q, 2H); RP-HPLC (조건 i) Rt 10.0분 MS: 568.3 MH $^-$.

[3830] 실시예 1211

[3831] N-{4-[4-아미노-7-(3-하이드록시프로필)티에노[3,2-c]피리딘-3-일]-2-메톡시페닐}-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드

[3832] N-(4-{4-아미노-7-[(1E)-3-하이드록시프로프-1-에닐]티에노[3,2-c]피리딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(110 mg, 0.228mmol), 메탄올(2ml) 및 N, N-디메틸포름아미드(2ml)를 나트륨 보로하이드라이드(26.9 mg, 0.684mmol)에 질소 대기하에 가한다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 1M 탄산나트륨(5ml)로 처리하고, 디클로로메탄(3 x 5ml)으로 추출한다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에 건조시키고, 여과하고,

용매를 감압하에 제거한다. 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 분말로서 수득한다(21.1 mg, 0.0434mmol): LCMS(Thermoquest AQsingle-quad MS, Genesis C18 컬럼, 3mm 입자 크기, 33 x 4.6mm; 물 중 70 % 50 mM 암모늄 아세테이트를 95% 아세토니트릴에 4.5분에 걸쳐, 0.8ml/분): MH^+ = 487 RT = 3.23분; 1H NMR (DMSO-d-6, 400 MHz) δ 9.51 (1 H), 7.99 (1 H), 7.70 (2 H), 7.60 (1 H), 7.55 (1 H), 7.32 - 7.35 (2 H), 7.21 (1 H), 7.15 (1 H), 7.07 (1 H), 5.34 (2 H), 4.04 (3 H), 3.91 (3 H), 3.47 (2 H), 2.75 (2H), 1.83 (4 H).

[3833]

본 발명이 위에서 기술한 실시예에 한정되지 않으며 본 발명의 본질적인 부분을 벗어나지 않는 기타의 특정한 형태들로 구체화될 수 있다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 따라서 실시예는 모든 측면에서 본 발명을 설명하기 위한 것이지 이에 한정되는 것이 아니며, 상기 실시예에 대해서가 아니라 첨부되는 특허 청구범위에 이루어지는 참조 및 청구범위의 의미와 범주 내에 존재하는 모든 변형들은 본 발명 내에 포함되는 것이다.