



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월30일

(11) 등록번호 10-1422301

(24) 등록일자 2014년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 491/04 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7028967

(22) 출원일자(국제) 2007년04월24일

심사청구일자 2012년03월16일

(85) 번역문제출일자 2008년11월26일

(65) 공개번호 10-2009-0014283

(43) 공개일자 2009년02월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/009866

(87) 국제공개번호 WO 2007/127175

국제공개일자 2007년11월08일

(30) 우선권주장

60/795,048 2006년04월26일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020070084474 A*

EP1277738 A

W02004017950 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라체 124

제넨테크, 인크.

미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우

쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자

폴크스, 아드리안

영국 버크셔 슬라우

서틀워스, 스티븐

영국 버크셔 슬라우

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

차윤근

전체 청구항 수 : 총 14 항

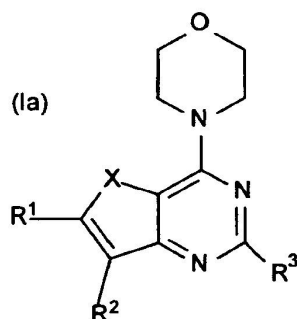
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **약학적 화합물**

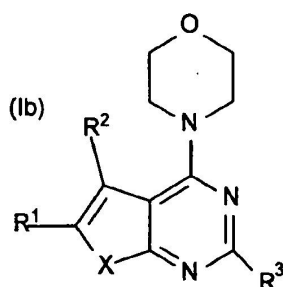
(57) 요약

하기 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물, 및 이것의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 염은 PI3K를 비롯한 지질 키나제를 억제하고, 이 지질 키나제에 의해 매개되는 암 같은 질환을 치료하는데 유용하다. 포유동물의 세포 내에서 상기 질환, 또는 관련 병리학적 증상을 생체외, 원위 치 그리고 생체내 진단, 예방 또는 치료하는데 하기 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물을 사용하는 방법에 대해서 개시되어 있다.

[화학식 Ia]



[화학식 Ib]



(72) 발명자

척코우리, 이리나

영국 버크셔 슬라우

옥센포드, 켈리

영국 버크셔 슬라우

왕, 난 치

영국 버크셔 슬라우

카스타네도, 조젯

미국 캘리포니아 94061 레드우드 시티 우드사이드
로드 1320

건즈너, 자넷

미국 캘리포니아 94708 버클리 파인 애버뉴 2908

헤프론, 팀

미국 캘리포니아 94123 샌프란시스코 #6 세르반테
스 빌딩 241

마티유, 시먼

미국 캘리포니아 94010 벨링햄 #203 칼스톤 애버
뉴 1501

울리베로, 앨런

미국 캘리포니아 94019 하프 문 베이 하이랜드 애
버뉴 680

서덜린, 다니엘, 피.

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 메이
폴 애버뉴 820

주, 빙-안

미국 캘리포니아 94303 팔로 알토 로이스 레인 135

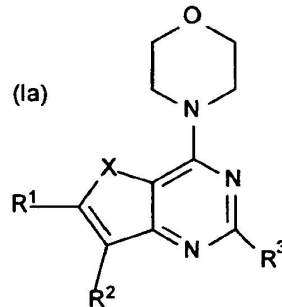
폴드스미드, 리차드

미국 캘리포니아 94002 벨몬트 코로넷 빌딩 2108

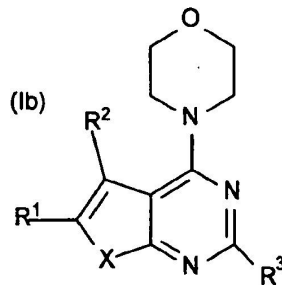
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염으로서,
[화학식 Ia]



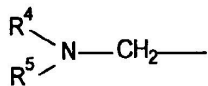
[화학식 Ib]



상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고;

R¹은 하기 화학식의 그룹이고:



R²는 H, 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 옥사졸리딘온, 디아제판 및 2,5-디아자-비사이클로[2,2,1]헵탄 중에서 선택된 것으로, $-(\text{alk})_q\text{-NR}]_r\text{-S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-Z}$ 또는 $-\text{C(O)}\text{-(alk)}_q\text{-S(O)}_2\text{Z}$ (이때, Z는 R¹⁰ 또는 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 임)에 의해, 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시-C₁-C₆ 알킬, 옥소 (=O), $-(\text{alk})_q\text{-OR}$, $-\text{C(O)}\text{-C(R')}^2\text{-N(R)}_2$, $-\text{C(R)}_2\text{-C(O)}\text{-N(R)}_2$, $-\text{C(O)}\text{-(NR)}_q\text{-(alk)}_q\text{-OR}$, $-\text{C(O)}\text{-사이클릴}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)OR}$, $-\text{C(O)}\text{-Tet}$ 또는 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 에 의해 치환 또는 비치환된 그룹을 형성하거나, 또는

R⁴ 및 R⁵중 하나는 C₁-C₆ 알킬, $-(\text{alk})_q\text{-헤테로사이클릴}$ 또는 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 이고, 다른 하나는 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술포닐피란 또는 $-(\text{alk})_q\text{-헤테로사이클릴기}$ 로서, 이때 상기 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술포닐피란 또는 헤테로사이클릴기는 C₁-C₆ 알킬, $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 에 의해 치환 또는 비치환되고;

R은 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

각각의 R'는 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 2개의 그룹 R'는 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께, 사이클릴기를 형성하고;

R¹⁰은 H, 사이클릴, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 CF₃이고;

R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 -(alk)_q-OR 중에서 선택되거나, 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;

R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, -S(O)₂R¹⁰ 및 -(alk)_q-OR 중에서 선택되고;

Tet는 비치환 또는 치환된 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐기이고;

헤테로사이클릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기이고;

사이클릴은 C₃-C₆ 사이클로알킬기이고;

각각의 q는 독립적으로 0 또는 1이고;

r은 0 또는 1이고;

alk는 C₁-C₆ 알킬렌이며; 및

R³은

(a) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하고, 일환식 또는 이환식이며, Z, R²⁰, R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 옥소 기(=O), 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴기; 및

(b) 상기 (a)에서 직접 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된, 비치환 또는 치환된 벤젠환으로서, 벤젠환이 치환시 Z, R²⁰, R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 벤젠환

중에서 선택되며;

각 Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qN(R)₂, -C(O)N(R)₂, -N(R)₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, 할로겐 및 -NO₂로 이루어진 군에서 선택되고, 여기에서 각 R은 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, 및 5- 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기로부터 선택되며, m은 1 또는 2이고, q는 0, 1 또는 2이며,

각 R²⁰은 할로젠, 알콕시, 카보시클릴, 5- 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로시클릭기, OH, CN, N(R)₂, -COOR 및 -CON(R)₂, (여기서 각 R은 H 또는 비치환 알킬이다)로부터 선택되고;

다음:

(i) 화학식 (Ia)에서 X가 S인 경우, R³은 인돌기 이외의 것이고;

(ii) 화학식 (Ib)에서 X가 S인 경우, R³은 인돌기 이외의 것이고;

(iii) 단지 화학식 (Ia)에서, X가 S이고 R²가 H이며 R³이 인다졸-4-일인 경우, R⁴ 및 R⁵는 (i) 메틸, -S(O)₂Me, -S(O)₂NMe₂, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)₂-alk-NMe₂, 및 -S(O)₂-alk-모르폴리노 중에서 선택된 그룹에 의해 치환 또는 비치환된 피페라진; 또는 (ii) -S(O)₂Me, -C(O)-NR(alk)_q-OR, -NMe-S(O)₂-Me, 메틸, 피페리딘 및 -NR¹³R¹⁴ (이 때, R¹³ 및 R¹⁴ 중 하나는 -(alk)_q-OR임) 중에서 선택된 그룹에 의해 치환된 피페리딘을 형성하지 않음을 조건으로 하며,

화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염은

2-[4-((2-(1H-인다졸-4-yl)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일]-2메틸프로판아미드;

4-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-1-카복시산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아미드;

2-{4-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-1-일}-N,N-디메틸-아세트아미드;

1-(2-하이드록시-에틸)-4-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-2-온;

2-{4-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-1-일}-N-메틸-이소부틸아미드;

{1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-일}-메탄올;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메톡시메틸-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

2-{1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-일}-프로판-2-올;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(3-메톡시메틸-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-[4-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-1-일메틸]-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

{1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-3-일}-메탄올;

2-{1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-일}-에탄올;

테르트-부틸 4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;

6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-(1H-피라졸-4-일)-티에노[3,2-d]피리미딘;

4-(2-(2-메틸-2H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)모르폴린;

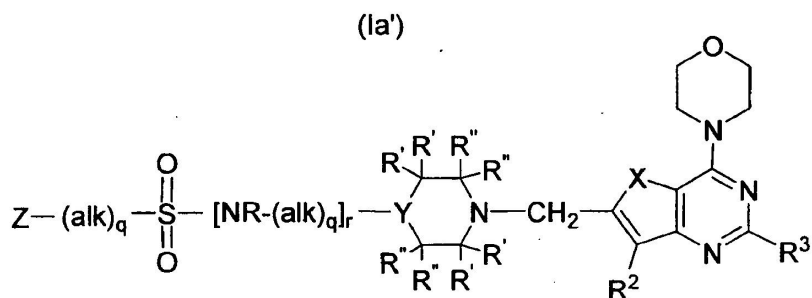
4-(2-(6-플루오로-1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)모르폴린; 또는

4-(2-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)모르폴린이 아닌, 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제 1항에 있어서, 융합 피리미딘 화합물이 하기 화학식 (Ia')의 융합 피리미딘 화합물인, 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Ia']



상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고;

Y는 N 또는 $-\text{CH}-$ 이고;

R^2 는 H, 할로 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

각각의 R' 는 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 하이드록시- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 옥소 ($=\text{O}$)기를 형성하거나; 또는 Y가 N인 경우, 상이한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 함께 $-\text{CH}_2-$ 교두(bridgehead)를 형성하고;

각각의 R'' 는 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'' 는 옥소 ($=\text{O}$)기를 형성하고;

Z는 R^{10} 또는 $-(\text{alk})_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 이고;

R^{10} 은 H, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬기, 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 CF_3 이고;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 $-(\text{alk})_q-\text{OR}$ 중에서 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;

q는 0 또는 1이고;

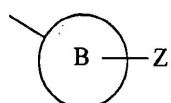
r은 0 또는 1이고;

alk는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌이며;

R은 H 또는 비치환 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

R^3 은

(a) 하기 화학식의 그룹:



(이때, B는 Z만으로 치환된 페닐환이거나, Z에 추가적으로, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO_2 , OR' , SR' , NR'_2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}'$, SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'_2$, $\text{NC}(\text{O})\text{R}'$ 및 $\text{CO}_2\text{R}'$ (여기에서 각 R' 는 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐환이고,

Z는 H, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, CH_2OR , $-\text{CO}_2\text{R}$, CF_2OH , $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$,

$-N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-S(O)_mN(R)_2$, $-OC(O)R$, $OC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_mR$, $-NRC(O)N(R)_2$, CN, 할로젠 및 $-NO_2$ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

(b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 0 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하고, 일환식 또는 이환식이며, Z, R^{20} , R^{20} 에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 옥소 기(=O), 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO_2 , OR' , SR' , NR'_2 , $C(O)R'$, SOR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NC(O)R'$ 및 CO_2R' (여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴기; 및

(c) 상기 (b)에서 직접 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된, 비치환 또는 치환된 벤젠환을 포함하는 그룹으로서, 벤젠환이 치환시 Z, R^{20} , R^{20} 에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO_2 , OR' , SR' , NR'_2 , $C(O)R'$, SOR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NC(O)R'$ 및 CO_2R' (여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 벤젠환인 그룹

중에서 선택되며;

각 R^{20} 은 할로젠, 알콕시, 카보시클릴, 5- 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로시클릭기, OH, CN, $N(R)_2$, $-COOR$ 및 $-CON(R)_2$ (여기서 각 R은 H 또는 비치환 알킬이다)로부터 선택되고;

다음:

(i) X가 S인 경우, R^3 은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이 고;

(ii) Y가 N이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 가 인다졸 -4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me, $-(alk)_q-NMe_2$ 및 $-alk$ -모르폴리 노 중에서 선택된 그룹 이외의 것이며;

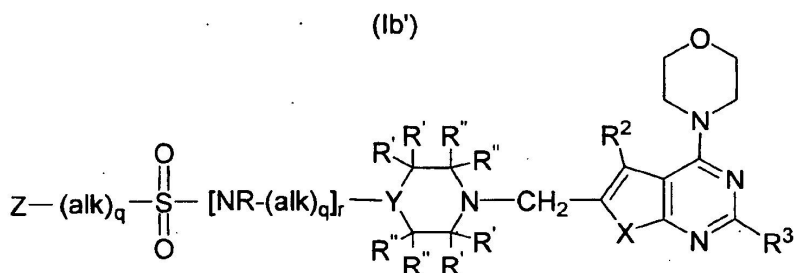
(iii) Y가 $-CH-$ 이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 가 인 다졸-4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me 이외의 것

을 조건으로 한다.

청구항 3

제1항에 있어서, 융합 피리디민 화합물이 하기 화학식 (Ib')의 융합 피리미딘 화합물인, 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Ib']



상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고;

Y는 N 또는 $-CH-$ 이고;

R^2 는 H, 할로 또는 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R'는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬 또는 하이드록시-C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'는 옥소 (=O)기를 형성하거나; 또는 Y가 N인 경우, 상이한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'는 함께 -CH₂- 교두를 형성하고;

각각의 R''는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R''는 옥소 (=O)기를 형성하고;

Z는 R¹⁰ 또는 -(alk)_q-NR^{11,12}이고;

R¹⁰은 H, C₃-C₆ 사이클로알킬기, 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 CF₃이고;

R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 -(alk)_q-OR 중에서 선택되거나, 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;

q는 0 또는 1이고;

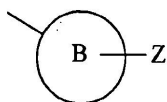
r은 0 또는 1이고;

alk는 C₁-C₆ 알킬렌이며;

R은 H 또는 비치환 C₁-C₆ 알킬이고; 및

R³은

(a) 하기 화학식의 그룹:



(이때, B는 Z만으로 치환된 페닐환이거나, Z에 추가적으로, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐환이고,

Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qN(R)₂, -C(O)N(R)₂, -N(R)₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, 할로겐 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

(b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하고, 일환식 또는 이환식이며, Z, R²⁰, R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 옥소 기(=O), 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴기; 및

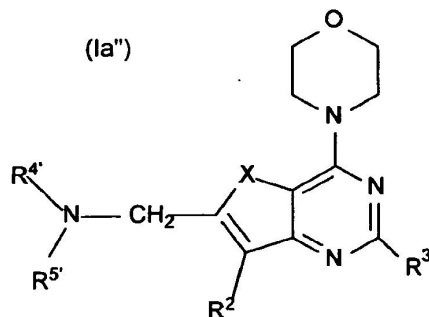
(c) 상기 (b)에서 직접 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된, 비치환 또는 치환된 벤젠환을 포함하는 그룹으로서, 벤젠환이 치환시 Z, R²⁰, R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 벤젠환인 그룹 중에서 선택되며;

각 R^{20} 은 할로젠, 알콕시, 카보시클릴, 5- 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로시클릭기, OH, CN, $N(R)_2$, $-COOR$ 및 $-CON(R)_2$, (여기서 각 R은 H 또는 비치환 알킬이다)로부터 선택된다.

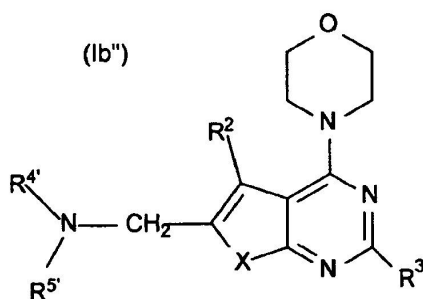
청구항 4

제1항에 있어서, 융합 피리미딘 화합물이 하기 화학식 (Ia'') 또는 (Ib'')의 융합 피리미딘 화합물인, 융합 피리디민 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Ia'']



[화학식 Ib'']



상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고;

R^2 는 H, 할로 또는 C_1-C_6 알킬이고;

$R^{4'}$ 는 C_1-C_6 알킬, $-(alk)_q$ -헤테로사이클릴 또는 $-(alk)_q-OR$ 이고;

$R^{5'}$ 는 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 $-(alk)_q$ -헤테로사이클릴기로서, 이때 상기 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 헤테로사이클릴기는 C_1-C_6 알킬, $-(alk)_q-OR$ 또는 $-S(O)_2R^{10}$ 에 의해 치환 또는 비치환되고;

R은 H 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{10} 은 H, C_3-C_6 사이클로알킬기, 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 CF_3 이고;

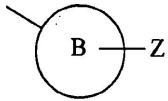
헤테로사이클릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 O 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기이고;

q는 0 또는 1이고;

alk는 C_1-C_6 알킬렌이며; 및

R^3 은

(a) 하기 화학식의 그룹:



(이때, B는 Z만으로 치환된 페닐환이거나, Z에 추가적으로, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐환이고,

Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qN(R)₂, -C(O)N(R)₂, -N(R)₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, 할로젠 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

(b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 0 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하고, 일환식 또는 이환식이며, Z, R²⁰, R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 옥소 기(=O), 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴기; 및

(c) 상기 (b)에서 직접 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된, 비치환 또는 치환된 벤젠환을 포함하는 그룹으로서, 벤젠환이 치환시 Z, R²⁰, R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' 및 CO₂R'(여기에서 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이다)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 벤젠환인 그룹

중에서 선택되며;

각 R²⁰은 할로젠, 알콕시, 카보시클릴, 5- 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로시클릭기, OH, CN, N(R)₂, -COOR 및 -CON(R)₂, (여기서 각 R은 H 또는 비치환 알킬이다)로부터 선택되고,

다음:

(i) 화학식 (Ia'')에서 X가 S인 경우, R³은 인돌 또는 3-하이 페닐기 이외의 것이고;

드록시

(ii) 화학식 (Ib'')에서 X가 S인 경우, R³은 인돌기 이외의 것을 조건으로 한다.

청구항 5

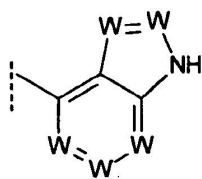
제1항에 있어서, R¹이 (4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸임을 특징으로 하는 융합 피리미딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

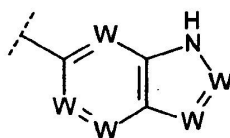
제1항에 있어서, R²가 H임을 특징으로 하는 융합 피리미딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

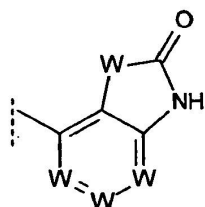
제1에 있어서, R^3 이 다음 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 융합 피리미딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



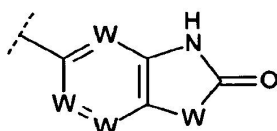
1 i



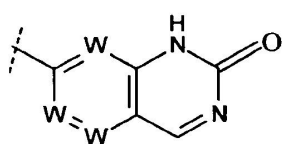
1 ii



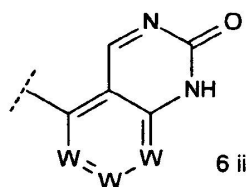
1 iii



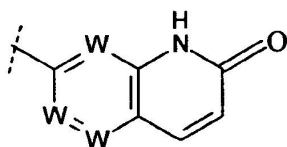
1 iv



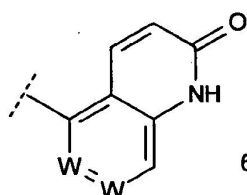
6 i



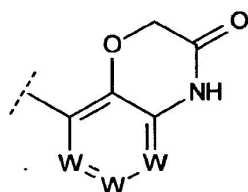
6 ii



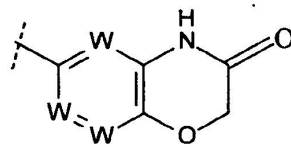
6 iii



6 iv



6 v



6 vi

상기 식에서, W는 CR^{10} 또는 N이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_tNR'R''$, 아릴, 헤테로아릴, 술폰 및 할로겐 중에서 선택된 것이며; R' 및 R''는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; t는 1 또는 2인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 R^3 이 1H-인다졸-4-일임을 특징으로 하는 융합 피리미딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허

용가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택된 융합 피리미딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- (1S,4S)-2-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-5-메틸술포닐-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(N-모르폴리노)술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-(((3S,5R)-3-메틸-4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(피리미딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-(((3S,5R)-3,5-디메틸-4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 6-(((2R,6S)-4-메틸술포닐-2,6-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 6-(((2R,6S)-4-이소프로필술포닐-2,6-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 6-(((2R,6S)-4-트리플루오로메틸술포닐-2,6-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 6-(((R)-4-메틸술포닐-3-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 3-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤젠술포나미드;
- (4-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올;
- 3-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤즈아미드;
- 1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-4-메틸술포닐피페라진-2-온;
- 1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸) 피페라진-1-일)-2-아미노-2-메틸프로판-1-온;
- 2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘;
- (3-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N-메틸-N-메톡시에틸아미노술포닐피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N,N-디메틸아미노술포닐피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N,N-디메틸아미노술포닐피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술포닐피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N-메틸아미노술포닐피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-7-메틸-6-((4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N-4-메틸피페라지노술포닐피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-이미다졸-1-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
- 2-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N,N-디메틸아미노술폰닐피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N-모르폴리노술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
 2-(1H-인다졸-4-일)-7-메틸-6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
 N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1-메틸술폰닐-N-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-아민;
 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘;
 (1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피롤리딘-2-일)-N-메틸술폰닐메탄아민;
 2-클로로-5-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀;
 N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-1-메틸술폰닐피페리딘-4-아민;
 4-플루오로-3-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀;
 2,3-디플루오로-5-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀;
 5-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)피리딘-3-올;
 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
 6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘;
 (3-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올;
 N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-테트라하이드로-N-메틸-2H-술폰닐피란-4-아민;
 N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1-(2-메톡시에틸)-N-메틸피페리딘-4-아민;
 N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N,1-디메틸피페리딘-4-아민;
 1-(2-하이드록시에틸)-4-((2-(3-하이드록시페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-2-온;
 4-((2-(3-하이드록시페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸피페라진-1-카르복사미드;
 (4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(사이클로프로필)메탄올;
 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((3-(메틸술폰닐)피롤리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
 2-(1H-인다졸-4-일)-6-(((S)-2-메틸-4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;
 (3-(6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올;
 1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온;
 4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르보알데히드;
 1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)에탄올;
 에틸 4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
 메틸 4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘;
 1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸-N-메틸술폰닐피롤리딘-3-아민;
 N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸(1-메틸술폰닐피롤리딘-2-일)메

탄아민;

N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸-(1-메틸술폰닐피롤리딘)-3-아민;

1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-4-올;

1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피롤리딘-3-올;

1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-3-올;

(S)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-올;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄올;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노에탄올;

2-(1H-인다졸-6-일)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-1-메틸피페리딘-4-아민;

(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1-메틸술폰닐피페라진-2-일)-N,N-디메틸메탄아민;

N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N,1-디메틸피페리딘-4-아민;

3-(6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤젠메틸술폰아민;

6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(피리미딘-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

N-메틸-3-(6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤즈아미드;

2-(3-플루오로페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘;

{5-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-피리미딘-2-일}-디메틸-아민;

6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

N-{4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-페닐}-메탄술폰아미드;

N-{4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-페닐}-아세트아미드;

6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일-티에노[2,3-d]피리미딘;

6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

3-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-퀴놀린;

4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-이소퀴놀린;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-이소퀴놀린;

3-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-퀴놀린;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-((S)-4-메탄술폰닐-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-6-[4-(프로판-2-술포닐)-피페라진-1-일메틸]-티에노[2,3-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-((R)-4-메탄술포닐-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술포닐-2,2-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술포닐-3,3-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-((2S,6R)-4-메탄술포닐-2,6-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸]-메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민;

2-{4-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-1-일}-N,N-디메틸-아세트아미드;

2-{4-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-1-일}-N-메틸-이소부티르아미드;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-5-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘;

(R)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판-1-온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시에탄온;

(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(테트라하이드로푸란-2-일)메탄온;

(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(1-아미노사이클로프로필)메탄온;

(S)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온;

(R)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄온;

(S)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온;

(R)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판-1-온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시에탄온;

(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(테트라하이드로푸란-2-일)메탄온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노-2-메틸프

로판-1-온;

(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(1-아미노사이클로프로필)메탄온;

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노에탄온;

(S)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온;

(R)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온; 및

1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄온;

2-(1H-인돌-4-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸피페리딘-4-아민;

(S)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온;

N-((2-(1H-인다졸-4-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N,1-디메틸피페리딘-4-아민;

6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘;

(S)-1-((S)-4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온;

2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-5-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

5-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;

2-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘;

6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[2,3-d]피리미딘;

6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)푸로[3,2-d]피리미딘;

N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1-이소프로필-N-메틸피페리딘-4-아민;

6-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘;

6-((4-이소프로필술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘;

6-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘;

(S)-2-하이드록시-1-(4-((7-메틸-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-하이드록시-1-(4-((4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-하이드록시-1-(4-((7-메틸-4-모르폴리노-2-(퀴놀린-3-일)티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-하이드록시-1-(4-((4-모르폴리노-2-(퀴놀린-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;

2-메틸-6-(6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘;

(S)-2-하이드록시-1-(4-((2-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;

6-(6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-인다졸-5-일)-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘;

2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘;

2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘;

4-(6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)벤젠-1,2-디아민;

4-(6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(피리도[2,3-b]피라진-7-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린;

5-(6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-1H-인다졸-3-아민;

6-(6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-1H-인다졸-3-아민;

4-(6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린;

4-(6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린;

4-(6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린;

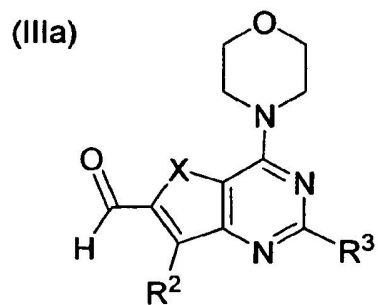
N,1-디메틸-N-((4-모르폴리노-2-(퀴놀린-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-4-아민; 및

(S)-2-하이드록시-1-(4-((7-메틸-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온.

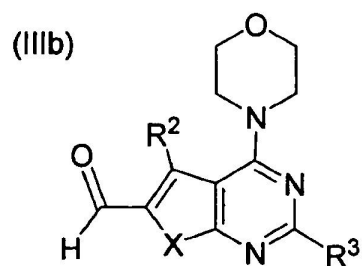
청구항 10

(a) 하기 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물을 적합한 환원제의 존재 하에서 화학식 NHR^4R^5 의 아민으로 처리하는 단계:

[화학식 IIIa]



[화학식 IIIb]

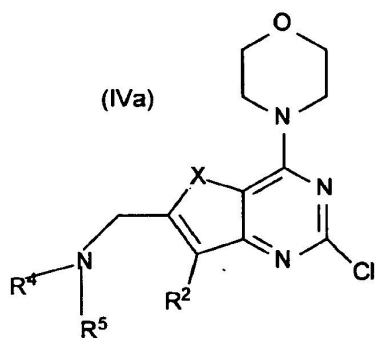


(상기 화학식에서, X, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 제1항에서 정의한 바와 같다)

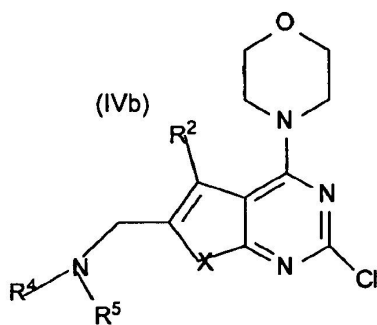
또는;

(b) 하기 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물을 Pd 촉매의 존재 하에서 화학식 R³B(OR¹⁵)₂의 붕소산 또는 이것의 에스테르로 처리하는 단계;

[화학식 IVa]



[화학식 IVb]



(상기 화학식에서, X , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제 1 항에서 정의한 바와 같으며, 각각의 R^{15} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 그룹 OR^{15} 는 이들이 부착되어 있는 붕소 원자와 함께, 피나콜라토 보로네이트 에스테르기를 형성한다)

를 포함하는, 제1항에서 정의한 화합물을 제조하는 방법.

청구항 11

약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제, 및 활성 성분으로서 제1항에 따른 화합물을 포함하는,

암, 면역 질환, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 물질대사/내분비 질환 및 신경성 질환 중에서 선택되는 질병의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

청구항 12

치료요법에 의해, 인체 또는 동물의 암, 면역 질환, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 물질대사/내분비 질환 및 신경성 질환 중에서 선택되는 질병의 치료 방법에 사용되는 제1항에서 정의한 화합물.

청구항 13

P13 키나제와 관련된 비정상적인 세포 성장, 기능 또는 거동으로부터 야기되는, 암, 면역 질환, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 물질대사/내분비 질환 및 신경성 질환 중에서 선택되는 질병의 치료에 사용되는 제1항에서 정의한 화합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

P13K-매개된, 암, 면역 질환, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 물질대사/내분비 질환 및 신경성 질환 중에서 선택되는 질병의 증상을 치료하기 위한 키트로서, ,

(a) 제1항에서 정의한 화합물을 포함하는 제1의 의약 조성물;

(b) 사용 안내문; 및

(c) 항-과대증식성 활성을 가진 제2의 화합물을 함유하는 제2의 의약 조성물을 포함하며,

상기 안내문은 상기 제1 및 제2의 의약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 동시, 연속 또는 별도 투여하기 위한 안내를 포함하는 키트.

청구항 16

삭제

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

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

명세서

기술분야

[0001] 발명의 우선권

[0002] 본 출원은 2006년 4월 26일자로 제출된 바 있는 미국 가출원 제 60/795,048 호를 우선권으로 주장하는 출원이다. 이에, 상기 가출원의 전체 내용은 본원에 참고로 인용되어 있다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 피리미딘 유도체 및 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)의 저해제로서 이것의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol; 본원 이하에서는 "PI"로 약칭함)은 세포막에서 발견되는 많은 인지질 중 하나이다. 최근 들어, PI가 세포내 신호 전달시 중요한 역할을 한다는 사실이 분명해졌다. 1980년대 후반, PI3 키나제(PI3K)가 포스파티딜이노시톨에서 이노시톨환의 3번-위치를 인산화하는 효소임이 밝혀졌다(D. Whitman 외 다수, 1988, Nature, 332, 664).

[0007] PI3K가 처음에는 단일 효소인 것으로 파악되었으나, 다수의 서브타입이 PI3K 내에 존재하는 것으로 현재 밝혀졌다. 각 서브타입은 활성을 조절하는 각자의 메카니즘을 가지고 있다. 생체의 기질 특이성을 토대로 PI3K에서 3종의 주 유형(classes)이 규명되었다(B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). I형 PI3K에 대한 기질은 PI, PI 4-포스페이트(PI4P) 및 PI 4,5-비포스페이트(PI (4,5)P2)이다. I형 PI3K는 그 활성화 메카니즘의 측면에서 두 가지 그룹, Ia형 및 Ib형으로 세분된다. Ia형 PI3K는 티로신 카나제-커플링된 수용체로부터 신호를 전달하는 PI3K p110 α , p110 β 및 p110 δ 서브타입을 포함한다. Ib형 PI3K는 G 단백질-커플링된 수용체에 의해 활성화되는 p110 γ 서브타입을 포함한다. PI 및 PI(4)P는 II형 PI3K에 대한 기질로 공지되어 있다. II형 PI3K는 C 말단부에 C2 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 PI3K C2 α , C2 β 및 C2 γ 서브타입을 포함한다. III형 PI3K에 대한 기질에는 단지 PI만이 해당된다.

[0008] PI3K 서브타입 중에서, 지금까지는 Ia형 서브타입에 대해 가장 자세한 조사가 이루어졌다. 3종의 Ia형 서브타입은 110 kDa의 촉매성 서브유닛과 85 kDa 또는 55 kDa의 조절성 서브유닛의 이종이합체(heterodimers)이다. 조절성 서브유닛은 SH2 도메인을 포함하며, 티로신 키나제 활성을 가진 성장 인자 수용체 또는 발암유전자 생성물에 의해 인산화된 티로신 잔기에 결합하여, 지질 기질의 인산화를 수행하는 p110 촉매성 서브유닛의 PI3K 활성을 유도한다. 따라서, Ia형 서브타입은 세포 증식 및 발암현상과 관련이 있는 것으로 파악된다.

[0009] 약력학적 및 약동학적 특성이 개선된 I형 PI3 키나제 저해제에 대한 지속적인 요구가 있어 왔다. 이에, PI3 키나제/Akt/PTEN 경로가 항암 약물의 개발에 있어 관심의 표적이 되고 있는바, 그 이유는 이러한 약제가 증식을 억제하고, 세포자멸의 퇴행을 반전시키며, 암 세포 내 세포독성제에 대한 내성을 극복할 수 있을 것으로 기대되기 때문이다. PI3 키나제 저해제에 대해서는 다음 문헌들에서 보고된 바 있다(Yaguchi 외 다수 (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 2004006916; WO 2003037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 2003158212; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070). 워트만닌(Wortmannin) 유사체가 포유동물에서 PI3 키나제 활성을 가지고 있다(US 6703414; WO

97/15658).

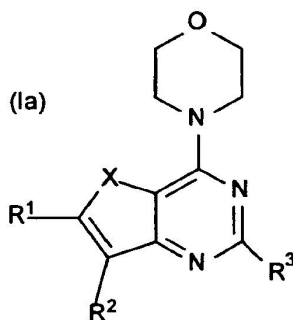
발명의 상세한 설명

발명의 개요

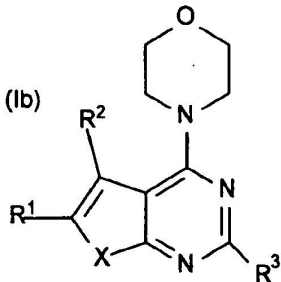
본 발명에 따라, 신규한 부류의 융합 피리미딘 화합물들이 물리화학적 및 약력학적 특성상 약물-유사 특징을 가진 PI3K의 효과적인 저해제임이 밝혀졌다. 이 화합물들은 Ib형보다는 Ia형 PI3K, 특히 p110 α 서브타입에 대해 선택성을 나타낸다.

따라서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 융합 피리미딘 화합물 및 이것의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 Ia



화학식 Ib



상기 화학식에서, X는 O 또는 S이고, 그룹 R^1 , R^2 및 R^3 는 본원에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 다른 양태는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 티에노피리미딘 또는 푸라노피리미딘 및 약학적 허용 염을 함유하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다. 이 약학적 조성물은 증식 억제제, 소염제, 면역조절제, 항신경성 인자, 심혈관 질환 치료용 약제, 간 질환 치료용 약제, 항바이러스제, 혈관 질환 치료용 약제, 당뇨병 치료용 약제, 및 면역결핍성 질환 치료용 약제 중에서 선택한 1종 이상의 부가적 치료제를 추가로 포함할 수도 있다.

본 발명의 다른 양태는 PI3 키나제를, 억제 유효량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이것의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물 또는 약학적 허용 염 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하여, PI3 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 양태는 PI3 키나제에 의해 조절되는 질환 또는 질병의 치료를 요하는 포유동물에게, 유효량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이것의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물, 또는 약학적 허용 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하여, 상기한 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다. 상기한 질환, 증상 또는 질병의 일례로는 과대증식성 질환(예, 흑색종 및 기타 피부암을 비롯한 암), 신경퇴행, 심장 비대증, 통증, 편두통, 신경손상적 질환, 발작, 당뇨병, 간비대증, 심혈관 질환, 알츠하이머 질환, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 죽상동맥경화증, 재협착증, 건선, 알레르기 질

환, 염증, 신경 질환, 호르몬-관련 질환, 장기 이식 관련 증상, 면역결핍 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 감염성 질환, 세포사 관련 증상, 트롬빈-유도성 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병(CML), 간 질환, T 세포 활성화 환을 수반하는 병리학적 면역 증상, 및 CNS 질환이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다.

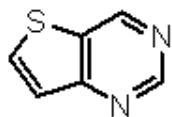
[0019] 본 발명의 다른 양태는 과대증식성 질환의 치료를 요하는 포유동물에게, 유효량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이것의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물, 또는 약학적 허용 염 또는 전구약물을, 단독으로 또는 항-과대증식 특성을 지닌 1종 이상의 부가적 화합물과 병행하여 투여하는 것을 포함하여, 상기한 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0020] 추가적 양태에 있어서, 본 발명은 포유동물 내에서 PI3 키나제에 의해 조절되는 질환 또는 증상을 치료하는데 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 부가적 양태는 포유동물 내에서 PI3 키나제에 의해 조절되는 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조함에 있어 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.

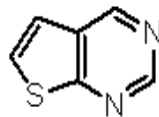
[0021] 본 발명의 다른 양태는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이것의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물, 또는 약학적 허용 염 또는 전구약물, 용기 및 임의로 치료방법을 나타내는 패키지 삽입물 또는 라벨을 함유하는 키트를 포함한다.

[0022] 발명의 상세한 설명

[0023] 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 위치이성질체(regioisomers)로서 즉, 티에노피리미딘 (X = 황) 또는 푸라노피리미딘 (X = 산소) 합환계내 X 원자의 위치면에서 차이가 있다. 화학식 (Ia) 및 (Ib)에 속하는 환계에서 다음과 같은 4가지 위치이성질체 형태가 가능하다:

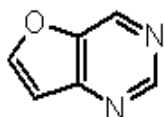


[0024]

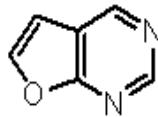


[0025] 티에노[3,2-*d*]피리미딘

티에노[2,3-*d*]피리미딘



[0026]



[0027] 푸로[3,2-*d*]피리미딘

푸로[2,3-*d*]피리미딘

[0028] 이에, 본 발명의 화합물은 화학식 (Ia), (Ia'), (Ia'') 및 (Ia'''), 그리고 (Ib), (Ib'), (Ib'') 및 (Ib''')의 4-모르폴리노 티에노피리미딘과 4-모르폴리노 푸라노피리미딘 화합물 각각의 위치이성질체 둘다를 포함한다.

[0029] 정의

[0030] 본원에서 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료"는 암 발생 또는 전이와 같은, 개체의 원치않는 생리적 변화 또는 질환을 예방 또는 경감(완화)하고자 할 때, 치료적 처치 및 예방 또는 방지목적의 처리 모두를 지칭한다. 본 발명의 목적상, 유리한 또는 목적하는 임상학적 결과로는 감지가능 여부와는 무관하게, 증상의 완화, 질환 정도의 경감, 질환 상태의 안정(즉, 비-악화), 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 호전 또는 악화, 및 진정(부분 또는 전반적)이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다. "치료"란 치료받지 않을 경우 예상되는 생존기간에 비해, 생존 기간을 연장시킴을 또한 의미할 수 있다. 치료를 요하는 자로는 이미 증상이나 질환을 앓고 있는 자뿐만 아니라, 증상이나 질환에 걸리기 쉬운 자, 또는 증상이나 질환의 예방이 필요한 자도 포함된다.

[0031] "치료학적 유효량"이란 문구는 (i) 특정 질환, 증상 또는 질병을 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 증상 또는 질병중 한 가지 이상의 증세를 완화, 호전 또는 퇴치하거나, 또는 (iii) 본원에 기술된 특정 질환, 증상 또는 질병중 한 가지 이상의 증세가 개시되는 것을 예방하거나 지연시키는 본 발명 화합물의 용량을 의미한다. 암의 경우, 치료학적 유효량의 약물은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 암 세포가 말초 기관 내로 침투하는 것을 억제하고(즉, 어느 정도 감속 및 바람직하게는 저지시키고); 종양 전이를 억제하고(즉, 어느 정도 감속 및 바람직하게는 저지시키고); 종양 성장을 어느 정도 억제하고; 및/또는 암 관련 증세 하나 이

상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 상기 약물이 기존 암 세포를 성장 예방 및/또는 사멸시킬 수 있는 정도라면, 상기 약물은 세포증식억제성 및/또는 세포독성이라 할 수 있다. 항암 요법의 경우, 그 효력은 예를 들면 질환 진행까지의 시간(TTP)을 평가하고/하거나 반응 속도(RR)를 측정함으로써 예측할 수 있다.

[0032] "약학적으로 허용가능한"이란 문구는 해당 물질 또는 조성물이 제제를 함유하는 기타 다른 성분들 및/또는 이를 사용하여 치료하고자 하는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 상용가능한 것이어야 한다.

[0033] "암" 및 "암적인"란 용어는 조절되지 않는 세포 성장을 일반적 특징으로 하는 포유동물내 생리적 상태를 지칭하거나 설명하는 것이다. 암의 일례로는 암종, 림프종, 아세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프계 종양이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예시로는 편평 세포암(예, 상피 편평 세포암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암("NSCLC"), 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종을 비롯한 폐암, 복막암, 간세포암, 위장암을 비롯한 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암종, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종 뿐만 아니라 두경부암이 포함된다.

[0034] "화학치료제"란 암 치료에 유용한 화학적 화합물을 말한다. 화학치료제의 일례로는 다음과 같은 것들이 포함된다: 에를로티닙(Erlotinib) (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미브(Bortezomib) (VELCADE®, Millennium Pharm.), 풀베스트란트(Fulvestrant) (FASLODEX®, AstraZeneca), 수텐트(Sutent) (SU11248, Pfizer), 레트로졸(Letrozole) (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트(Imatinib mesylate) (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), 옥살리플라틴(Oxaliplatin) (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 레우코보린(Leucovorin), 라파마이신(Rapamycin) (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙(Lapatinib) (TYKERB® GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파르닙(Lonafarnib) (SCH 66336), 소라페닙(Sorafenib) (BAY43-9006, Bayer Labs), 및 게피티닙(Gefitinib) (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), 알킬화제류, 예를 들면 티오테파(thiotepa) 및 CYTOXAN® 사이클로포스파미드; 알킬술로네이트류, 예를 들면 부숴판(busulfan), 임프로숴판(improsulfan) 및 피포숴판(piposulfan); 아지리딘류, 예를 들면 벤조도파(benzodopa), 카르보쿠오네(carboquone), 메투레도파(meturedopa) 및 우레도파(uredopa); 알트레타민(altrretamine), 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸로멜라민을 포함한 에틸렌이민류 및 메틸아멜아민류; 아세토제닌류 (특히, 불라타신(bullatacin) 및 불라타시논(bullatacinone)); 캄토테신(camptothecin) (합성 유사체 토포테칸(topotecan) 포함); 브리오스타틴(bryostatin); 칼리스타틴(callystatin); CC-1065 (아도젤레신(adozelesin), 카르젤레신(carzelesin) 및 비젤레신(bizelesin) 합성 유사체 포함); 크립토파이신류(cryptophycins) (특히, 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 도라스타틴(dolastatin); 두오카르마이신(duocarmycin) (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈(eleutherobin); 판크라티스타틴(pancratistatin); 사르코딕티인(sarcodictyin); 스폰지스타틴(spongistatin); 질소 머스타드류, 예를 들면 클로르암부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 클로로포스파미드(chlorophosphamide), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스파미드(ifosfamide), 메클로르에타민(mechlorethamine), 메클로르에타민 옥시드 하이드로클로라이드(mechlorethamine oxide hydrochloride), 메팔란(melphalan), 노벰비친(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofوسفamide), 우라실 머스타드; 니트로소우레아류, 예를 들면 카르무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine), 및 란임누스틴(ranimustine); 항생제류, 예를 들면 에네디인(enediye) 항생제류 (예, 칼리케아미신(calicheamicin), 특히 칼리케아미신 감마 1I(calicheamicin gamma1I) 및 칼리케아미신 오메가 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 다이네미신 A(dynemicin A)를 포함한 다이네미신; 비스포스포네이트류, 예를 들면 클로드론에이트(clodronate); 에스페라미신(esperamicin); 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 크로모포어(neocarzinostatin chromophore) 및 관련 크로모프로테인 에네디인(chromoprotein enediye) 항생제 크로모포어, 아클라시노마이신류(aclacinomysins), 악티노마이신(actinomycin), 아우트라마이신(authramycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신류(bleomycins), 각티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabycin), 카르미노마이신(carminomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이시니스(chromomycinis), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (doxorubicin), 모르폴리노-독소루비신(morpholino-doxorubicin), 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신, 에피루비신(epirubicin), 에소루비신(esorubicin), 이다루비신(idarubicin), 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신류(mitomycins), 예를 들면 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신스(olivomycins), 페플로마이신(peplomycin), 포르피로마이신(porfiromycin), 푸로마이신(puromycin), 쿠엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트랩토니그

린(streptonigrin), 스트렙토조신(streptozocin), 투베르시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin); 항-대사산물류, 예를 들면 메토틱렉세이트(methotrexate) 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체류, 예를 들면 데노프테린(denopterin), 메토틱렉세이트, 프테로프테린(pteropterin), 트리메트렉세이트(trimetrexate); 푸린 유사체류, 예를 들면 플루다라빈(fludarabine), 6-머캅토푸린(6-mercaptopurine), 티아미프린(thiamiprine), 티오구아닌(thioguanine); 피리미딘 유사체류, 예를 들면 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘(azacitidine), 6-아자우리딘(6-azauridine), 카르모푸르(carmofur), 사이타라빈(cytarabine), 디데옥시우리딘(dideoxyuridine), 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine), 플록스우리딘(floxuridine); 안드로겐류, 예를 들면 칼루스테론(calusterone), 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 에피티오스타놀(epitioastanol), 메피티오스탄(mepitioastane), 테스톨락톤(testolactone); 항-아드레날류, 예를 들면 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 미토탄(mitotane), 트릴로스탄(trilostane); 폴산 보충제, 예를 들면 프롤린산(frolinic acid); 아세글라톤(aceglatone); 알도포스파미드 글리코사이드(aldophosphamide glycoside); 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 에닐우라실(eniluracil); 암사크린(amsacrine); 베스트라부실(bestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트렉세이트(edatraxate); 데포파민(defofamine); 데메콜친(demecolcine); 디아지쿠온(diaziquone); 엘포르니틴(elfornithine); 엘립티늄 아세테이트(elliptinium acetate); 에포틸론(epothilone); 에토글루시드(etoglucid); 갈륨 니트레이트(gallium nitrate); 하이드록시우레아(hydroxyurea); 렌티난(lentinan); 로니다이닌(lonidainine); 마이탄시노이드류(maytansinoids), 예를 들면 마이탄신(maytansine) 및 안사미토신류(ansamitocins); 미토구아존(mitoguazone); 미토크산트론(mitoxantrone); 모피단몰(mopidanmol); 니트라에린(nitraerine); 펜토스타틴(pentostatin); 페나메트(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 로소칸트론(losoxantrone); 포도필린산(podophyllinic acid); 2-에틸하이드라지드(2-ethylhydrazide); 프로카르바진(procarbazine); PSK® 폴리사카라이드 착물 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산(razoxane); 리족신(rhizoxin); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄(spirogermanium); 테누아존산(tenuazonic acid); 트리아지쿠온(triaziquone); 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센류(trichothecenes) (특히, T-2 독신 베라쿠린 A(verracurin A), 로리딘 A(roridin A) 및 안구이딘(anguidine)); 우레탄(urethan); 빈데신(vindesine); 다카르바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미토락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가사이토신(gacytosine); 아라비노시드(arabinoside) ("Ara-C"); 사이클로포스파미드(cyclophosphamide); 티오테파(thiotepa); 탁소이드류(taxoids), 예를 들면 TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (Cremophor-free), 파클리탁셀(paclitaxel)의 알부민-조작된 나노입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), 및 TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로르암부실(chloranmbucil); GEMZAR® (gemcitabine); 6-티오구아닌(6-thioguanine); 머캅토푸린(mercaptopurine); 메토틱렉세이트; 플래티늄 유사체, 예를 들면 시스플라틴(cisplatin) 및 카르보플라틴(carboplatin); 빈블라스틴(vinblastine); 에토포시드(etoposide) (VP-16); 이포스파미드(ifosfamide); 미토크산트론(mitoxantrone); 빈크리스틴(vincristine); NAVELBINE® (vinorelbine); 노반트론(novantrone); 테니포시드(teniposide); 에다트렉세이트(edatrexate); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린(aminopterin); 카펙시타빈(capecitabine) (XELODA®); 이반드로네이트(ibandronate); CPT-11; 토포이소머라제 저해제(topoisomerase inhibitor) RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(difluoromethylornithine) (DMFO); 레티노이드류, 예를 들면 레티노산; 및 상기한 것들중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0035]

"화학치료제"의 정의에는 또한 다음과 같은 것들이 포함된다: (i) 항-에스트로겐류 및 선택성 에스트로겐 수용체 조절인자(SERM)와 같이 종양 상에서 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 항-호르몬제류, 예를 들면 타목시펜(tamoxifen) (NOLVADEX®; tamoxifen citrate 포함), 랄록시펜(raloxifene), 드롤록시펜(droloxifene), 4-하이드록시타목시펜(4-hydroxytamoxifen), 트리오시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY117018, 오나프리스톤(onapristone), 및 FARESTON® (toremifene citrate); (ii) 부신내 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 저해제류, 예를 들면 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), MEGASE® (megestrol acetate), AROMASIN® (exemestane; Pfizer), 포르메스타니(formestane), 파드로졸(fadrozole), RIVISOR® (vorozole), FEMARA® (letrozole; Novartis), 및 ARIMIDEX® (anastrozole; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐류, 예를 들면 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 류프롤리드(leuprolide), 및 고세렐린(goserelin); 뿐 아니라 트록사시타빈(troxacitabine) (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 저해제류; (v) 지질 키나제 저해제류; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오티드류, 특히 비정상 세포 증식에 관련된 신호전달 경로에서 유전자 발현을 억제하는

것들, 예를 들면 PKC-알파, 랄프(Ralf) 및 H-Ras; (vii) 리보자임류, 예를 들면 VEGF 발현 저해제 (예, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 저해제; (viii) 유전자 치료 백신 같은 백신류, 예를 들면 ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; 토포이소머라제 1 저해제, 예를 들면 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) 항-혈관형성제류, 예를 들면 베바시주마브(bevacizumab) (AVASTIN®, Genentech); 및 (x) 상기한 것들중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0036] 본 출원에서 사용된 "전구약물"이란 용어는 모 화합물 또는 모 약물과 비해 세포에 대한 세포독성이 미약하고, 보다 활성적인 모체 형태로 효소에 의해 또는 가수분해에 의해 활성화 또는 전환될 수 있는 본 발명 화합물의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다 [예시로, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella 외 다수, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," *Directed Drug Delivery*, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985) 참조]. 본 발명의 전구약물로는 보다 활성적인 세포독성 유리약물로 전환가능한 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 펩티드-함유 전구약물, D-아미노산-변성 전구약물, 글리코실화된 전구약물, β -락탐-함유 전구약물, 임의 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물, 임의 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 5-플루오로시토신 및 기타 5-플루오로우리딘 전구약물이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다. 본 발명에 사용하기 위한 전구약물 형태로 유도체화할 수 있는 세포독성 약물의 일례로는 본 발명의 화합물 및 전술한 바와 같은 화학치료제가 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다.

[0037] "대사산물"이란 특정 화합물 또는 이것의 염이 체내에서 물질대사를 통해 생성된 산물을 말한다. 화합물의 대사 산물은 해당 분야에 공지된 통상적 기술과 본원에서 기술한 바와 같은 시험에 의해 측정된 활성도를 이용하여 규명할 수 있다. 이러한 산물은 예를 들면 투여한 화합물의 산화반응, 환원반응, 가수분해반응, 아미드화반응, 탈아미드화반응, 에스테르화반응, 탈에스테르화반응, 효소적 분해반응 등으로부터 산출될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을, 이것의 물질대사성 산물을 산출하기에 충분한 기간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 과정에 의해 생성된 화합물을 비롯하여, 본 발명 화합물의 대사산물들을 포함한다.

[0038] "리포좀"은 약물(본원에 개시된 PI3 키나제 저해제 및 임의로는 화학치료제)을 포유동물에게 전달하는데 유용한 다양한 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 구성된 소포체를 말한다. 리포좀의 성분은 생체막의 지질 배열과 유사한 이중 형태로 배열되어 있는 것이 보편적이다.

[0039] "키랄(chiral)"이란 용어는 거울상 파트너의 비-겹침현상(non-superimposability)의 특성을 가진 분자를 지칭하며, 반면에 용어 "아키랄(achiral)"은 거울상 파트너 위에 겹쳐지는 분자를 지칭한다.

[0040] "입체이성질체(stereoisomers)"란 용어는 화학적 구조는 동일하지만, 공간내 원자 또는 그룹의 배열 면에서는 상이한 화합물을 지칭한다.

[0041] "부분입체이성질체(diastereomer)"란 2개 이상의 키랄성 중심을 가지며, 해당 분자가 서로의 거울 상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들면 용점, 비점, 스펙트럼 성질 및 반응성을 가진다. 부분입체이성질체의 혼합물은 전기영동과 크로마토그래피 같은 고 분해능 분석 절차에 의해 분리할 수 있다.

[0042] "거울상이성질체(enantiomers)"란 서로의 비-겹침 거울 상인 화합물의 두 입체이성질체를 지칭한다.

[0043] 본원에서 사용된 입체화학적 정의 및 범례들은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. 및 Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]에 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 포함하므로, 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체(atropisomer) 뿐만 아니라, 라세미 혼합물 같은 이들의 혼합물을 포함하되, 이들로만 한정되지 않는 본 발명 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 발명의 일부를 형성한다. 다수의 유기 화합물들은 임의적 활성 형태로 존재하며, 즉 평면-편광의 평면을 회전하는 능력을 지니고 있다. 임의적 활성 화합물을 기술함에 있어서, 접두사 D와 L, 또는 R과 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대적 배위를 표시하는데 사용된다. 접두사 d와 l 또는 (+)와 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 표시를 나타내는데 사용하는 것으로, (-) 또는 l은 화합물이 좌회전상임을 의미한다. (+) 또는 d의 접두사가 붙은 화합물은 우회전상이다. 제시된 화학적 구조에 대해, 이들 입체이성질체는 서로의 거울 상인 경우를 제외하면 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로 지칭할 수도 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물을 때론 거울상이성질체 혼합

물이라 부른다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물을 라세미 혼합물(racemic mixture) 또는 라세미체(racemate)라 지칭하는데, 이는 화학적 반응 또는 과정 중에 입체선택 또는 입체특이성이 나타나지 않는 경우에 발생할 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세미체"란 용어는 광학적 활성이 없는 2종의 거울상이성질체 종류의 등몰량 혼합물을 지칭한다.

[0044] 용어 "호변이성질체(tautomer)" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는 상이한 에너지의 구조적 이성질체를 지칭한다. 예를 들면, 양성자 호변이성질체(또는 양성자성 호변이성질체로도 공지됨)에는 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화반응과 같은 양성자의 이동을 통한 상호전환체가 포함된다. 원자가 호변이성질체에는 결합 전자중 일부의 재편성에 의한 상호전환체가 포함된다.

[0045] 알킬기는 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소 라디칼이다. 이러한 것으로는 C_1 - C_{20} 알킬, 예를 들면 C_1 - C_6 알킬 같은 C_1 - C_{10} 알킬이 일반적이다. C_1 - C_6 알킬은 일반적으로 C_1 - C_4 알킬이다. 이러한 것으로는 예를 들자면 메틸 (Me, $-CH_3$), 에틸 (Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 또는 3,3-디메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) 이 가능하다.

[0046] 알킬기가 치환된 경우, 이는 일반적으로 할로젠, 알콕시, 카르보사이클릴, 전술한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기, OH, SR, CN, 니트로, NR_2 , $-COOR$, $-C(O)R$, $S(O)_mR$ 및 $-CONR_2$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체 R^{20} 을 보유하며, 이때, 각각의 R은 H, 비치환 알킬 또는 C_3 - C_{10} 사이클로알킬이고, m은 1 또는 2이다. 이는 예를 들면 하이드록시알킬기, 할로알킬기 또는 그룹 $-alk-N(R^4)(R^5)$ 이며, 이때 alk는 알킬렌쇄이고, R^4 와 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, N, S 및 O 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하며, 벤젠환에 융합할 수 있으며, 비치환 또는 치환된 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성한다.

[0047] 일반적으로 R^{20} 은 할로젠, 알콕시, 카르보사이클릴, 전술한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기, OH, CN, NR_2 , $-COOR$, 및 $-CONR_2$ 중에서 선택되며, 이때, 각각의 R은 H 또는 전술한 바 있는 비치환 알킬이다. 이는 예를 들면 할로알킬기 또는 그룹 $-alk-N(R^6)(R^5)$ 이며, 이때 alk는 알킬렌쇄이고, R^4 와 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 전술한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성한다.

[0048] 알킬렌기는 비치환 또는 치환된, 직쇄 또는 측쇄의 포화 2가 탄화수소기이다. 일반적으로 이는 C_1 - C_8 알킬렌, 예를 들면 C_1 - C_6 알킬렌이다. 바람직한 것은 C_1 - C_4 알킬렌, 예를 들면 메틸렌, 에틸렌, i-프로필렌, n-프로필렌 t-부틸렌, s-부틸렌 또는 n-부틸렌 같은 C_2 - C_4 알킬렌이다. 이는 또한 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌 및 이것의 다양한 측쇄 이성질체일 수 있다. 알킬렌기가 치환되어 있는 경우, 이는 일반적으로 전술한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 치환된다.

[0049] 알켄일기는 하나 이상의 이중 결합을 가진, 비치환 또는 치환된, 직쇄 또는 측쇄의 탄화수소 라디칼이다. 일반적으로 이는 C_2 - C_8 알켄일, 예를 들면 알릴, 부텐일, 부타디엔일, 펜텐일 또는 헥센일 같은 C_2 - C_6 알켄일이다. 알켄일이 치환되어 있는 경우, 이는 일반적으로 전술한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 또는 전술한 그룹 R^{20} 에 의해 치환 또는 비치환된 알킬에 의해 치환된다.

[0050] 알킨일기는 하나 이상의 삼중 결합을 가진 비치환 또는 치환된, 직쇄 또는 측쇄의 탄화수소 라디칼이다. 일반적으로 이는 C_2 - C_8 알킨일, 예를 들면 에틴일, 프로핀일 또는 부틴일 같은 C_2 - C_6 알킨일이다. 알킨일기가 치환되어

있는 경우, 이는 일반적으로 전술한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 또는 전술한 그룹 R^{20} 에 의해 치환 또는 비치환된 알킬에 의해 치환된다.

[0051] 할로알킬기는 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환된, 전술한 바 있는 알킬기이다. 이는 퍼할로알킬기, 예를 들면 트리플루오로메틸 또는 퍼플루오로헥실일 수 있다.

[0052] 할로젠은 염소, 플루오르, 브롬 또는 요오드이다. 일반적으로 이는 브롬 또는 요오드이다.

[0053] 알콕시기는 일반적으로 C_1-C_6 알콕시, 예를 들면 메톡시, 에톡시, i-프로폭시, n-프로폭시, t-부톡시, n-부톡시 또는 s-부톡시 같은 C_1-C_4 알콕시이다. 이는 예를 들면 전술한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 또는 전술한 그룹 R^{20} 에 의해 치환 또는 비치환된 알킬에 의해 치환 또는 비치환된다. 일반적으로 이는 카르보사이클릴, 모르폴리노, OH, CN, NR_2 , $-COOR$ 또는 $-CONR_2$ 에 의해 치환되며, 이때 각각의 R은 H 또는 전술한 바 있는 비치환된 알킬이다.

[0054] 카르보사이클릴기는 일반적으로 탄소수 3 내지 10의 비-방향족의 포화 일환식 탄화수소환이다. 이러한 것으로는 C_3-C_8 사이클로알킬기 또는 C_5-C_{10} 사이클로알킬기, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이 가능하다. 카르보사이클릴기는 예를 들면 전술한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 또는 전술한 그룹 R^{20} 에 의해 치환 또는 비치환된 알킬에 의해 치환 또는 비치환될 수 있다. 일반적으로 이는 알콕시, 모르폴리노, OH, CN, NR_2 , $-COOR$ 또는 $-CONR_2$ 에 의해 치환되며, 이때 각각의 R은 H 또는 전술한 바 있는 비치환된 알킬이다.

[0055] 본원에서 사용된 용어 "사이클릴"은 C_3-C_6 사이클로알킬기, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 의미한다. 구체적으로, 사이클릴은 사이클로프로필기이다.

[0056] N, S 및 O 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기는 비치환 또는 치환되며, 일반적으로 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘 및 티오모르폴린 중에서 선택된다.

[0057] 전술한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기가 치환되어 있는 경우, 이는 일반적으로 하나 이상의 치환체, 예를 들면 1, 2 또는 3개의 치환체, 일반적으로 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된다. 일반적으로 치환체들은 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 알콕시, $-NR_2$, $-N(R'')-alk-OR$, $-alk-OR$, $-O-alk-OR$, $-alk-C(O)NR_2$, $-C(O)NR_2$, $-alk-Het$, $-N(R)-Het$, $-O-Het$, $-N(R)-C(O)-alk-OR$, $-C(O)-N(R)-alk-OR$, $-alk-S(O)_2R$, $-N(R)-alk-OR$, $-alk-NR'R''$, $-N(R'')-S(O)_2R$, $-S(O)_2R''$, $-alk-N(R)-alk-OR$, $-S(O)_2alk-OR$, 전술한 바 있는 제 2의 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기, 비치환 또는 치환되며 벤젠환에 융합될 수 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기, $-COOR$, $-CONR_2$, 옥소 ($=O$), $-SO_2NR_2$, $-SO_2-alk-NR_2$ 및 $-CO-alk-OR$ 중에서 선택되며, 이때 alk는 전술한 바 있는 알킬렌쇄이고; Het는 비치환 또는 치환된, 본원에서 정의한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로아릴기이며; R은 H 또는 알킬이거나, 또는 2개의 그룹 R이 N에 결합되어 있는 경우, 이들은 N 원자와 함께 비치환 또는 치환된 전술한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성할 수 있으며; R' 및 R'' 각각은 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고; 및 R'''는 예를 들면 CF_3 , NR_2 , OR, 본원에서 정의한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기 또는 본원에서 정의한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로아릴기에 의해 치환 또는 비치환된 알킬로서, 상기 헤테로사이클기 및 헤테로아릴기는 비치환 또는 치환된다. 이는 전술한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 또는 전술한 그룹 R^{20} 에 의해 치환 또는 비치환된 알킬에 의해 치환될 수도 있다.

[0058] 일반적으로 상기에서 정의한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기는 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 알콕시, 상기 정의한 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기, 비치환 또는 치환되고, 벤젠환에 융합될 수 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기, $-COOR$, $-CONR_2$, $-CONR$, 옥소 ($=O$), OH, $-NSO_2R$, $-SO_2NR_2$ 또는 $-CO(CH_2)_nOR$, $-SO_2R''$ 중에서 선택된 그룹에 의해 치환되며, 이때 R은 H 또는 알킬, $-NR'R''$ (여기서 R' 및 R'' 각각은 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시임)이고, R'''는 예를 들면 NR_2 에 의해 치환 또는 비치환된 알킬 또는 본원에서 정의한 바 있는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기이다.

[0059] 보다 일반적인 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기는 비치환 또는 치환(예를 들면 상기 정의한 R^{20} 에 의해)된 상기 정의한 바 있는 알킬, 상기 정의한 바 있는 할로알킬, 비치환 또는 치환된 상기 정의한 바 있는 알콕시, 할로젠, 하이드록시, CN, 니트로, 아미노, 옥소 (=O), 및 $-NR'R''$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 이때 R' 및 R'' 각각은 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0060] 헤테로아릴기는 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O, N 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하며, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기이다. 이는 일반적으로 5-원 내지 12-원의 환이다. 헤테로아릴기의 일례로는 피롤, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 인다졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인돌, 이소인돌, 1,3-디하이드로-인돌-2-온, 피리딘-2-온, 피리딘, 피리딘-3-올, 이미다졸, 1,3-디하이드로-벤즈이미다졸온, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 피라졸로피리딘, 아미노피라졸린온, 이미다조피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진 및 이사틴기가 포함된다. 바람직한 일례로는 인다졸, 인돌, 피라졸 및 테트라졸기가 포함된다. 이 그룹들은 예를 들면 전술한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 또는 전술한 그룹 R^{20} 에 의해 치환 또는 비치환된 알킬에 의해 치환될 수도 있다.

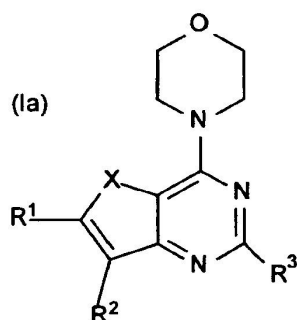
[0061] 벤젠환에 융합될 수 있는 5-원 또는 6-원 N-함유 헤테로아릴기는 일반적으로 피롤, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 인다졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인돌, 이소인돌, 1,3-디하이드로-인돌-2-온, 피리딘-2-온, 피리딘, 피리딘-3-올, 이미다졸, 1,3-디하이드로-벤즈이미다졸온, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 피라졸로피리딘, 아미노피라졸린온, 이미다조피리딘, 피리미딘, 피리다진 및 피라진 중에서 선택된다. 이러한 헤테로아릴기가 치환되어 있는 경우, 이는 상기 정의한 바 있는 그룹 R^{20} 에 의해 또는 상기 정의한 그룹 R^{20} 에 치환 또는 비치환된 알킬에 의해 치환될 수 있다.

[0062] PI3 키나제 저해제 화합물

[0063] 본 발명은 PI3 키나제에 의해 조절되는 질환, 증상 및/또는 질병의 치료에 잠재적으로 유용한 것으로서, 4-모르폴리노티에노피리미딘 및 푸라노피리미딘 화합물에 해당하는 융합 피리미딘, 및 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 이 화합물은 팬(pan) 저해제로서 알파, 베타, 감마 및 델타를 포함한 p110 동종형(isoform)을 억제할 수 있다. 이 화합물은 p110 동종형중 하나의 선택적 억제에 의한 p110 동종형 선택적 저해제일 수 있다.

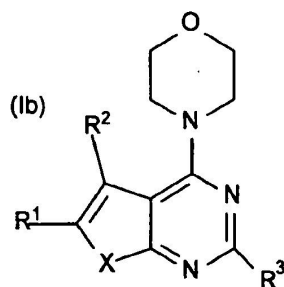
[0064] 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 융합 피리미딘 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0065] [화학식 Ia]



[0066]

[0067] [화학식 Ib]

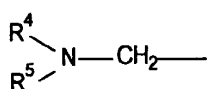


[0068]

[0069] 상기 화학식에서,

[0070] X는 O 또는 S이고;

[0071] R¹은 하기 화학식의 그룹이고:



[0072]

[0073] R²는 H, 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0074] R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 옥사졸리딘온, 디아제판 및 2,5-디아자-비사이클로[2,2,1]헵탄 중에서 선택된 것으로, $-(\text{alk})_q\text{-NR}]_r\text{-S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-Z}$ 또는 $-\text{C(O)}\text{-(alk)}_q\text{-S(O)}_2\text{Z}$ (이때, Z는 R¹⁰ 또는 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 임)에 의해, 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시-C₁-C₆ 알킬, 옥소 (=O), $-(\text{alk})_q\text{-OR}$, $-\text{C(O)}\text{-C(R')}_2\text{-N(R)}_2$, $-\text{C(R)}_2\text{-C(O)}\text{-N(R)}_2$, $-\text{C(O)}\text{-(NR)}_q\text{-(alk)}_q\text{-OR}$, $-\text{C(O)}\text{-사이클릴}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)OR}$, $-\text{C(O)}\text{-Tet}$ 또는 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 에 의해 치환 또는 비치환된 그룹을 형성하거나, 또는

[0075] R⁴ 및 R⁵중 하나는 C₁-C₆ 알킬, $-(\text{alk})_q\text{-헤테로사이클릴}$ 또는 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 이고, 다른 하나는 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 $-(\text{alk})_q\text{-헤테로사이클릴기}$ 로서, 이때 상기 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 헤테로사이클릴은 C₁-C₆ 알킬, $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0076] R은 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0077] 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 2개의 그룹 R'는 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께, 사이클릴기를 형성하고;

[0078] R¹⁰은 H, 사이클릴, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 CF₃이고;

[0079] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 중에서 선택되거나, 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 O 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;

[0080] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 및 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 중에서 선택되고;

[0081] Tet는 비치환 또는 치환된 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐기이고;

[0082] 헤테로사이클릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 O 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화

N-함유 헤테로사이클기이고;

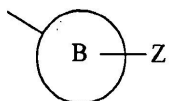
[0083] 사이클릴은 C₃-C₆ 사이클로알킬기이고;

[0084] 각각의 q는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0085] r은 0 또는 1이고;

[0086] alk는 C₁-C₆ 알킬렌이며; 및

[0087] R³은 (a) 하기 화학식의 그룹:



[0088]

[0089] (이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, 할로젠 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

[0090] (b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 0 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및

[0091] (c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택되며;

[0092] 다음을 조건으로 한다:

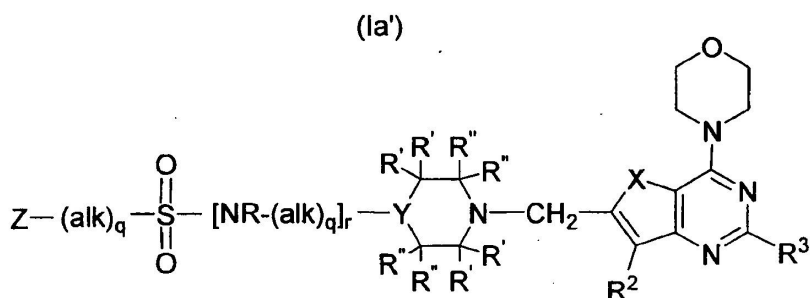
[0093] (i) 화학식 (Ia)에서 X가 S인 경우, R³은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이고;

[0094] (ii) 화학식 (Ib)에서 X가 S인 경우, R³은 인돌기 이외의 것이고;

[0095] (iii) 단지 화학식 (Ia)에서, X가 S이고 R²가 H이며 R³이 인다졸-4-일인 경우, R⁴ 및 R⁵는 (i) 메틸, -S(O)₂Me, -S(O)₂NMe₂, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)₂-alk-NMe₂, 및 -S(O)₂-alk-모르폴리노 중에서 선택된 그룹에 의해 치환 또는 비치환된 피페라진; 또는 (ii) -S(O)₂Me, -C(O)-NR-(alk)_q-OR, -NMe-S(O)₂-Me, 메틸, 피페리딘 및 -NR¹³R¹⁴ (이때, R¹³ 및 R¹⁴ 중 하나는 -(alk)_q-OR임) 중에서 선택된 그룹에 의해 치환된 피페리딘을 형성하지 않는다.

[0096] 하나의 구현예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia')의 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0097] [화학식 Ia']



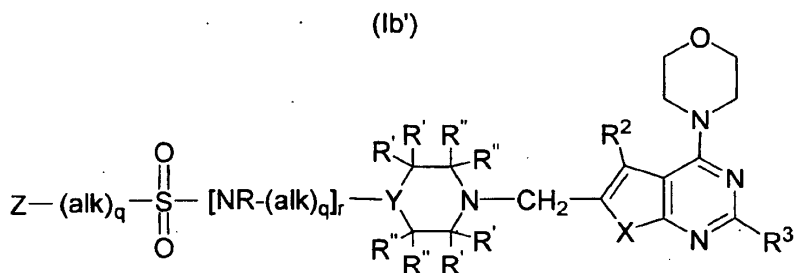
[0098]

[0099] 상기 화학식에서,

- [0100] X는 O 또는 S이고;
- [0101] Y는 N 또는 -CH-이고;
- [0102] R^2 는 H, 할로 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0103] 각각의 R' 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 하이드록시- C_1-C_6 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 옥소 (=O)기를 형성하거나; 또는 Y가 N인 경우, 상이한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 함께 -CH₂- 교두(bridgehead)를 형성하고;
- [0104] 각각의 R'' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'' 는 옥소 (=O)기를 형성하고;
- [0105] Z는 R^{10} 또는 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ 이고;
- [0106] R^{10} 은 H, C_3-C_6 사이클로알킬기, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 CF₃이고;
- [0107] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬 및 $-(alk)_q-OR$ 중에서 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;
- [0108] q는 0 또는 1이고;
- [0109] r은 0 또는 1이고;
- [0110] alk는 C_1-C_6 알킬렌이며; 및
- [0111] R^3 은 (a) 하기 화학식의 그룹:
- The diagram shows a central atom 'B' enclosed in a circle. A horizontal line connects 'B' to a group 'Z'. Another line extends from the left side of the circle, representing the attachment point to the rest of the molecule.
- [0112]
- [0113] (이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -RC(O)N(R)₂, CN, 할로젠 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);
- [0114] (b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및
- [0115] (c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택되며;
- [0116] 다음을 조건으로 한다:
- [0117] (i) X가 S인 경우, R^3 은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이고;
- [0118] (ii) Y가 N이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 가 인다졸-4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me, $-(alk)_q-NMe_2$ 및 -alk-모르폴리노 중에서 선택된 그룹 이외의 것이며;
- [0119] (iii) Y가 -CH-이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 가 인다졸-4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me 이외의 것이다.

[0120] 다른 구현예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ib')의 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0121] [화학식 Ib']



[0122]

[0123] 상기 화학식에서,

[0124] X는 O 또는 S이고;

[0125] Y는 N 또는 -CH-이고;

[0126] R²는 H, 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0127] 각각의 R'는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬 또는 하이드록시-C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'는 옥소 (=O)기를 형성하거나; 또는 Y가 N인 경우, 상이한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'는 함께 -CH₂- 교두를 형성하고;

[0128] 각각의 R''는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R''는 옥소 (=O)기를 형성하고;

[0129] Z는 R¹⁰ 또는 -(alk)_q-NR¹¹R¹²이고;

[0130] R¹⁰은 H, C₃-C₆ 사이클로알킬기, 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 CF₃이고;

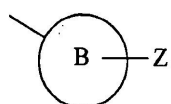
[0131] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 -(alk)_q-OR 중에서 선택되거나, 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 O 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;

[0132] q는 0 또는 1이고;

[0133] r은 0 또는 1이고;

[0134] alk는 C₁-C₆ 알킬렌이며; 및

[0135] R³은 (a) 하기 화학식의 그룹:



[0136]

[0137] (이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -RC(O)N(R)₂, CN, 할로젠 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

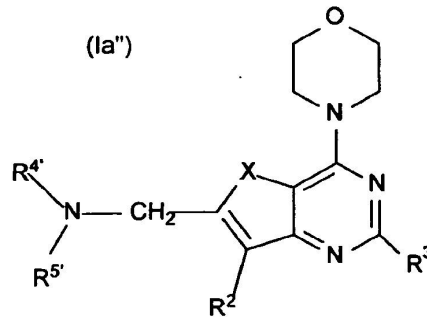
[0138] (b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는

것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및

[0139] (c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택된다.

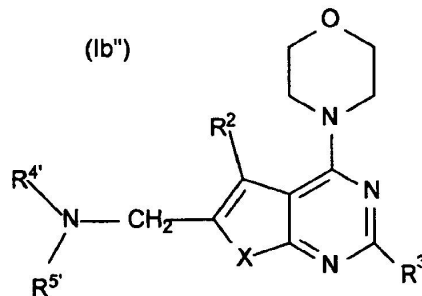
[0140] 또 다른 추가적 구현예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia'') 또는 (Ib'')의 융합 피리미딘 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0141] [화학식 Ia'']



[0142]

[0143] [화학식 Ib'']



[0144]

[0145] 상기 화학식에서,

[0146] X는 O 또는 S이고;

[0147] R²는 H, 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0148] R⁴는 C₁-C₆ 알킬, -(alk)ₑ-헤테로사이클릴 또는 -(alk)ₑ-OR이고;

[0149] R⁵는 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰피란 또는 -(alk)ₑ-헤테로사이클릴기로서, 이때 상기 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰피란 또는 헤테로사이클릴은 C₁-C₆ 알킬, -(alk)ₑ-OR 또는 -S(O)₂R¹⁰에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0150] R은 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

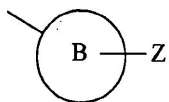
[0151] R¹⁰은 H, C₃-C₆ 사이클로알킬기, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 CF₃이고;

[0152] 헤테로사이클릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 O 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기이고;

[0153] q는 0 또는 1이고;

[0154] alk는 C₁-C₆ 알킬렌이며; 및

[0155] R³은 (a) 하기 화학식의 그룹:



[0156]

[0157]

(이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -RC(O)N(R)₂, CN, 할로젠 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

[0158]

(b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및

[0159]

(c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택되며;

[0160]

다음을 조건으로 한다:

[0161]

(i) 화학식 (Ia'')에서 X가 S인 경우, R³은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이고;

[0162]

(ii) 화학식 (Ib'')에서 X가 S인 경우, R³은 인돌기 이외의 것이다.

[0163]

R¹에서, 그룹 R⁴ 및 R⁵는 일반적으로 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 옥사졸리딘, 디아제판 및 2,5-디아자-비사이클로[2,2,1]-헵탄 중에서 선택된 그룹을 형성한다. 일반적으로 R⁴ 및 R⁵에 의해 형성된 그룹은 피페리딘, 피페라진 및 피롤리딘이다.

[0164]

N 원자와 함께 R⁴ 및 R⁵에 의해 형성된 그룹은 -[(alk)_q-NR]_r-S(O)₂-(alk)_q-Z에 의해 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 옥소 (=O), -(alk)_q-OR, -C(O)-C(R)₂-N(R)₂, -C(R)₂-C(O)-N(R)₂, -C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR, -C(O)-사이클릴 -C(O)R, -C(O)OR, 또는 -NR¹³R¹⁴에 의해 치환 또는 비치환된다.

[0165]

대안적으로, R⁴ 및 R⁵중 하나는 C₁-C₆ 알킬, -(alk)_q-헤테로사이클릴 또는 -(alk)_q-OR이고, 다른 하나는 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 -(alk)_q-헤테로사이클릴기로서, 이때 상기 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 헤테로사이클릴기는 C₁-C₆ 알킬, -(alk)_q-OR 또는 -S(O)₂R¹⁰에 의해 치환 또는 비치환된다.

[0166]

헤테로사이클릴의 일례로는 피페리딘, 예를 들면 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일, 특히 피페리딘-4-일; 모르폴린; 및 피롤리딘, 예를 들면 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일기가 포함된다.

[0167]

-[(alk)_q-NR]_r-S(O)₂-(alk)_q-Z의 일례로는 -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂-(alk)_q-NR¹¹R¹² 및 -(alk)_q-NR-S(O)₂R¹⁰이 포함된다. -S(O)₂R¹⁰의 일례로는 -S(O)₂Me 및 -S(O)₂-사이클로프로필이 포함된다.

[0168]

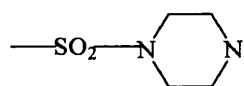
-C(O)-(alk)_q-S(O)₂Z의 일례로는 -C(O)-CH₂-S(O)₂Me, -C(O)-CHMe-S(O)₂Me 및 -C(O)-C(Me)₂-S(O)₂Me가 포함된다.

[0169]

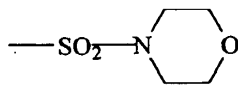
R¹⁰으로는 H, 메틸, 프로필(n-프로필 또는 i-프로필), 또는 CF₃ 일반적이다.

[0170]

-S(O)₂-(alk)_q-NR¹¹R¹²의 일례로는 -S(O)₂-N(Me)₂, -S(O)₂-NHMe, -S(O)₂-N(Me)(CH₂CH₂OMe), -S(O)₂-N(Me)(CH₂CH₂OH),



및



이 포함된다.

[0171]

[0172]

$-(alk)_qNR-S(O)_2R^{10}$ 의 일례로는 $-CH_2NH(SO_2Me)$, $-CH_2N(Me)(SO_2Me)$, $-NH-SO_2Me$ 및 $-N(Me)(SO_2Me)$ 가 포함된다.

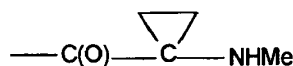
[0173]

$-(alk)_q-OR$ 의 일례로는 $-OH$, $-OMe$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OMe$ 및 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 가 포함된다.

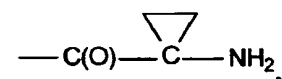
[0174]

$-C(O)-C(R')_2-N(R)_2$ 의 일례로는 $-C(O)-CH_2-N(Me)_2$, $-C(O)-CH_2-NHMe$, $-C(O)-CH_2-NH_2$, $-C(O)-CHMe-N(Me)_2$, $-C(O)-CHMe-NHMe$, $-C(O)-CHMe-NH_2$, $-C(O)-C(Me)_2-N(Me)_2$, $-C(O)-C(Me)_2-NHMe$, $-C(O)-C(Me)_2-NH_2$, $-C(O)-C(Me)_2-NH_2$,

[0175]

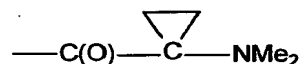


[0176]



및

[0177]



가 포함된다.

[0178]

$-C(R)_2-C(O)-N(R)_2$ 의 일례로는 $C(Me)_2-C(O)-NH_2$, $CH_2-C(O)-NH_2$, $CHMe-C(O)-NH_2$, $C(Me)_2-C(O)-NHMe$, $CH_2-C(O)-NHMe$, $CHMe-C(O)-NHMe$, $C(Me)_2-C(O)-N(Me)_2$, $CH_2-C(O)-N(Me)_2$, 및 $-CHMe-C(O)-N(Me)_2$ 가 포함된다.

[0179]

각각의 q 가 1인 경우에, $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$ 의 일례로는 $-C(O)-N(Me)-CH_2-OMe$, $-C(O)-N(Me)-CH_2-OH$, $-C(O)-NH-CH_2-OH$, 및 $-C(O)-NH-CH_2-OMe$ 가 포함된다.

[0180]

하나의 q 가 0이고 다른 q 는 1인 경우에, $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$ 의 일례로는 $-C(O)-CH_2-OMe$, $-C(O)-CH(Me)-OMe$, $-C(O)-C(Me)_2-OMe$, $-C(O)-CH_2-OH$, $-C(O)-CH(Me)-OH$, $-C(O)-C(Me)_2-OH$ 및 $-C(O)-CH(Me)-OMe$ 가 포함된다.

[0181]

$-C(O)$ -사이클릴의 일례로는 $-C(O)$ -(사이클로프로필)이 포함된다.

[0182]

$-C(O)R$ 의 일례로는 $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$, 및 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 이 포함된다.

[0183]

$-C(O)OR$ 의 일례로는 $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, 및 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 이 포함된다.

[0184]

R^3 에 대한 정의 (a)에서, 페닐환 B는 비치환(그룹 Z와는 별도로) 또는 치환된다. 비치환된 경우, 그룹 Z는 단독 치환체가 된다. Z는 페닐환 상에서 2번-, 3번-, 4번-, 5번- 또는 6번-위치에 존재할 수 있다. 일반적으로, 이는 2번-, 3번- 또는 4번-위치에, 보다 일반적으로는 3번- 또는 4번-위치에 존재한다. 부위 -BZ가 치환된 페닐환이기 위해서, Z는 H 이외의 것이 가장 일반적이다. 그룹 Z의 구체적인 예시로는 $-OH$, $-CH_2OH$, F, Cl, 1-하이드록시에틸, $-NHS(O)_2Me$, $-NC(O)Me$, $-S(O)_2NH_2Me$ 및 $-C(O)Me$ 가 포함된다.

[0185]

페닐환 B가 치환되어 있는 경우, 이는 일반적으로 그룹 Z에 부가하여, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, CN, NO_2 , OR' , SR' , NR'_2 , $C(O)R'$, SOR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NC(O)R'$ 및 CO_2R' 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 포함하며, 이때 R' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0186]

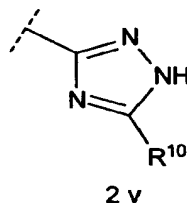
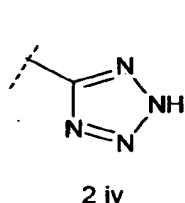
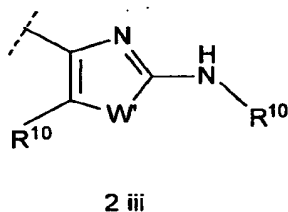
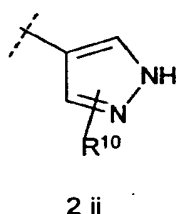
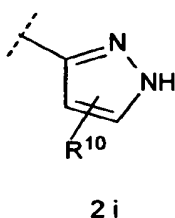
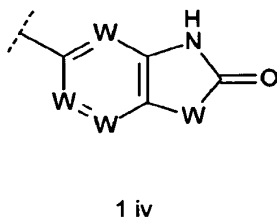
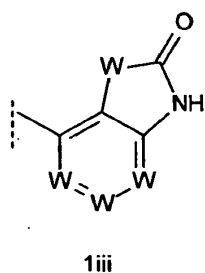
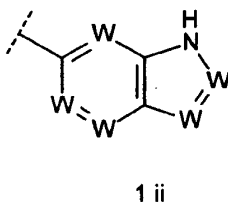
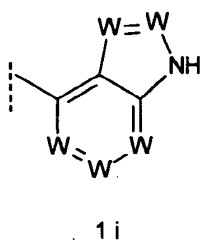
R^3 에 대한 정의 (b)에서, 헤테로아릴기는 비치환 또는 치환된다. 이는 일반적으로, 각각이 임의의 이용가능한 환 C 또는 N 원자를 통해 연결되어 있는 인다졸, 인돌, 피리딘, 피리미딘, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 이미다졸 및 피라졸 중에서 선택된다. 예를 들면, 인다졸기는 인다졸-4-일, 인다졸-5-일 또는 인다졸-6-일의 형태로 연결될 수 있다. 피리미딘은 피리미딘-1-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-3-일 또는 피리미딘-4-일의 형태로

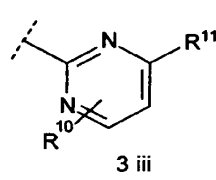
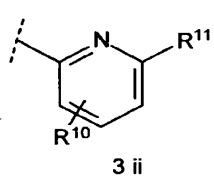
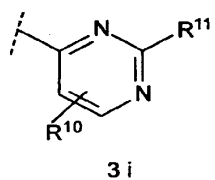
서 연결될 수 있다. 피리딘은 피리딘-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일의 형태로 연결될 수 있다. 벤즈이미다졸은 N을 통해 벤즈이미다졸-1-일의 형태로 연결될 수 있다. 퀴놀린은 퀴놀린-3-일 또는 퀴놀린-4-일의 형태로 연결될 수 있다. 이소퀴놀린은 이소퀴놀린-3-일 또는 이소퀴놀린-4-일의 형태로 연결될 수 있다. 이미다졸은 N을 통해 이미다졸-1-일의 형태로 연결될 수 있다.

[0187] 헤테로아릴기가 치환되어 있는 경우, 이는 그룹 Z, 상기 정의한 바 있는 R^{20} , 상기 정의한 R^{20} 로 치환 또는 비치환된 알킬, 페닐환 B 상에 있는 부가적 치환체로서 상기에서 명시한 임의의 그룹, 및 옥소기 (=O) 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 일반적으로, 치환되어 있는 경우, 헤테로아릴기는 OH, OMe, NH_2 , NMe_2 , F 또는 Cl에 의해 치환된다. 하나의 구현예에서, 헤테로아릴기는 비치환되어 있다.

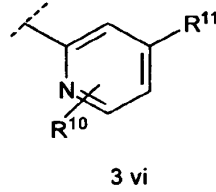
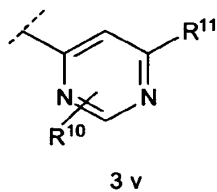
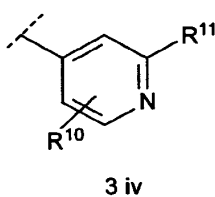
[0188] R^3 에 대한 정의 (c)에서, 벤젠환은 비치환 또는 치환된다. 치환되어 있는 경우, 이는 그룹 Z, 상기 정의한 바 있는 R^{20} , 상기 정의한 R^{20} 로 치환 또는 비치환된 알킬, 및 페닐환 B 상에 있는 부가적 치환체로서 상기에서 명시한 임의의 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 벤젠환이 융합되는 헤테로아릴기는 그 자체가 예를 들면 그룹 Z, 상기 정의한 바 있는 R^{20} 또는 상기 정의한 R^{20} 로 치환 또는 비치환된 알킬에 의해; 페닐환 B 상에 있는 부가적 치환체에 대한 선택으로서 상기에서 명시한 임의의 그룹에 의해; 또는 옥소기 (=O)에 의해 치환 또는 비치환된다.

[0189] 상기 정의한 바 있는 R^3 에 대한 정의 (b) 및 (c)에 포함되어 있는 그룹으로는 다음의 구조식들이 포함된다:

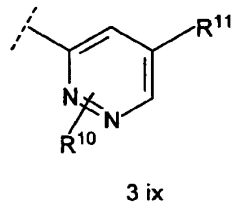
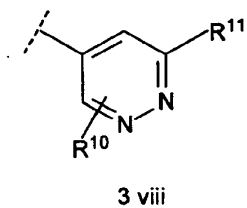
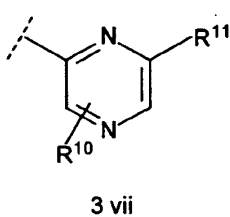




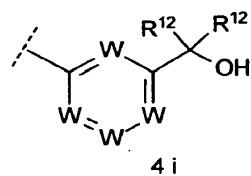
[0194]



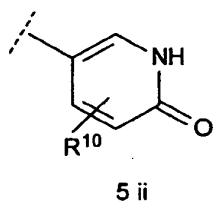
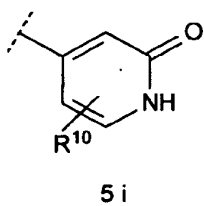
[0195]



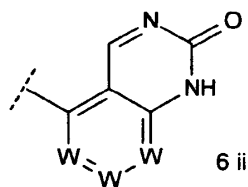
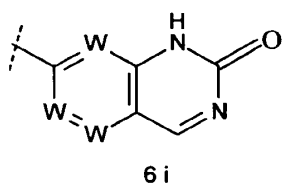
[0196]



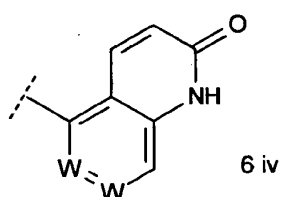
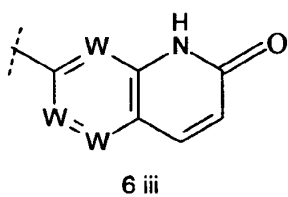
[0197]



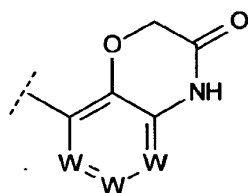
[0198]



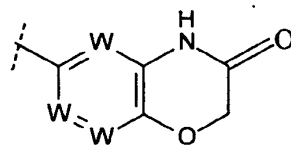
[0199]



[0200]



6 v



6 vi

[0201]

[0202]

상기 식에서,

[0203]

각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_tNR'R''$, 아릴, 헤테로아릴, 술폰닐 및 할로젠 (이때, R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, t 는 1 또는 2임)이고;

[0204]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 $-OR^{10}$ 및 $-N(R^{10})_2$ (이때, R^{10} 은 상기 정의한 바와 같음) 중에서 선택되고;

[0205]

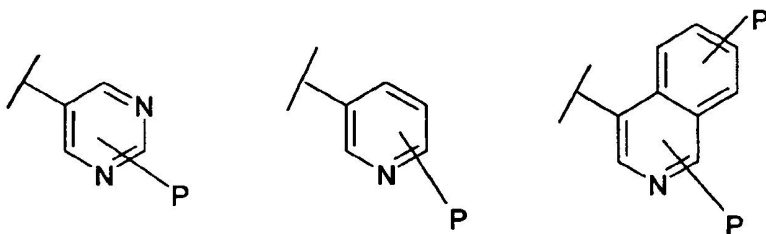
각각의 R^{12} 는 독립적으로 H, F 또는 CF_3 이며;

[0206]

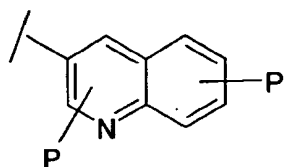
각각의 W는 독립적으로 CR^{10} 및 N (이때, R^{10} 은 상기 정의한 바와 같음) 중에서 선택되며; 및 W'는 O, S 및 NR^{12} (이때, R^{12} 는 상기 정의한 바와 같음) 중에서 선택된다.

[0207]

R^3 의 전형적인 예시로는 다음과 같은 것들이 포함된다:



[0208]



[0209]

[0210]

상기 식에서, P는 H, $-OR$, $-NR_2$, $-CN$, 할로 및 C_1-C_6 알킬 중에서 선택된다.

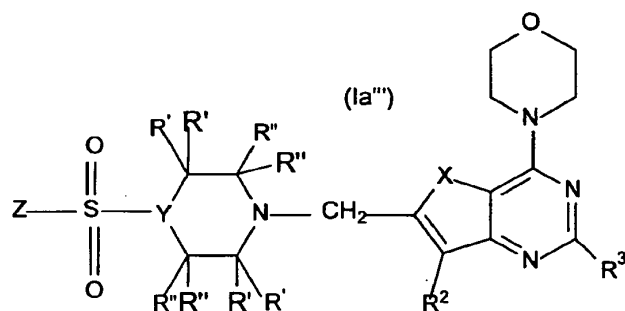
[0211]

본 발명의 화합물에서 일반적으로, R^3 는 상기 정의한 바 있는 정의 (a) 또는 (b)를 인용한다.

[0212]

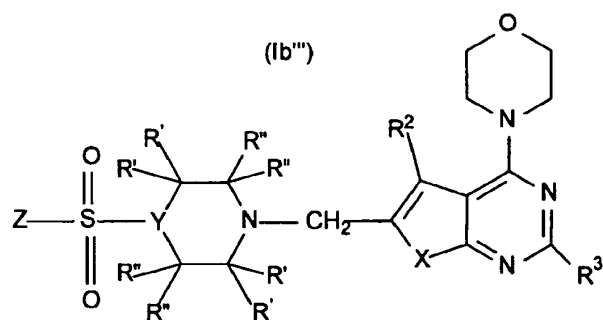
하나의 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia''') 또는 (Ib''')의 융합 피리미딘 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0213] [화학식 Ia''']



[0214]

[0215] [화학식 Ib''']



[0216]

[0217] 상기 화학식에서,

[0218] R^2 , R^3 , X, Y, Z, R' 및 R'' 는 상기 화학식 (Ia') 및 (Ib')에 대해 상기에서 정의한 바와 같으며;

[0219] 다음을 조건으로 한다: 단지 화학식(Ia''')에서,

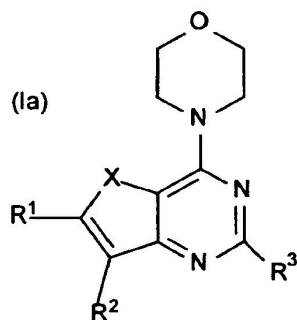
[0220] (i) X가 S인 경우, R^3 은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이고;

[0221] (ii) Y가 N이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 이 인다졸-4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me, $-(alk)_q-$ NMe₂ 및 $-alk-$ 모르폴리노 중에서 선택된 그룹 이외의 것이며; 및

[0222] (iii) Y가 $-CH-$ 이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 이 인다졸-4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me 이외의 것이다.

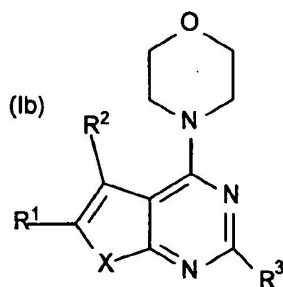
[0223] 하나의 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 융합 피리미딘 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0224] [화학식 Ia]



[0225]

[0226] [화학식 Ib]

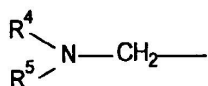


[0227]

[0228] 상기 화학식에서,

[0229] X는 O 또는 S이고;

[0230] R¹은 하기 화학식의 그룹이고:



[0231]

[0232] R²는 H, 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0233] R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 옥사졸리딘온, 디아제판 및 2,5-디아자-비사이클로[2,2,1]헵탄 중에서 선택된 것으로, -[(alk)_q-NR]_r-S(O)₂-(alk)_q-Z 또는 -C(O)-(alk)_q-S(O)₂Z (이때, Z는 R¹⁰ 또는 -NR¹¹R¹²임)에 의해, 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시-C₁-C₆ 알킬, 옥소 (=O), -(alk)_q-OR, -C(O)-C(R')₂-N(R)₂, -C(R)₂-C(O)-N(R)₂, -C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR, -C(O)-사이클릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)-Tet 또는 -NR¹³R¹⁴에 의해 치환 또는 비치환된 그룹을 형성함에 있어, 단지 화학식 (Ia)에서, X가 S이고 R²가 H이며 R³이 인다졸-4-일인 경우, 상기 그룹은 (i) 메틸, -S(O)₂Me, -S(O)₂NMe₂, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)₂-alk-NMe₂, 및 -S(O)₂-alk-모르폴리노 중에서 선택된 그룹에 의해 치환 또는 비치환된 피페라진; 및 (ii) -S(O)₂Me, -C(O)-NR-(alk)_q-OR, -NMe-S(O)₂-Me, 메틸, 피페리딘 및 -NR¹³R¹⁴ (이때, R¹³ 및 R¹⁴ 중 하나는 -(alk)_q-OR임) 중에서 선택된 그룹에 의해 치환된 피페리딘을 형성하지 않거나, 또는

[0234] R⁴ 및 R⁵중 하나는 C₁-C₆ 알킬, -(alk)_q-헤테로사이클릴 또는 -(alk)_q-OR이고, 다른 하나는 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 -(alk)_q-헤테로사이클릴기로서, 이때 상기 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 헤테로사이클릴은 C₁-C₆ 알킬, -(alk)_q-OR 또는 -S(O)₂R¹⁰에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0235] R은 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0236] 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 2개의 그룹 R'는 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께, 사이클릴기를 형성하고;

[0237] R¹⁰은 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 CF₃이고;

[0238] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 -(alk)_q-OR 중에서 선택되거나, 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 O 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원

또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;

[0239] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, $-S(O)_2R^{10}$ 및 $-(alk)_q-OR$ 중에서 선택되고;

[0240] Tet는 비치환 또는 치환된 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐기이고;

[0241] 헤테로사이클릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기이고;

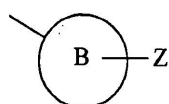
[0242] 사이클릴은 C_3-C_6 사이클로알킬기이고;

[0243] 각각의 q는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0244] r은 0 또는 1이고;

[0245] alk는 C_1-C_6 알킬렌이며; 및

[0246] R^3 은 (a) 하기 화학식의 그룹:



[0247]

[0248] (이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, -OR, -SR, CH_2OR , $-CO_2R$, CF_2OH , $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-(CH_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-NR_2$, $-NRC(O)R$, $-S(O)_mN(R)_2$, $-OC(O)R$, $OC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_mR$, $-NRC(O)N(R)_2$, CN, 할로젠 및 $-NO_2$ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

[0249] (b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및

[0250] (c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택되며;

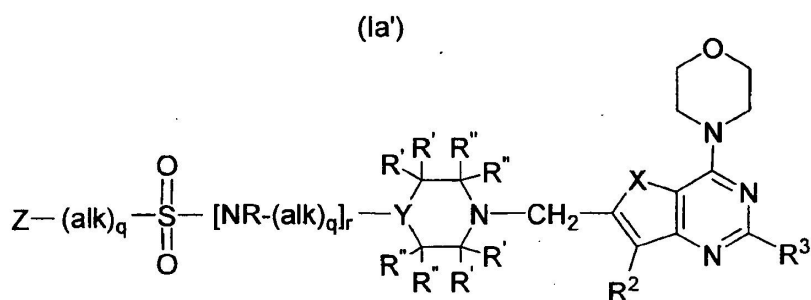
[0251] 다음을 조건으로 한다:

[0252] (i) 화학식 (Ia)에서 X가 S인 경우, R^3 은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이고;

[0253] (ii) 화학식 (Ib)에서 X가 S인 경우, R^3 은 인돌기 이외의 것이다.

[0254] 하나의 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia')의 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0255] [화학식 Ia']

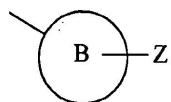


[0256]

[0257] 상기 화학식에서,

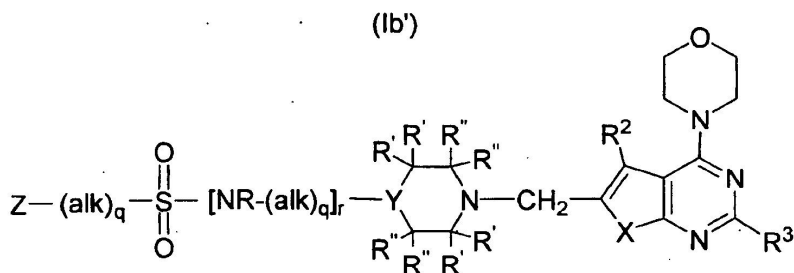
[0258] X는 O 또는 S이고;

- [0259] Y는 N 또는 -CH-이고;
- [0260] R^2 는 H, 할로 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0261] 각각의 R' 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 하이드록시- C_1-C_6 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 옥소 (=O)기를 형성하거나; 또는 Y가 N인 경우, 상이한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 함께 -CH₂- 교두를 형성하고;
- [0262] 각각의 R'' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'' 는 옥소 (=O)기를 형성하고;
- [0263] Z는 R^{10} 또는 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ 이고;
- [0264] R^{10} 은 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 CF₃이고;
- [0265] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬 및 $-(alk)_q-OR$ 중에서 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;
- [0266] q는 0 또는 1이고;
- [0267] alk는 C_1-C_6 알킬렌이며; 및
- [0268] R^3 은 (a) 하기 화학식의 그룹:



- [0269]
- [0270] (이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, $-(CH_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR_2$, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, 할로겐 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);
- [0271] (b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및
- [0272] (c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택되며;
- [0273] 다음을 조건으로 한다:
- [0274] (i) X가 S인 경우, R^3 은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이고;
- [0275] (ii) Y가 N이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 가 인다졸-4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me, $-(alk)_q-NMe_2$ 및 -alk-모르폴리노 중에서 선택된 그룹 이외의 것이며;
- [0276] (iii) Y가 -CH-이고, R' 및 R'' 각각이 H이며, R^2 가 H이고, R^3 이 인다졸-4-일임을 만족하는 경우, Z는 Me 이외의 것이다.
- [0277] 하나의 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ib')의 융합 피리미딘 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0278] [화학식 Ib']



[0279]

[0280] 상기 화학식에서,

[0281] X는 O 또는 S이고;

[0282] Y는 N 또는 $-CH-$ 이고;

[0283] R^2 는 H, 할로 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0284] 각각의 R' 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 하이드록시- C_1-C_6 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 옥소 ($=O$)기를 형성하거나; 또는 Y가 N인 경우, 상이한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R' 는 함께 $-CH_2-$ 교두를 형성하고;

[0285] 각각의 R'' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 원자 상에 있는 2개의 그룹 R'' 는 옥소 ($=O$)기를 형성하고;

[0286] Z는 R^{10} 또는 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ 이고;

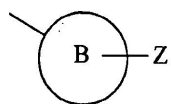
[0287] R^{10} 은 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 CF_3 이고;

[0288] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬 및 $-(alk)_q-OR$ 중에서 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기를 형성하고;

[0289] q는 0 또는 1이고;

[0290] alk는 C_1-C_6 알킬렌이며; 및

[0291] R^3 은 (a) 하기 화학식의 그룹:



[0292]

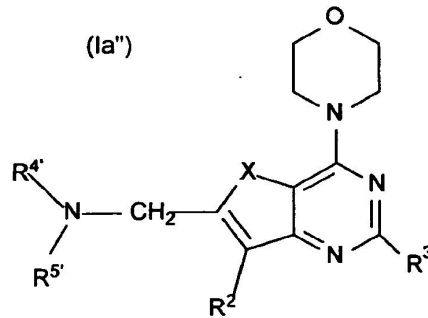
[0293] (이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, $-OR$, $-SR$, CH_2OR , $-CO_2R$, CF_2OH , $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-(CH_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-NR_2$, $-NRC(O)R$, $-S(O)_mN(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_mR$, $-NRC(O)N(R)_2$, CN, 할로젠 및 $-NO_2$ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

[0294] (b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및

[0295] (c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택된다.

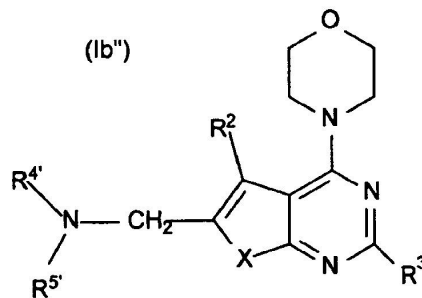
[0296] 하나의 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia'') 또는 (Ib'')의 융합 피리미딘 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0297] [화학식 Ia'']



[0298]

[0299] [화학식 Ib'']



[0300]

[0301] 상기 화학식에서,

[0302] X는 O 또는 S이고;

[0303] R²는 H, 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0304] R⁴는 C₁-C₆ 알킬, -(alk)_q-헤테로사이클릴 또는 -(alk)_q-OR이고;

[0305] R⁵는 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 -(alk)_q-헤테로사이클릴기로서, 이때 상기 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 술폰닐피란 또는 헤테로사이클릴기는 C₁-C₆ 알킬, -(alk)_q-OR 또는 -S(O)₂R¹⁰에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0306] R은 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

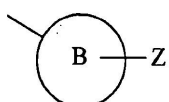
[0307] R¹⁰은 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 CF₃이고;

[0308] 헤테로사이클릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 0 또는 1개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 포화 N-함유 헤테로사이클기이고;

[0309] q는 0 또는 1이고;

[0310] alk는 C₁-C₆ 알킬렌이며; 및

[0311] R³은 (a) 하기 화학식의 그룹:



[0312]

[0313] (이때, B는 비치환 또는 치환된 페닐환이고, Z는 H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, 할로젠 및 -NO₂ 중에서 선택되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬 및 5-원 내지 12-원 아릴 또는 헤테로아릴기 중에서 선택된 것으로, 비치환 또는 치환되고, m은 1 또는 2이며, q는 0, 1 또는 2임);

[0314] (b) 1, 2, 3 또는 4개의 환 질소 원자와 O 및 S 중에서 선택된 0, 1 또는 2개의 부가적 헤테로원자를 포함하는 것으로, 일환식 또는 이환식이며 비치환 또는 치환된 헤테로아릴기; 및

[0315] (c) 비치환 또는 치환되고 상기 정의한 바 있는 헤테로아릴기에 융합된 벤젠환을 포함하는 그룹 중에서 선택되며;

[0316] 다음을 조건으로 한다:

[0317] (i) 화학식 (Ia'')에서 X가 S인 경우, R³은 인돌 또는 3-하이드록시페닐기 이외의 것이고;

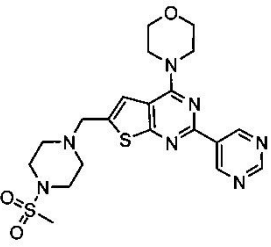
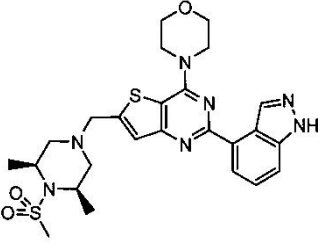
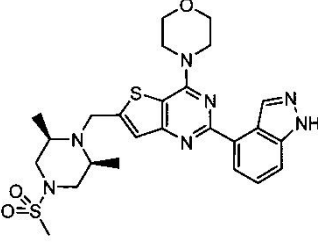
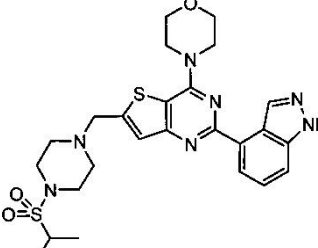
[0318] (ii) 화학식 (Ib'')에서 X가 S인 경우, R³은 인돌기 이외의 것이다.

[0319] 본 발명 화합물에 대한 구체적인 예시로는 하기 표 1a 및 표 1b의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다:

표 1a

화합물 번호	구조	화합물명
1		(1S,4S)-2-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-5-메틸술폰닐-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄
2		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘
3		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(N-모르폴리노)술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
4.		2-(1H-인다졸-4-일)-6-(((3S,5R)-3-메틸-4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘

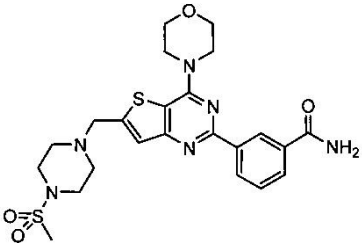
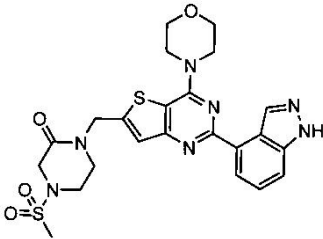
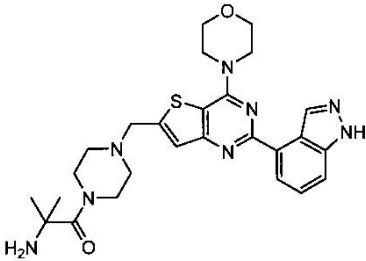
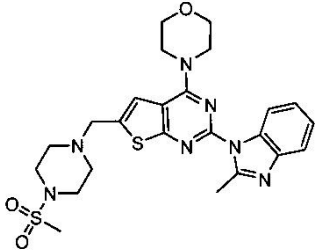
[0320]

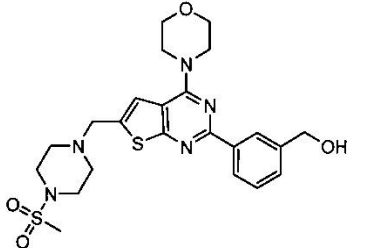
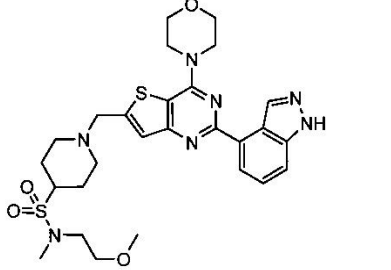
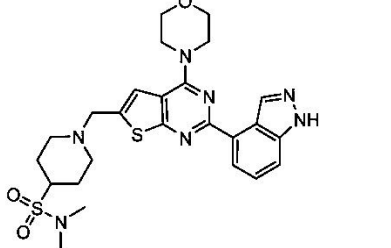
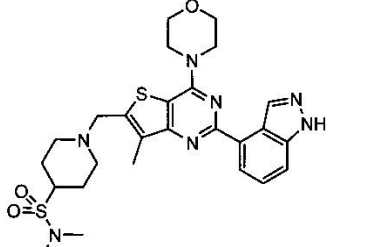
5.		6-((4-메틸술폰피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2- (피리미딘-5-일)티에노[2,3- d]피라미딘
6.		2-(1H-인다졸-4-일)-6-(((3S,5R)-3,5- 디메틸-4-메틸술폰피페라진-1- 일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2- d]피리미딘
7.		6-(((2R,6S)-4-메틸술폰피페라진-2,6- 디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(1H- 인다졸-4-일)-4- 모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
8.		6-(((2R,6S)-4-이소프로필술폰피페라진-2,6- 디메틸피페라진-1-일)메틸)-2- (1H-인다졸-4-일)-4- 모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘

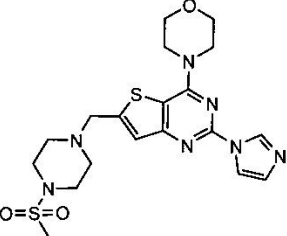
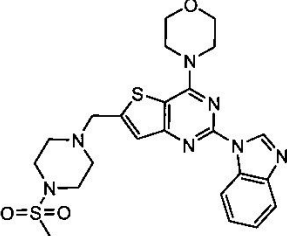
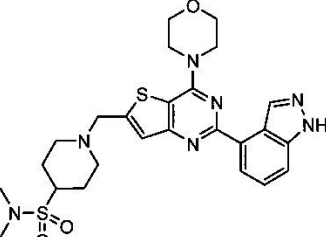
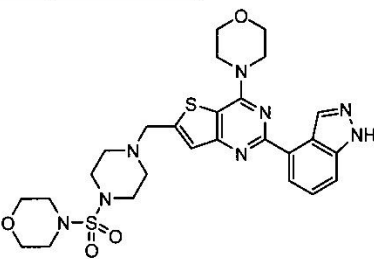
[0321]

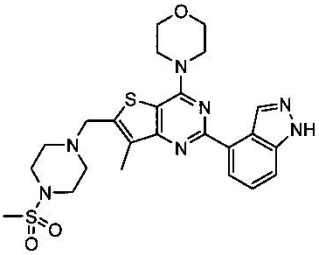
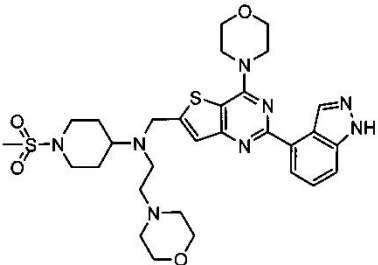
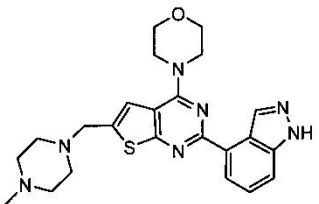
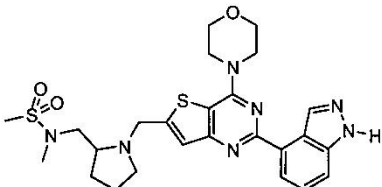
9.		6-(((2R,6S)-4-트리플루오로메틸술포닐-2,6-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
10.		6-(((R)-4-메틸술포닐-3-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
11.		3-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤젠술포나미드
12.		(4-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올

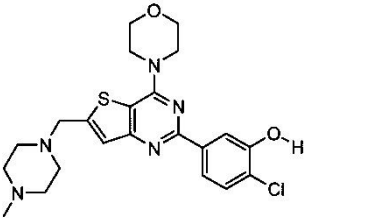
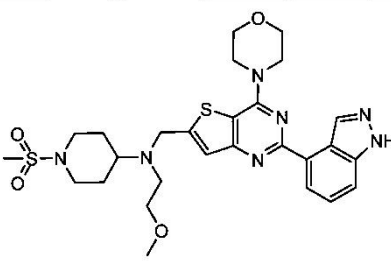
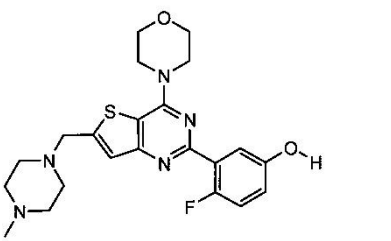
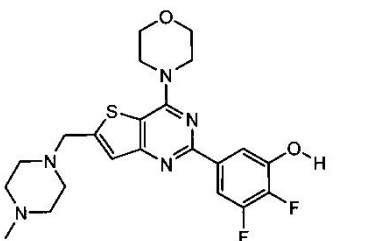
[0322]

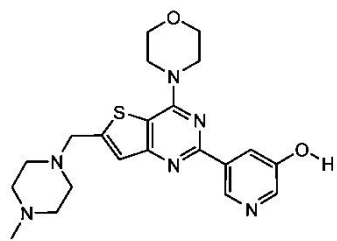
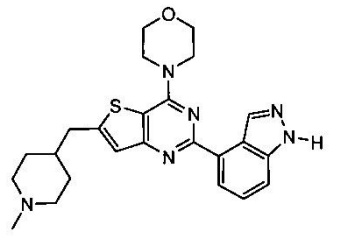
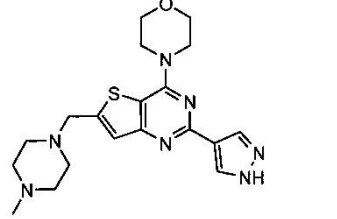
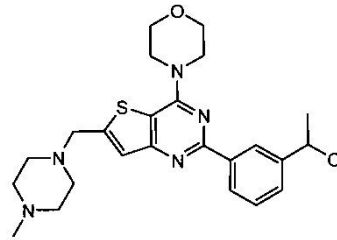
13.		3-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤즈아미드
14.		1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-4-메틸술폰닐피페라진-2-온
15.		1-4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸) 피페라진-1-일)-2-아미노-2-메틸프로판-1-온
16.		2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘

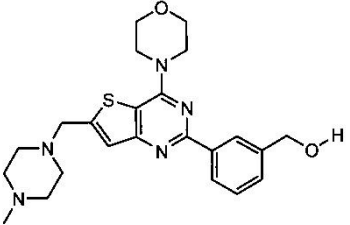
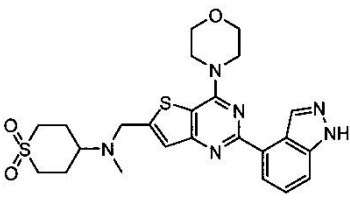
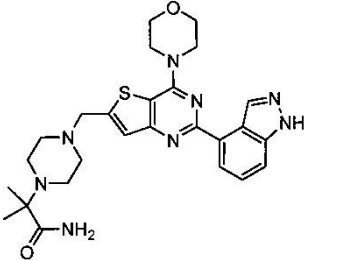
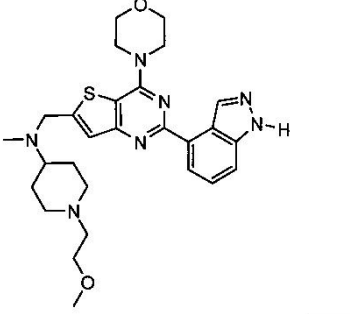
17.		(3-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올
18.		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N-메틸-N-메톡시에틸아미노술폰피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
19.		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N,N-디메틸아미노술폰피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘
20.		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-N,N-디메틸아미노술폰피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘

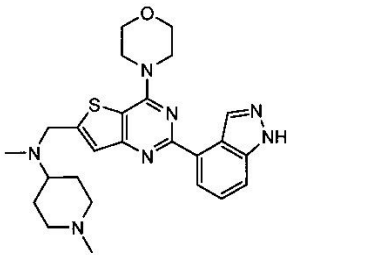
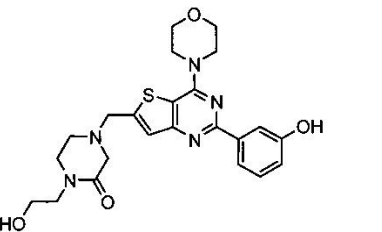
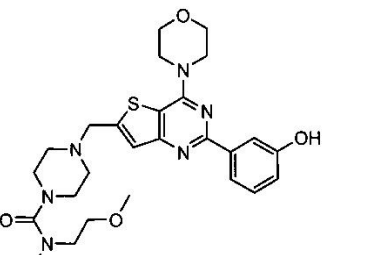
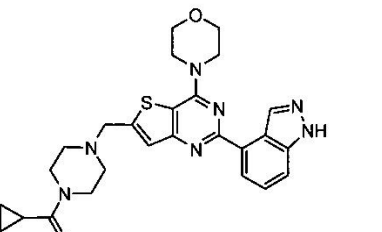
25.		2-((1H-이미다졸-1-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
26.		2-((1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
27.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-((4-N,N-디메틸아미노솔포닐피페리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
28.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-((4-N-모르폴리노솔포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘

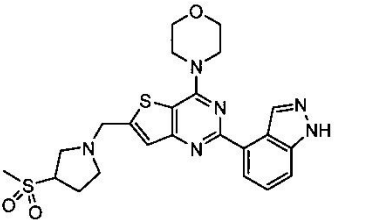
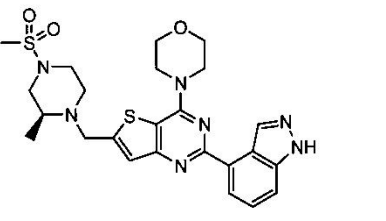
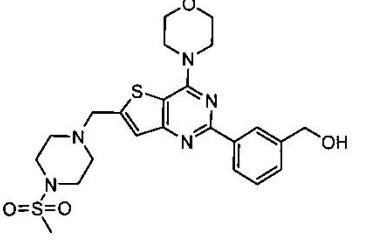
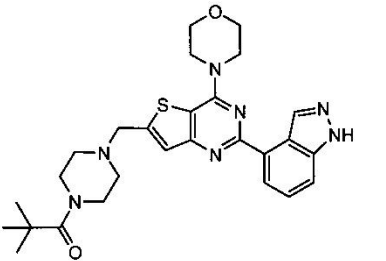
29.		2-((1H-인다졸-4-일)-7-메틸-6-((4- (메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)- 4-모르폴리노티에노[3,2- d]피리미딘
30.		N-((2-((1H-인다졸-4-일)- 모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘- 6-일)메틸)-1-메틸술포닐-N-(2- 모르폴리노에틸)피페리딘-4-아민
31.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-((4- 메틸피페라진-1-일)메틸)-4- 모르폴리노티에노[2,3-d]피페리딘
32.		(1-((2-((1H-인다졸-4-일)-4- 모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘- 6-일)메틸)피롤리딘-2-일)-N- 메틸술포닐메탄아민

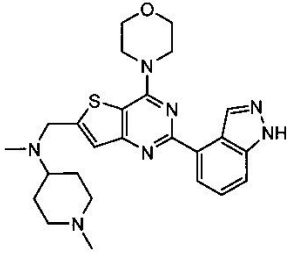
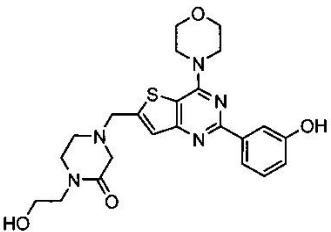
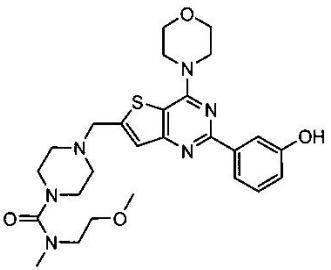
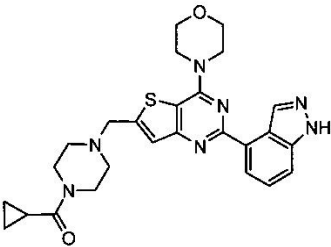
33.		2-클로로-5-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀
34.		N-((2-(1H-인돌-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-1-메틸술폰닐피페리딘-4-아민
35.		4-플루오로-3-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀
36.		2,3-디플루오로-5-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀

37.		5-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)피리딘-3-올
38.		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
39.		6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘
40.		1-(3-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올

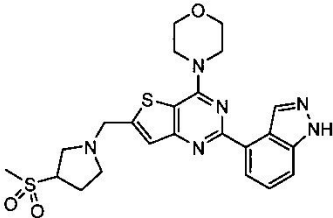
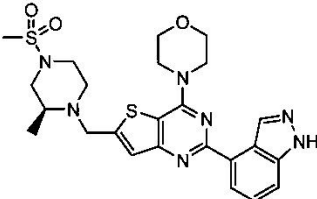
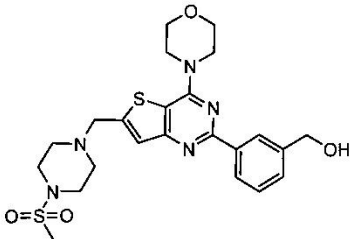
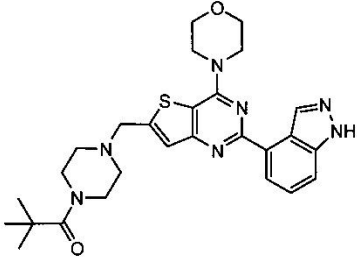
41.		(3-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올
42.		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸-2H-술폰피란-4-아민
43.		2-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-메틸프로판아미드
44.		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1-(2-메톡시에틸)-N-메틸피페리딘-4-아민

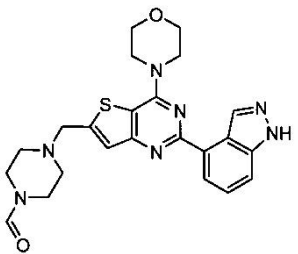
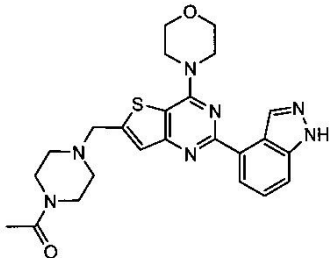
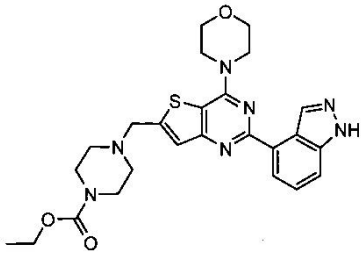
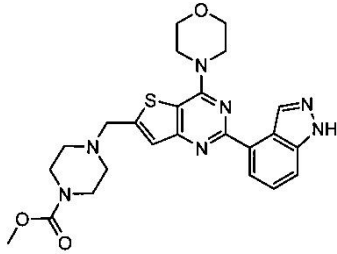
45.		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N,1-디메틸피페리딘-4-아민
46.		1-(2-(3-하이드록시에틸)-4-((2-(3-하이드록시페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-2-온
47.		4-((2-(3-하이드록시페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸피페라진-1-카르복사미드
48.		(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(사이클로프로필)메탄온

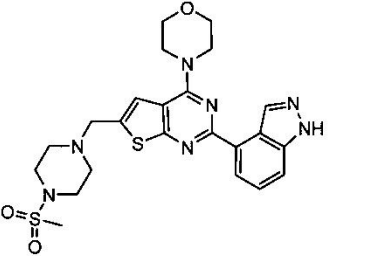
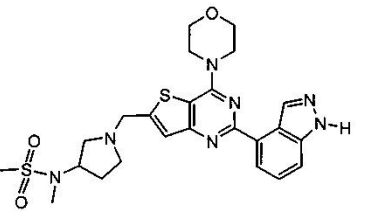
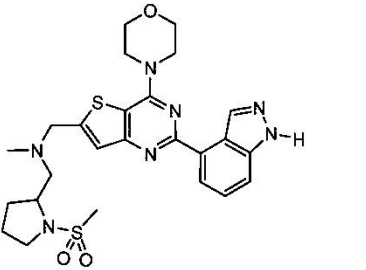
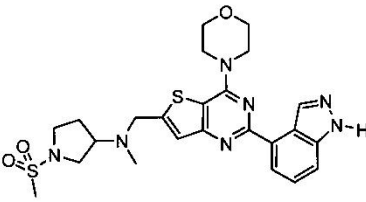
49.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-((3-(메틸술포닐)피롤리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
50.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-(((S)-2-메틸-4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
51.		(3-((6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)에탄올
52.		1-(4-((2-((1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온

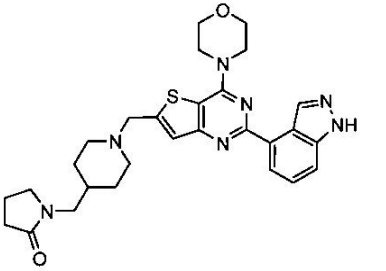
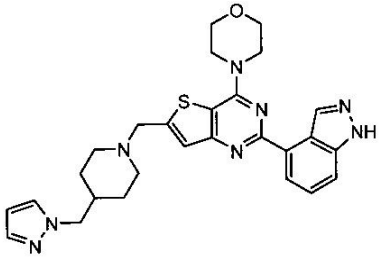
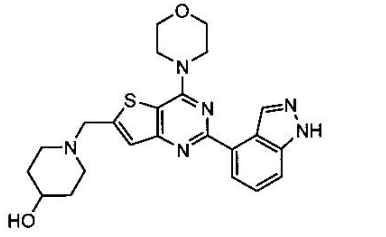
45.		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N,1-디메틸피페리딘-4-아민
46.		1-(2-하이드록시에틸)-4-((2-(3-하이드록시페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-2-온
47.		4-((2-(3-하이드록시페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸피페라진-1-카르복사미드
48.		(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(사이클로프로필)메탄올

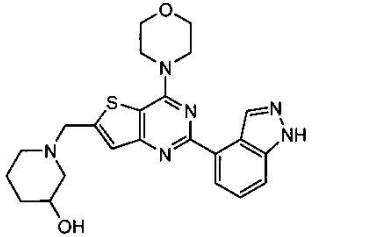
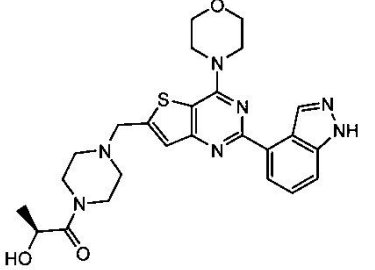
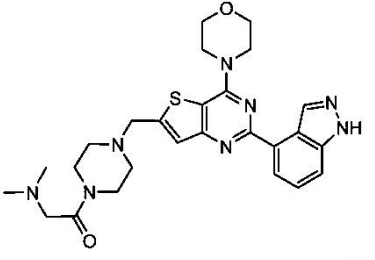
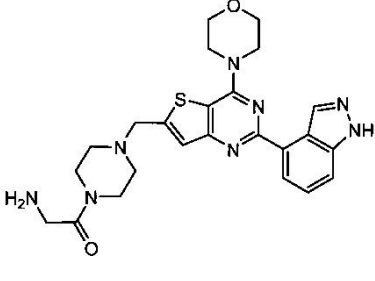
[0323]

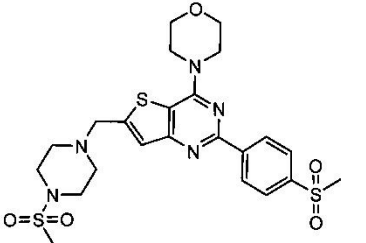
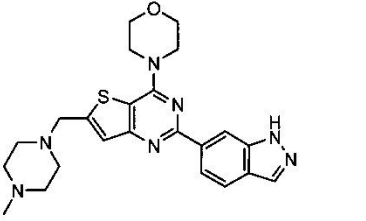
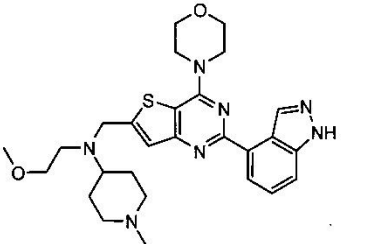
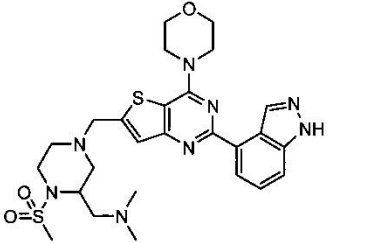
49.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-(((3- (메틸술포닐)피롤리딘-1-일)메틸)- 4-모르폴리노티에노[3,2- d]피리미딘
50.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-(((S)-2-메틸- 4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)- 4-모르폴리노티에노[3,2- d]피리미딘
51.		(3-((4-메틸술포닐피페라진-1- 일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2- d]피리미딘-2-일)페닐)메탄올
52.		1-4-((2-((1H-인다졸-4-일)-4- 모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘- 6-일)메틸)피페라진-1-일)-2,2- 디메틸프로판-1-온

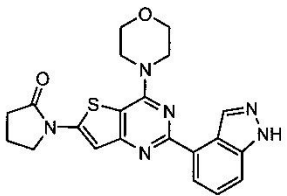
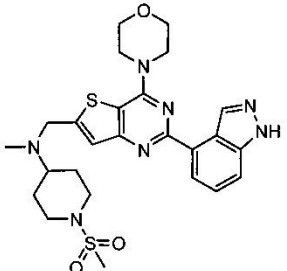
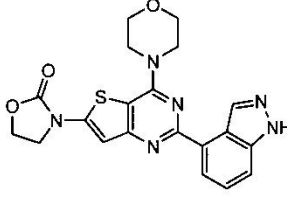
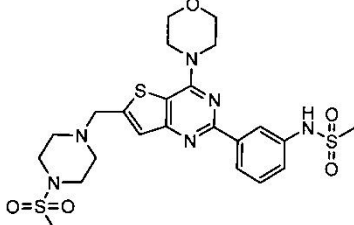
53.		4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)에틸)피페라진-1-카르보알데히드
54.		1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)에틸)피페라진-1-일)에탄온
55.		에틸 4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트
56.		메틸 4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트

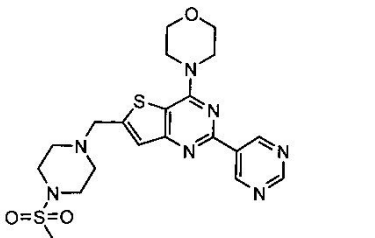
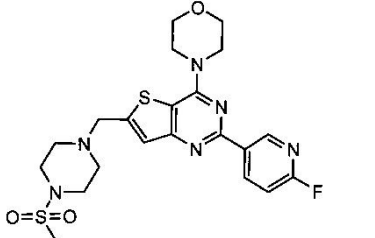
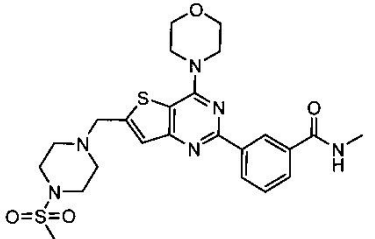
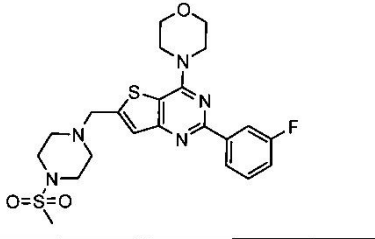
57.		2-((1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술포닐피롤리딘-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘
58.		1-((2-((1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸-N-메틸술포닐피롤리딘-3-아민
59.		N-((2-((1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸(1-메틸술포닐피롤리딘-2-일)메탄아민
60.		N-((2-((1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸(1-메틸술포닐피롤리딘-3-아민

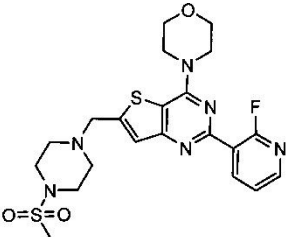
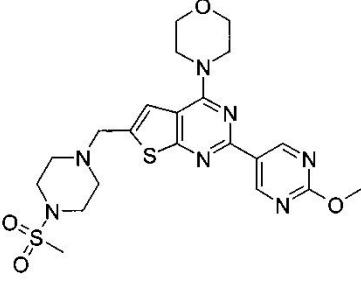
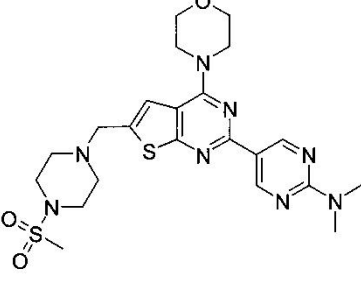
61.		1-((1-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-2-온
62.		6-((4-((1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
63.		1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-4-올
64.		1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-3-올

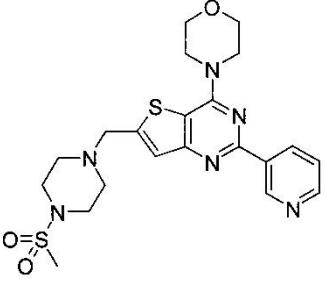
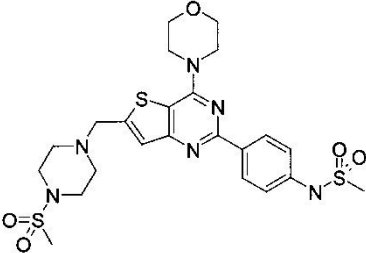
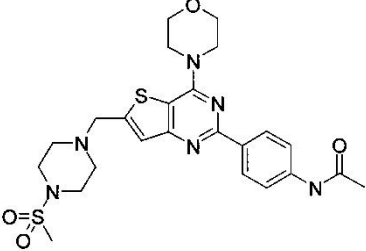
65.		1-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-3-올
66.		(S)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온
67.		1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄온
68.		1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노에탄온

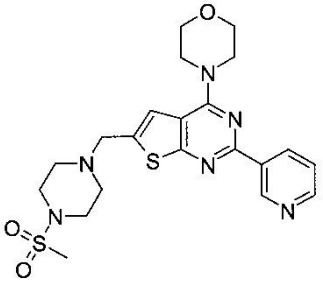
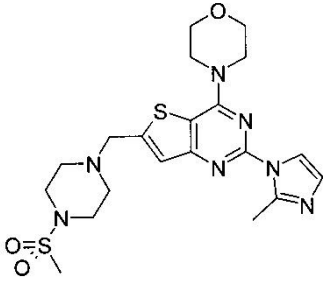
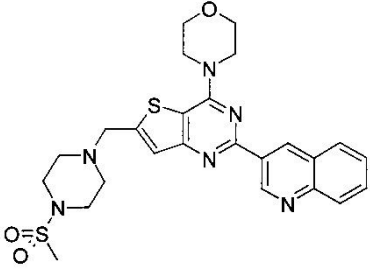
69.		6-((4-메틸술폰닐페라진-1-일)메틸)-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
70.		2-(1H-인다졸-6-일)-6-((4-메틸페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
71.		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-1-메틸피페리딘-4-아민
72.		(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1-메틸술폰닐페라진-2-일)-N,N-디메틸메탄아민

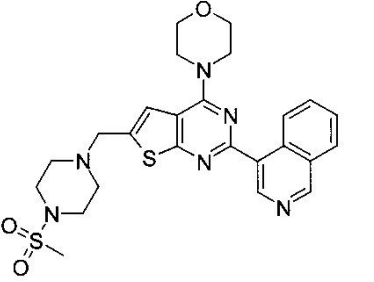
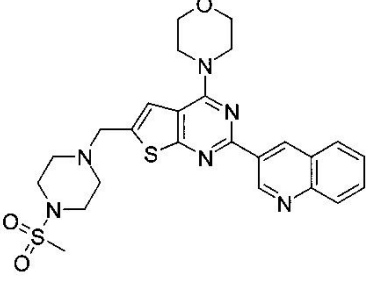
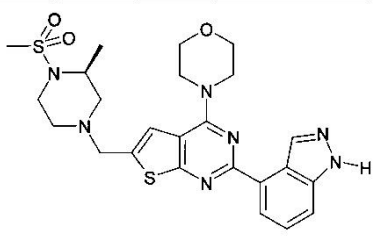
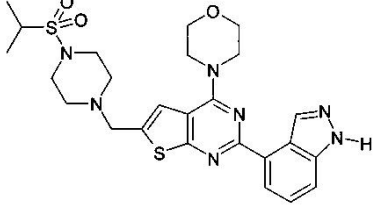
73.		1-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)피롤리딘-2-온
74.		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N,1-다메틸피페리딘-4-아민
75.		3-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)옥사졸린-2-온
76.		3-(6-((4-메틸술폰닐페라잔-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤젠메틸술폰닐아민

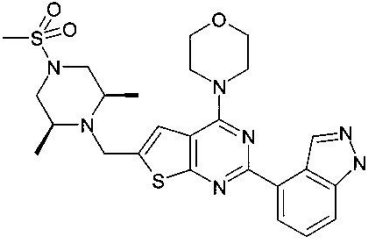
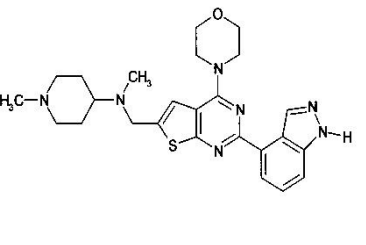
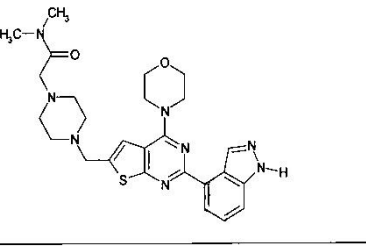
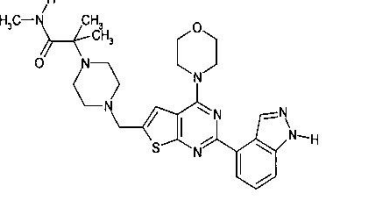
77.		6-((4-메틸술폰피롤라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(피리미딘-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘
78.		2-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-((4-메틸술폰피롤라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
79.		N-메틸-3-(6-((4-메틸술폰피롤라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤즈아미드
80.		2-(3-플루오로페닐)-6-((4-메틸피롤라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘

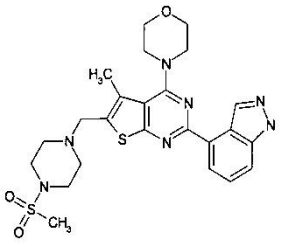
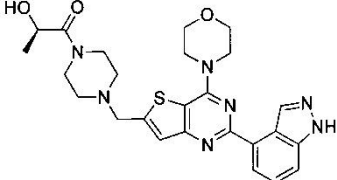
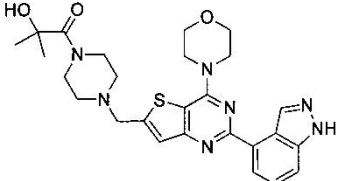
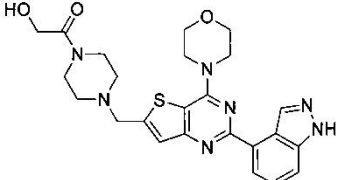
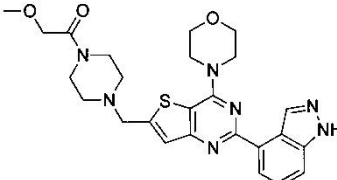
81.		2-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
82.		6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-4-보르폴렌-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘
83.		{5-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴렌-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-피리미딘-2-일}-디메틸-아민

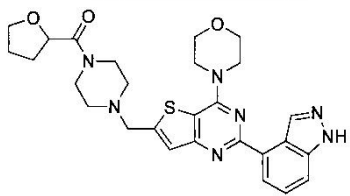
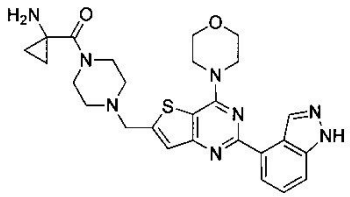
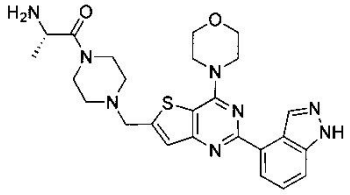
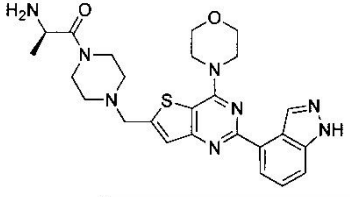
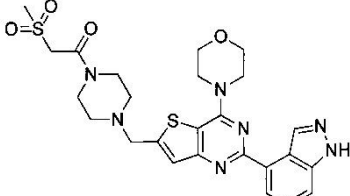
84.		6-(4-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일-티에노[3,2-d]피리미딘
85.		N-{4-[6-(4-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-페닐]-메탄술폰아미드
86.		N-{4-[6-(4-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-페닐]-아세트아미드

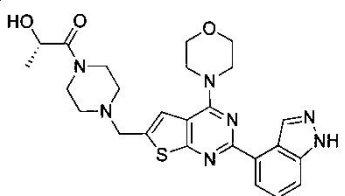
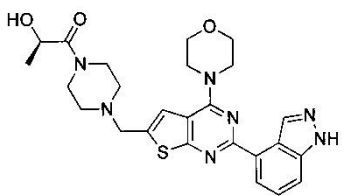
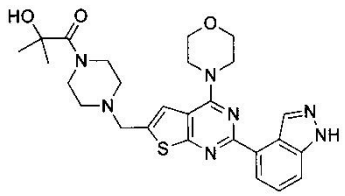
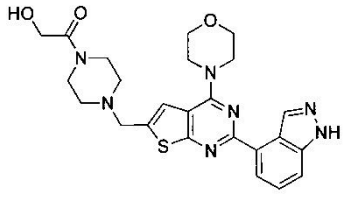
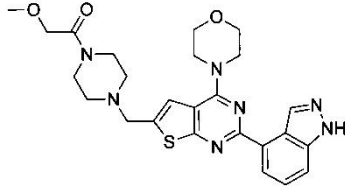
87.		6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일-티에노[2,3-d]피리미딘
88.		6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘
89.		3-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-퀴놀린

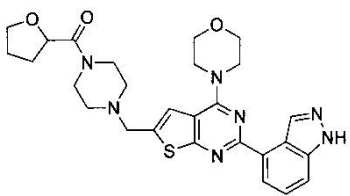
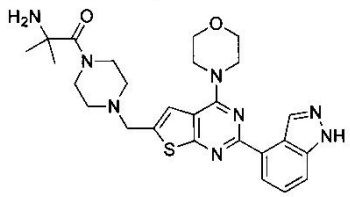
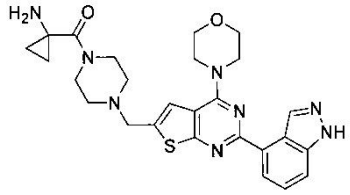
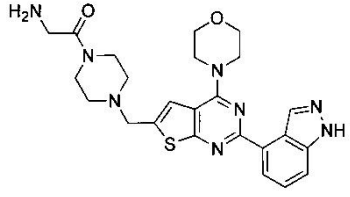
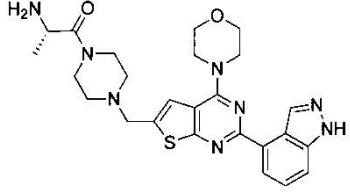
94.		4-[6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-이소퀴놀린
95.		3-[6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-퀴놀린
96.		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((S)-4-메탄술포닐-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘
97.		2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-6-[4-(프로판-2-술포닐)-피페라진-1-일메틸]-티에노[2,3-d]피리미딘

102.		2-(1H-인돌-4-일)-6-((2S,6R)-4-메탄술폰닐-2,6-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘
103		2-(1H-인돌-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸-N-메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민
104		2-{4-[2-(1H-인돌-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-1-일}-N,N-디메틸-아세트아미드
105		2-{4-[2-(1H-인돌-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸]-피페라진-1-일}-N-메틸-이소부티르아미드

106		2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-5-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘
107		(R)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온
108		1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판-1-온
109		1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄온
110		1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시에탄온

111		(4-((2-(1 <i>H</i> -인돌-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(테트라하이드로푸란-2-일)메탄온
112		(4-((2-(1 <i>H</i> -인돌-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(1-아미노사이클로프로필)메탄온
113		(<i>S</i>)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인돌-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온
114		(<i>R</i>)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인돌-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온
115		1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인돌-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄온

116		(S)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온
117		(R)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온
118		1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판-1-온
119		1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄온
120		1-(4-((2-(1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시에탄온

121		(4-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)에탄온
122		1-(4-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노-2-메틸프로판-1-온
123		(4-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(1-아미노사이클로프로필)에탄온
124		1-(4-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노에탄온
125		(S)-1-(4-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온

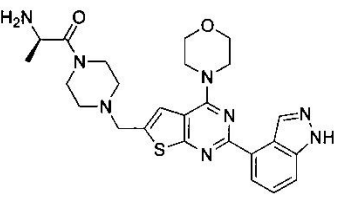
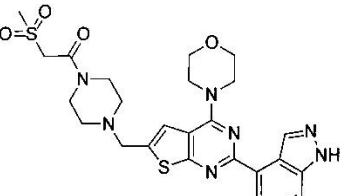
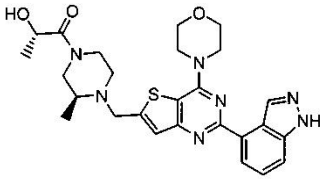
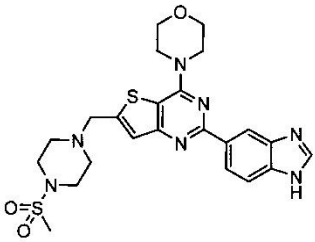
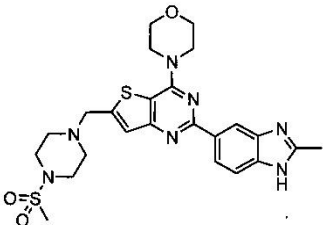
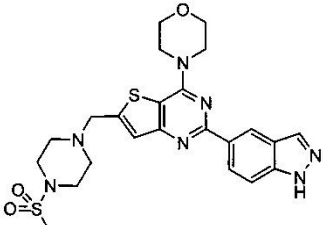
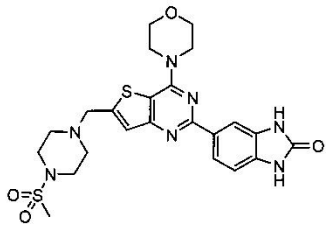
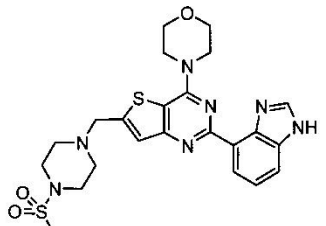
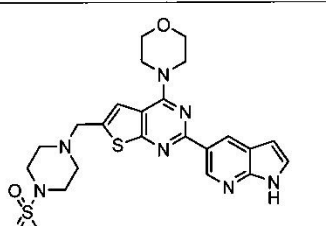
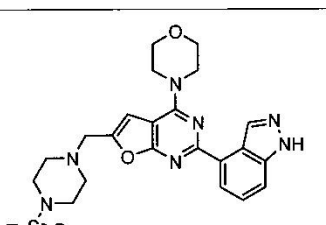
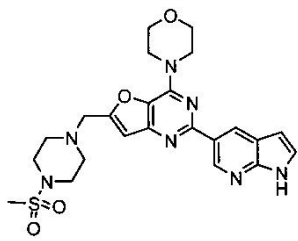
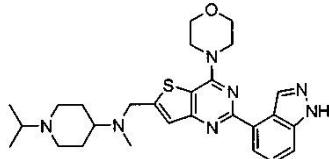
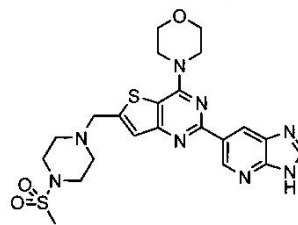
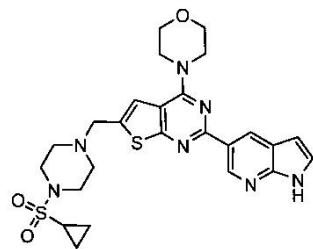
126		(R)-1-(4-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온
127		1-(4-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄온

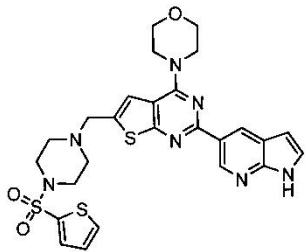
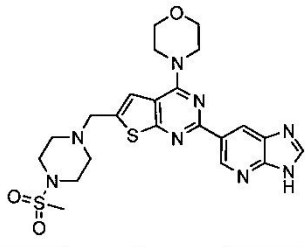
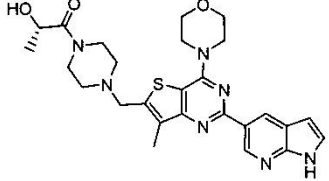
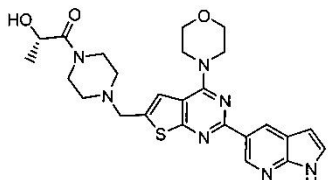
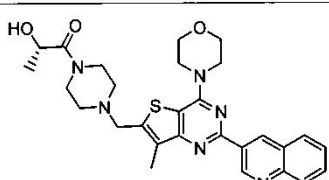
표 1b

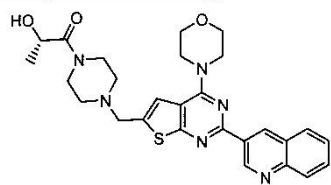
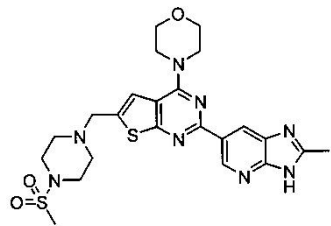
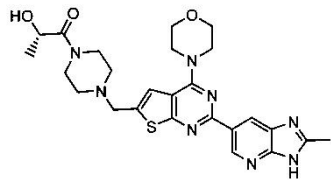
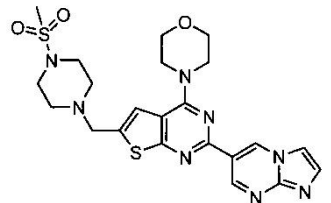
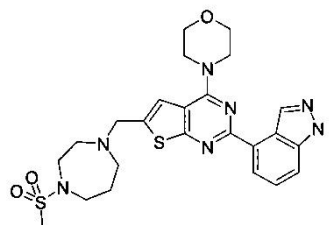
화합물 번호	구조	화합물명
128		2-(1H-인돌-4-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘
129		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티아노[3,2-d]피리미딘
130		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티아노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N-메틸피페리딘-4-아민
131		(S)-1-(4-((2-(1H-인다졸-4-일)-7-메틸-4-모르폴리노티아노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-올
132		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-7-메틸-4-모르폴리노티아노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-N,1-디메틸피페리딘-4-아민
133		6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티아노[3,2-d]피리미딘

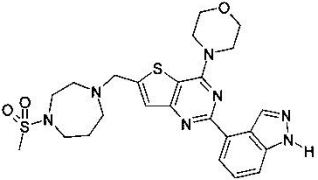
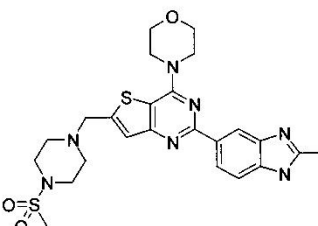
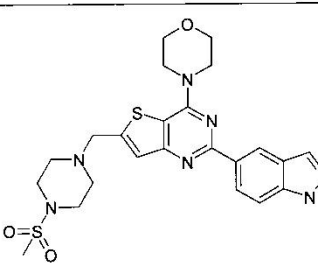
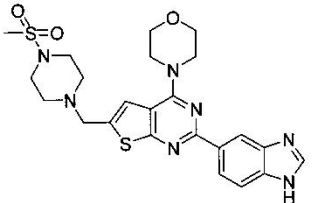
134		(S)-1-((S)-4-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온
135		2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
136		2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
137		2-(1H-인다졸-5-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘

138		5-(6-((4-메틸술폰닐피페라진)1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온
139		2-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진)-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘
140		6-((4-메틸술폰닐피페라진)-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘)-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘
141		2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-메틸술폰닐피페라진)-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[2,3-d]피리미딘

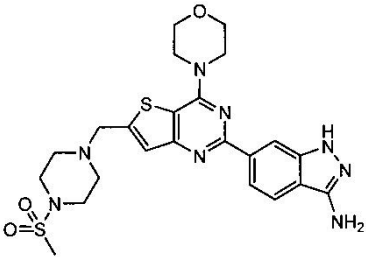
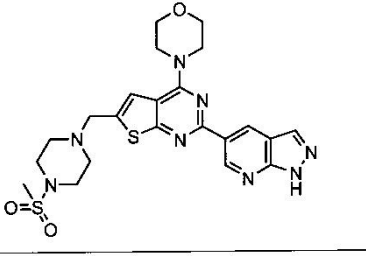
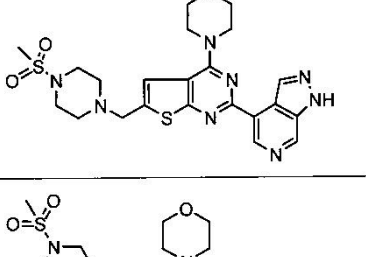
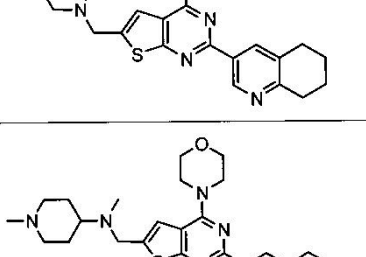
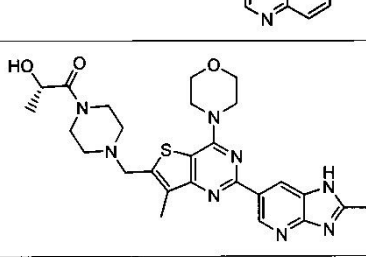
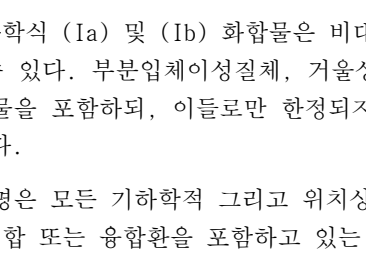
142		6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘)-5-일)푸로[3,2-d]피리미딘
143		N-((2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1-이소프로필-N-메틸피페리딘-4-아민
144		6-((4-메틸술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
145		6-((4-이소프로필술폰닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘

146		6-((4-(2-티오펜)실포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘
147		6-(6-((4-메틸술폰닐피페라진)-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
148		(S)-2-하이드록시-1-(4-((7-메틸-4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온
149		(S)-2-하이드록시-1-(4-((4-모르폴리노-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온
150		(S)-2-하이드록시-1-(4-((7-메틸-4-모르폴리노-2-(퀴놀린-3-일)티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온

151		(S)-2-하이드록시-1-4-((4-모르폴리노-2-(퀴놀린-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온
152		2-메틸-6-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
153		(S)-2-하이드록시-1-4-((2-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온
154		6-(6-((4-메틸술포닐피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘
155		2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술포닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘

156		2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술포닐- [1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일- 티에노[3,2-d]피리미딘
157		6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2- 메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4-모르폴린-4- 일-티에노[3,2-d]피리미딘
158		2-(1H-인다졸-5-일)-6-(4-메탄술포닐- 피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일- 티에노[3,2-d]피리미딘
159		2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-(4- (메탄술포닐)피페라진-1-일메틸)-4- 모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘

160		2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘
161		4-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)벤젠-1,2-디아민
162		4-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(피리도[2,3-b]피라진-7-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린
163		5-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-1H-인다졸-3-아민

164		6-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-1H-인다졸-3-아민
165		4-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린
166		4-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린
167		4-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)모르폴린
168		N,1-디메틸-N-((4-모르폴리노-2-(퀴놀린-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-4-아민
169		(S)-2-하이드록시-1-(4-(7-메틸-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온

[0324] 본 발명의 화학식 (Ia) 및 (Ib) 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 포함하고 있으므로, 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체 뿐만 아니라, 라세미 혼합물 같은 이들의 혼합물을 포함하되, 이들로만 한정되지 않는 본 발명 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 발명의 일부를 형성한다.

[0325] 또한, 본 발명은 모든 기하학적 그리고 위치상의 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물이 이중 결합 또는 융합환을 포함하고 있는 경우, 시스-형 및 트랜스-형뿐만 아니라 이들의 혼합물도 본 발명의 범주 내에 속한다. 하나의 위치 이성질체와 이러한 입체 이성질체의 혼합물 둘 다 또한 본 발명의 범주 내에 있다.

[0326] 본원에 제시된 구조에 있어서, 특정 키랄 원자의 입체화학적 특성이 명시되어 있지 않은 경우에는, 모든 입체이성질체가 고려대상이 되며, 본 발명의 화합물로서 포함된다. 입체화학적 특성이 특정 배위를 나타내는 솔리드형 쉐기(solid wedge) 또는 점패선으로 명시되어 있는 경우에 있어서는, 입체이성질체를 이러한 방식으로 표기 및

규정한다. 본 발명의 화합물은 미용매화 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매에 의해 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화 형태 및 미용매화 형태를 포함하는 것으로 이해하도록 한다.

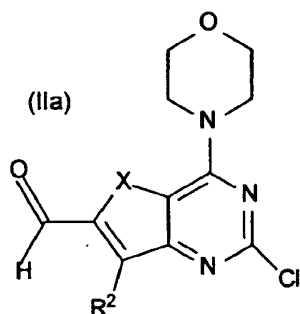
[0327] 본 발명의 화합물은 또한 다른 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있으며, 이러한 형태 모두가 본 발명의 범주 내에 속한다. "호변이성질체(tautomer)" 또는 "호변이성질체 형태"란 용어는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는 상이한 에너지의 구조적 이성질체를 지칭한다. 예를 들면, 양성자 호변이성질체(또는 양성자성 호변이성질체로도 공지된)에는 케토-에놀 및 이민-에나민 이성질체화 같은 양성자의 이동을 통한 상호전환체가 포함된다. 원자가 호변이성질체에는 결합 전자중 일부의 재편성에 의한 상호전환체가 포함된다.

[0328] 본 발명은 본원에 인용된 것과 동일하지만, 실제로는 하나 이상의 원자가 자연상에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자에 의해 교체된, 본 발명의 동위원소-표지된 화합물을 또한 포함한다. 명시한 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소도 본 발명 화합물 및 그 용도의 범주 내에 있는 것으로 간주한다. 본 발명의 화합물 내로 도입될 수 있는 동위원소의 예시로는 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소가 포함된다. 본 발명의 특정 동위원소-표지 화합물(예, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것들)이 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 준비의 편의성과 검출성을 고려하면, 삼중 수소(^3H) 및 탄소-14(^{14}C) 동위원소가 유용하다. 또한, 중수소(즉, ^2H) 같은 고중량 동위원소를 사용한 치환은 더 커진 물질대사상의 안정성(예를 들면 생체내 반감기 증가 또는 필요 투여용량 감소)에 기인하는 특성의 치료상 이점들을 제공할 수 있으므로, 일부 환경에서는 바람직할 수 있다. ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 같은 양전자 방출 동위원소들은 기질 수용체 점거율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET)에 유용하다. 본 발명의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지 시약을 동위원소 표지 시약으로 대체함으로써, 본원 이하의 도식 및/또는 실시예에 개시된 바와 유사한 하기 절차들에 의해 준비할 수 있다.

[0329] 본 발명의 화합물은 치환기의 종류에 따라 기하 이성질체 또는 호변이성질체의 형태로 존재할 수 있으며, 이들 분리된 형태의 이성질체 또는 그 혼합물을 본 발명에서 사용할 수 있다. 해당 화합물이 비대칭 탄소 원자를 가지는 경우에는, 이러한 탄소 원자에 의거한 광학적 이성질체 형태가 존재할 수도 있다. 이들 광학적 이성질체의 혼합물 및 분리 형태 모두 본 발명에서 사용할 수 있다.

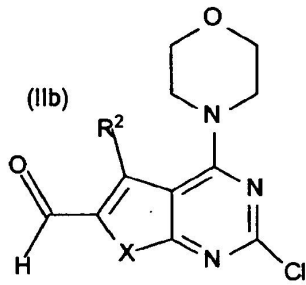
[0330] 상기 정의한 바 있는 본 발명의 화합물을 제조하기에 적합한 합성 기술은 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 전구체 카르복스알데히드를 사용한다:

화학식 IIa



[0331]

화학식 IIb



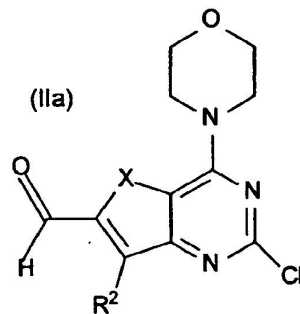
[0332]

[0333] 상기 화학식에서, X 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같다. 상기 전구체로부터 출발하여, 합성과정은 팔라듐-매개 (스즈키-유형) 교차-커플링 반응과 환원 아미드화반응을 순서대로 수행하는 것을 포함한다. 상기 과정은

[0334] (a) 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 Pd 촉매의 존재 하에서 화학식 R³B(OR¹⁵)₂의 붕소산 또는 이것의 에스테르로 처리하고; 하기 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 결과 화합물을 적합한 환원제의 존재 하에서 화학식 NHR⁴R⁵의 아민으로 처리하는 단계; 또는

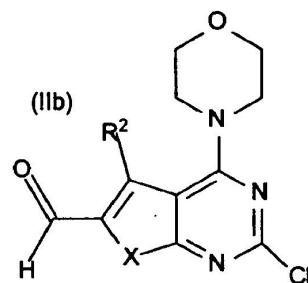
[0335] (b) 상기 정의한 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 적합한 환원제의 존재 하에서 화학식 NHR⁴R⁵의 아민으로 처리하고; 하기 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 결과 화합물을 Pd 촉매의 존재 하에서 화학식 R³B(OR¹⁵)₂의 붕소산 또는 이것의 에스테르로 처리하는 단계를 포함한다:

[0336] [화학식 IIa]



[0337]

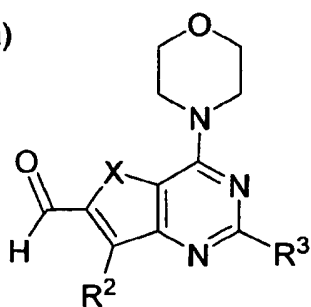
[0338] [화학식 IIb]



[0339]

화학식 IIIa

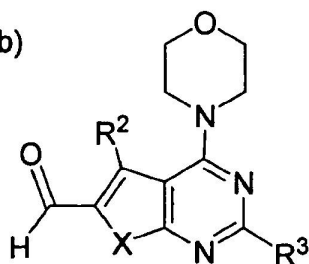
(IIIa)



[0340]

화학식 IIIb

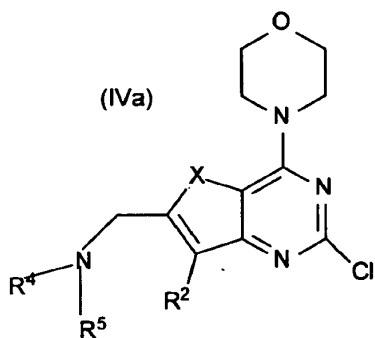
(IIIb)



[0341]

화학식 IVa

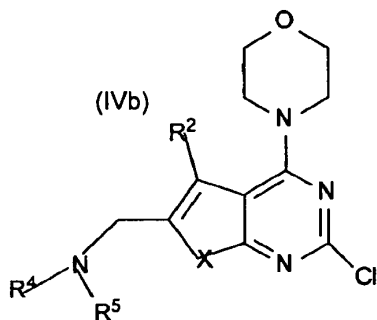
(IVa)



[0342]

화학식 IVb

(IVb)



[0343]

[0344]

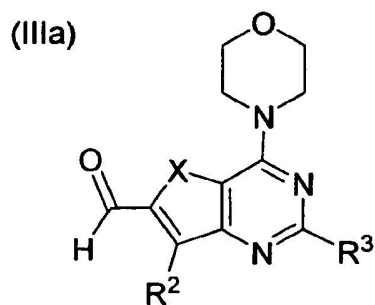
상기 화학식에서, X, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같으며, 각각의 R¹⁵는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 2개의 그룹 OR¹⁵는 이들이 부착되어 있는 붕소 원자와 함께, 피나콜라토 보로네이트 에스테르기를 형성한다.

[0345]

따라서, 본 발명은 하기 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물을 적합한 환원제의 존재 하에서 화학식 NHR⁴⁵의

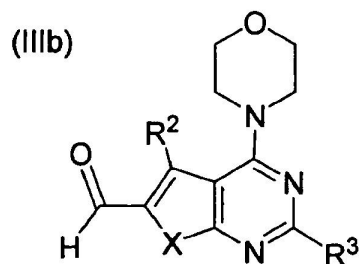
아민으로 처리하는 것을 포함하여, 상기 정의한 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0346] [화학식 IIIa]



[0347]

[0348] [화학식 IIIb]

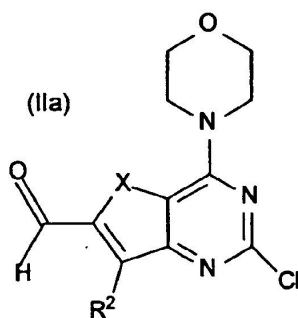


[0349]

[0350] 상기 화학식에서, X, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같다.

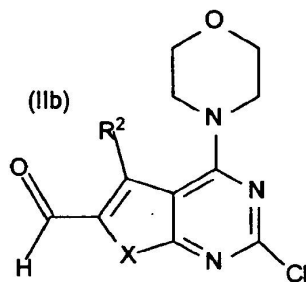
[0351] 상기 방법은 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 Pd 촉매의 존재 하에서 화학식 R³B(OR¹⁵)₂의 붕소산 또는 이것의 에스테르로 처리함으로써 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함할 수도 있다:

[0352] [화학식 IIa]



[0353]

[0354] [화학식 IIb]



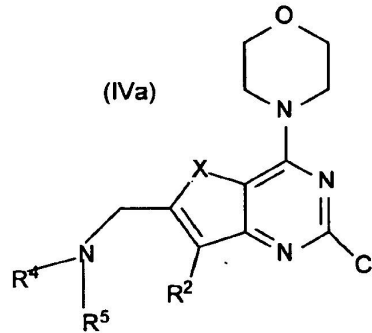
[0355]

[0356] 상기 화학식에서, X, R² 및 R³은 상기에서 정의한 바와 같으며, 각각의 R¹⁵는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 2개

의 그룹 OR^{15} 는 이들이 부착되어 있는 붕소 원자와 함께, 피나콜라토 보로네이트 에스테르기를 형성한다.

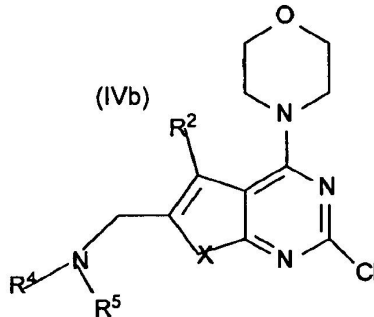
[0357] 본 발명은 하기 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물을 Pd 촉매의 존재 하에서 화학식 $R^3B(OR^{15})_2$ 의 붕소산 또는 이것의 에스테르로 처리하는 것을 포함하여, 상기 정의한 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다:

[0358] [화학식 IVa]



[0359]

[0360] [화학식 IVb]

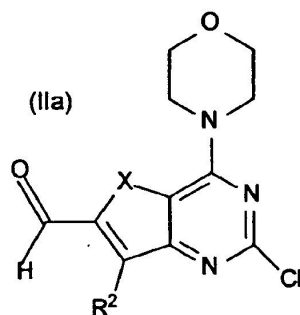


[0361]

[0362] 상기 화학식에서, X , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기에서 정의한 바와 같으며, 각각의 R^{15} 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 그룹 OR^{15} 는 이들이 부착되어 있는 붕소 원자와 함께, 피나콜라토 보로네이트 에스테르기를 형성한다.

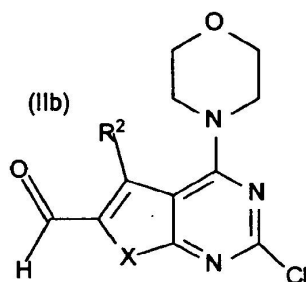
[0363] 상기 방법은 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 적합한 환원제의 존재 하에서 화학식 NHR^4R^5 의 아민으로 처리함으로써 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함할 수도 있다:

[0364] [화학식 IIa]



[0365]

[0366] [화학식 IIb]



[0367]

[0368] 상기 화학식에서, X, R², R⁴ 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같다.

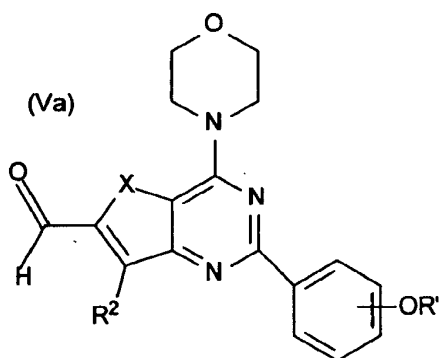
[0369] 아미드화 단계와 Pd-매개 교차-커플링 단계는 모두 통상적인 조건 하에서 일어난다. 팔라듐 촉매는 PdCl₂(PPh₃)₂ 같은 스즈키-형의 교차-커플링에 일반적으로 사용되는 어떠한 것도 무방하다. 이러한 환원제로는 예를 들면 NaBH(OAc)₃, NaBH₄ 또는 NaCNBH₄, 특히 NaBH(OAc)₃이 일반적이다.

[0370] R³이 3- 또는 4-하이드록시페닐기인 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은

[0371] (a) 하기 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물을 적합한 환원제의 존재 하에서 화학식 NHR⁴R⁵의 아민으로 처리하는 단계; 및

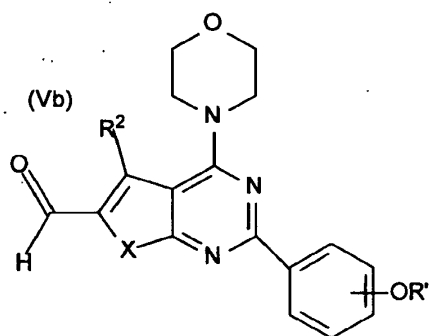
[0372] (b) 하이드록시 보호기를 제거하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:

화학식 Va



[0373]

화학식 Vb



[0374]

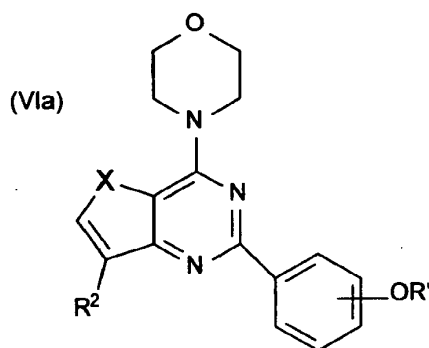
[0375] 상기 화학식에서, OR'는 이것이 부착되어 있는 페닐환의 위치 3번 또는 4번 위치에 결합되어 있으며, R'는 하이드록시 보호기이고, X, R², R⁴ 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0376] 이러한 환원제로는 예를 들면 상기 명시한 바와 같은 보로하이드리드가 일반적이다.

[0377] 하이드록시 보호기의 일례가 해당 업계에, 예를 들면 문헌 ["Protective Groups for Organic Chemistry", 제 3 판, T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999]에 기술된 바와 같이 공지되어 있다. 예를 들면, 하이드록시기는 아세탈, 치환 아세탈, 에스테르, 크산테이트(xanthate), 에테르 또는 실릴 에테르로 보호될 수 있다. 실릴 에테르로는 트리메틸실릴 에테르, t-부틸 디메틸실릴 에테르, 트리이소-프로필실릴 에테르 또는 t-부틸디페닐-실릴 에테르가 바람직하다. 이들 보호기는 통상적인 기술에 의해 제거한다.

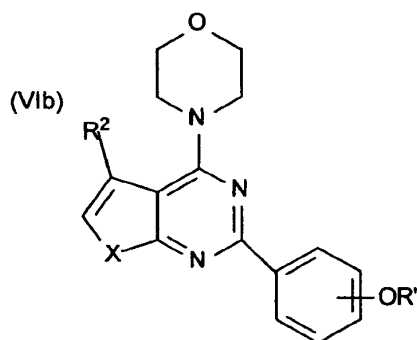
[0378] 상기 정의한 바 있는 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물은 하기 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물을 리튬화제로, 후속해서 N,N'-디메틸포름아미드(DMF)로 처리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:

화학식 VIa



[0379]

화학식 VIb

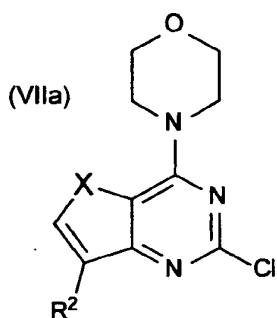


[0380]

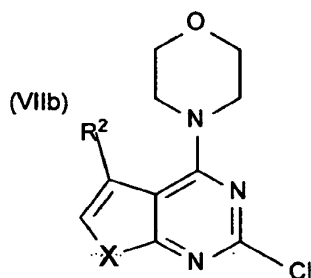
[0381] 상기 화학식에서, X, R² 및 R'는 상기에서 정의한 바와 같다. 상기 반응은 비-극성 유기 용매, 예를 들면 헥산 같은 탄화수소 용매중 리튬화제의 용액을 테트라하이드로푸란(THF) 같은 유기 용매중 화학식 (VI)의 화합물의 현탁액에 첨가함으로써 수행하는 것이 일반적이다. THF를 사용하는 경우, 첨가는 약 -78℃의 저온에서 수행한다. 리튬화제로는 알킬리튬, 예를 들면 n-부틸리튬이 일반적이다.

[0382] 상기 정의한 바와 있는 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물은 하기 화학식 (VIIa) 또는 (VIIb)의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 하기 화학식 (VIII)의 붕소산으로 처리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:

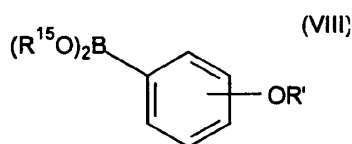
화학식 VIIa



화학식 VIIb



화학식 VIII



[0386] 상기 화학식에서, X, R², R' 및 R¹⁵는 상기에서 정의한 바와 같다. 상기 반응은 예를 들면 상기 정의한 바 있는 스즈키-형의 교차-커플링 반응에 대한 통상적인 조건 하에서 수행한다.

[0387] 본 발명의 융합 피리미딘은 통상적인 방법에 의해 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시킬 수 있으며, 염 또한 이러한 유리 화합물로 전환시킬 수 있다. 본원에서 사용된 문구 "약학적으로 허용가능한 염"이란 본 발명 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다.

[0388] 약학적으로 허용가능한 염의 일례로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산 및 인산 같은 무기산; 및 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 에탄술폰산, 아스파르트산 및 글루탐산 같은 유기산과의 염이 포함된다.

[0389] 전형적인 염으로는 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르테이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말리에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술폰산 "메실레이트", 에탄술폰네이트, 벤젠술폰네이트, *p*-톨루엔술폰네이트, 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다. 약학적으로 허용가능한 염이 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 반대 이온과 같은 다른 분자의 포함체를 포함할 수도 있다. 반대 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정시키는 어떠한 유기 또는 무기 잔기도 가능하다. 게다가, 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조 내에 하나 이상의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다수의 하전 원자가 약학적으로 허용가능한 염인 경우는 다수의 반대 이온을 가질 수도 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은

하나 이상의 하전 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

- [0390] 본 발명의 화합물이 염기인 경우는, 해당 분야에서 이용가능한 적절한 방법에 의해, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄술폰산, 인산 등과 같은 무기산으로, 또는 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예를 들면 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시산 예를 들면 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예를 들면 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족산, 예를 들면 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예를 들면 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산 등과 같은 유기산으로 유리 염기를 처리함으로써, 목적하는 약학적으로 허용가능한 염을 제조할 수 있다.
- [0391] 본 발명의 화합물이 산인 경우에는, 적절한 방법에 의해, 예를 들면 아민(일차, 이차 또는 3차), 알칼리 금속 하이드록시드 또는 알칼리 토금속 하이드록시드 등과 같은 무기 또는 유기 염기로 유리 산을 처리함으로써, 목적하는 약학적으로 허용가능한 염을 제조할 수 있다. 적합한 염의 예시적 일례로는 아미노산, 예를 들면 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 일차, 이차 및 삼차 아민, 및 사이클릭 아민, 예를 들면 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다.
- [0392] 일반적인 염은 메실레이트, 하이드로클로라이드, 포스페이트, 벤젠술포네이트 또는 술페이트이다. 가장 일반적인 염은 메실레이트 또는 하이드로클로라이드이다.
- [0393] 염, 예를 들어 상기 언급된 무기산 또는 유기산중 어느 것과의 염으로 모노-염 또는 비스-염이 가능하다. 따라서 예를 들어 메실레이트 염으로는 모노-메실레이트 또는 비스-메실레이트가 가능하다.
- [0394] 본 발명의 용합 피리미딘 및 이것의 염은 용매화물 또는 수화물의 형태로 존재할 수 있다. "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명 화합물의 결합체 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 일례로는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다. "수화물"이란 용어는 용매 분자가 물인 경우의 복합체를 지칭한다.
- [0395] 생체 활성
- [0396] 본 발명의 화합물은 생체 시험 결과 PI3 키나제의 저해제인 것으로 밝혀졌다. 본 발명 화합물의 PI3 키나제 활성에 대한 활성도 측정은 다수의 직간접 검출 방법에 의해 수행가능하다. 본원에 기술된 특정 예시적 화합물을 제조, 특징규명 및 PI3K 결합 활성도 분석(실시예 7)하였다. 본 발명의 특정 예시적 화합물의 PI3K 결합 활성도 IC₅₀ 수치는 50 μ M 미만으로 나타났다.
- [0397] 본 발명의 화합물은 팬 저해제로서 알파, 베타, 감마 및 델타를 포함하는 p110 촉매성 서브유닛 동종형을 억제할 수 있다. 본 발명의 특정 화합물은 p110 동종형중 1종; 알파, 베타, 감마 또는 델타중 하나를 선택적으로 억제함으로써 p110 동종형 선택적 저해제일 수도 있다. p110 선택적 저해제는 기타 다른 p110 동종형을 억제함에 따른 잠재적 독성으로 인한 독성의 우려를 경감시킬 수 있다. 본 발명의 특정 화합물은 2종 이상의 p110 동종형에 대한 현격한 결합력을 보유함으로써 p110 동종형 팬 저해제라 할 수 있다.
- [0398] 정제된 p110 동종형 알파, 베타, 델타 및 감마 제제에 대한 상기 표 1a 및 1b로부터의 본 발명 화합물의 결합력은 알파 대비, 베타, 델타 및 감마 동종형의 결합에 대한 결합 활성도(IC₅₀ μ Mol) 및 선택도를 측정하는 섬광 근접 분석법(Scintillation Proximity Assay; SPA)에 의해 측정하였다(실시예 8). 이들 수치는 하기 표 2에 제시되어 있다.
- [0399] 본 발명의 화합물은 PI3 키나제의 저해제, 특히 Ia형 PI3 키나제의 저해제로서 사용될 수 있다. 본 화합물은 일반적으로 Ib형에 비해 Ia형 키나제에 선택성을 보이며, 일반적으로 Ib형 PI3 키나제 대비 Ia형에 대해 20-배의 선택도를 나타낸다. 특히 본 화합물은 p110 알파 동종형에 대해 선택성을 보인다.
- [0400] 따라서, 본 발명의 화합물은 비정상적인 세포 성장, 기능 또는 거동으로부터 야기되는 질환 또는 질병을 치료하는데 사용할 수 있다. 이러한 비정상적 세포 성장, 기능 또는 거동은 일반적으로 PI3 키나제와 연관이 있다. 이러한 질환 및 질병에 대한 예시는 문헌 [Drees 외 다수, Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732]에 논의되어 있다. 이러한 것으로는 암, 면역 질환, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 물질대사/내분비 질환 및 신경 질환이 포함된다. 물질대사/내분비 질환의 일례로는 당뇨병 및 비만이 포함된다.
- [0401] 본 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 암의 일례로는 백혈병, 뇌 종양, 신장암, 위암 및 피부암, 방광암, 유방암, 자궁암, 폐암, 결장암, 전립선암, 난소암 및 췌장암이 포함된다. 따라서, 면역 질환, 암, 심혈관 질환, 바

이러스 감염, 염증, 물질대사/내분비 질환 또는 신경 질환을 앓고 있는 인체 또는 동물 환자는 상기 정의한 바 있는 본 발명의 화합물을 이들에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 치료할 수 있다. 그 결과, 환자의 증상이 호전 또는 완화될 수 있다.

[0402] 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 질환 및 증상으로는 환자 내에서 일어나는 암, 발작, 당뇨병, 간비대증, 심혈관 질환, 알츠하이머 질환, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 죽상동맥경화증, 재협착증, 건선, 알레르기성 질환, 염증, 신경 질환, 호르몬-관련 질환, 장기 이식 관련 증상, 면역결핍 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 감염성 질환, 세포사 관련 증상, 트롬빈-유도성 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병(CML), 간 질환, T 세포 활성화를 수반하는 병리학적 면역 증상, 및 CNS 질환이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다. 하나의 구현예에서는, PI3 키나제 활성을 검출가능한 정도로 억제시키는 양으로 존재하는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 또는 비히클로 인체 환자를 치료한다.

[0403] 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 암으로는 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 비뇨생식기암, 식도암, 후두암, 교모세포종, 신경모세포종, 위암, 피부암, 각화극세포종, 폐암, 표피양 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종(NSCLC), 소세포 암종, 폐 선암종, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 여포상 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광 암종, 간 암종 및 담로암, 신장 암종, 골수성 질환, 림프성 질환, 모발상 세포암, 구강 및 인두(경구) 암, 구순암, 설암, 구내암, 인두암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암 및 중추 신경계 암, 호지킨씨 질환 및 백혈병이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다.

[0404] 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 심혈관 질환으로는 재협착증, 심장 비대증, 죽상동맥경화증, 심근 경색증 및 울혈성 심부전증이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다.

[0405] 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 퇴행성 신경 질환으로는 알츠하이머씨 질환, 파킨슨씨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴씨 질환 및 뇌출혈, 및 외상성 손상, 글루타메이트 신경독성 및 저산소증에 의해 유발된 퇴행성 신경 질환이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다.

[0406] 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 염증 질환으로는 류마티스성 관절염, 건선, 접촉성 피부염 및 지연성 과민 반응이 포함되지만, 이들로만 한정되지는 않는다.

[0407] 생화학적 잠재능을 보유하는 것 이외에도, 본 발명의 화합물은 약물 사용에 특히 적합하도록 하는 물리화학적 및 약력학적 특성들을 나타낸다. 이는 하기 실시예 5에 기술된 생체 분석 결과에서 예를 들어 제시하고 있다. 특히, 본 화합물은 생리적 pH에서 100 μ M 이상의 높은 수 용해도를 보유하고 있다. 생리적 pH에서 높은 용해도가 요망되는 이유는 이 경우 생체이용성이 촉진되기 때문이다.

[0408] 본 화합물은 또한 특히 낮은 간세포 청소능을 입증한 바 있는 실시예 2에 기술된 간세포 제거 분석에 의해 제시된 바와 같이 높은 물질대사 안정성을 보유하고 있다. 낮은 간세포 청소능은 간의 낮은 물질대사 속도와 관련이 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 PI3 키나제의 저해제로서 생화학적 잠재능을 유지하면서도, 개선된 물리화학적 및 약력학적 특성을 보유하는 것으로 볼 수 있다.

[0409] 본 발명의 화합물은 다양한 투여용량 형태로, 예를 들면 정제, 캡슐, 당- 또는 필름-코팅 정제, 액체 용액 또는 현탁액의 형태와 같은 경구적 또는 비경구적으로, 예를 들면 근육내로, 정맥내로 또는 피하로 투여할 수 있다. 그러므로 본 화합물은 주사 또는 주입에 의해 제공할 수도 있다.

[0410] 환자의 연령, 체중 및 상태와 투여 경로를 비롯한 각종 요인에 따라 투여량은 결정된다. 1일 투여용량은 광범위한 한도치 내에서 변할 수 있으며, 각각의 개별 경우에서 개인적 요인에 맞게 조정될 것이다. 그러나 일반적으로, 본 화합물을 성인에게 단독 투여하는 경우, 투여 경로별로 채택된 투여용량은 0.0001 내지 50 mg/kg 체중이며, 0.001 내지 10 mg/kg 체중의 범위에서 예를 들면 0.01 내지 1 mg/kg 체중으로 하는 것이 가장 보편적이다. 이러한 투여용량은 예를 들면 1일 1 내지 5회 제공할 수 있다. 정맥내 주사의 경우, 적절한 1일 용량은 0.0001 내지 1 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.0001 내지 0.1 mg/kg 체중이다. 1일 투여용량은 단일 투여분으로서 또는 분할 용량 스케줄에 따라 투여할 수 있다.

[0411] 인체 환자 치료를 위한 일반적인 투여량은 본 발명의 화합물을 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 범위로 할 수 있다. 일반적인 투여량은 약 100 mg 내지 약 300 mg의 화합물로 할 수 있다. 투여분은 화합물별 흡수, 분배, 물질대사 및 분비를 비롯하여 약력학적 및 역동학적 특성에 따라 1일 1회(QID), 1일 2회(BID) 또는 보다 자주 투여할 수 있다. 이외에도, 독성 요인이 투여용량 및 투여 섭생에 영향을 줄 수도 있다. 경구 투여의 경우에는, 특정 기간 동안 매일 또는 이보다는 간격을 두고 환제, 캡슐 또는 정제를 복용할 수 있다. 해당 섭생은 다수의 치료요법의

주기 동안 반복할 수 있다.

- [0412] 화합물은 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 또한 함유하는 약학적 또는 수의학적 조성물의 형태로 사용을 위해 제형화한다. 본 조성물은 통상적인 방법에 따라 일반적으로 제조하여, 약학적으로 또는 수의학적으로 적절한 형태로 투여한다. 본 화합물은 예를 들면 다음의 경로에 의해, 임의의 통상적인 형태로 투여할 수 있다:
- [0413] A) 경구 경로에 의한 예를 들면 정제, 코팅 정제, 당의정, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 액체 용액, 분산성 분말 또는 과립, 유화액, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태. 경구용의 조성물은 약학적 조성물을 제조함에 있어 해당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 약학적 측면에서 시각적 및 미각적으로 우수한 약제를 제공하고자, 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 구성된 군 중에서 선택한 1종 이상의 제제를 함유할 수도 있다.
- [0414] 정제는 정제 제조에 적합한 무-독성의 약학적으로 허용가능한 부형제와의 부가혼합물의 형태로 활성 성분을 포함한다. 이들 부형제로는 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토즈, 텍스트로즈, 사카로즈, 셀룰로즈, 옥수수 전분, 감자 전분, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨 같은 불활성 희석제; 과립화제 및 봉해제, 예를 들면 메이즈 전분, 알긴산, 알기네이트 또는 나트륨 전분 글리콜레이트; 결합제, 예를 들면 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 윤활제, 예를 들면 실리카, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크; 발포성 혼합물; 염료, 감미제, 레시틴 같은 습윤제, 폴리소르베이트 또는 라우릴 술페이트가 예로서 가능하다. 정제는 코팅하지 않거나, 또는 위장관 내 분해 및 흡수를 지연시키기 위한 공지 기술에 의해 코팅할 수 있으며, 이에 따라 장시간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 같은 시간 지연 물질을 사용하는 것이 가능하다. 이러한 약제는 예를 들면 혼합, 과립화, 정제화, 당 코팅 또는 필름 코팅 과정에 의한 공지의 방식으로 제조할 수 있다.
- [0415] 경구용 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고형 희석제, 예를 들면 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 그 자체로서 제공되거나 물 또는 오일 매질, 예를 들면 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐의 형태로 제시될 수도 있다.
- [0416] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와의 부가혼합물의 형태로 활성 물질을 포함한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈 고무 트라가칸트(tragacanth) 및 아카시아 고무이며; 분산제 또는 습윤제로는 천연 포스파티드, 예를 들면 레시틴, 또는 지방산, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와의 알킬렌 옥시드의 축합 생성물, 또는 장쇄 지방족 알코올, 예를 들면 헵타데카에틸렌옥시세탄올과의 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 또는 지방산 유래된 부분 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트같은 헥시톨과의 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 또는 지방산 유래된 부분 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트같은 헥시톨 무수물과의 에틸렌 옥시드의 축합 생성물이 가능하다.
- [0417] 상기 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 보존제, 예를 들면 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 예를 들면 수크로즈 또는 사카린을 포함할 수 있다.
- [0418] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들면 아라키스 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일 중에, 또는 액체 파라핀 같은 미네랄 오일 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화할 수 있다. 유성 현탁액은 후화제, 예를 들면 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 포함할 수도 있다.
- [0419] 미각적으로 우수한 경구용 약제를 제공하고자, 상기 개시한 바 있는 감미제 및 향미제를 첨가할 수도 있다. 이들 조성물은 아스코르브산 같은 항산화제를 첨가하여 보존가공할 수 있다. 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 1종 이상의 보존제와의 부가혼합물의 형태로 활성 성분을 제공한다. 적절한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 상기에서 언급했던 것에서 예시한 바 있다. 부가적 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제 또한 존재할 수 있다.
- [0420] 본 발명의 약학적 조성물은 수중유형 유화액의 형태로 존재할 수도 있다. 오일상으로는 식물성 오일, 예를 들면 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들면 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물이 가능하다. 적합한 유화제로는 천연 고무, 예를 들면 아카시아 고무 또는 고무 트라가칸트, 천연 포스파티드, 예를 들면 대두 레시틴, 및 지방산으로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 헥시톨 무수물, 예를 들면 소르비탄 모노-올리에이트, 및 에틸렌 옥시드, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트와의 상기 부분 에스테르의 축합 생성물이 가능하다. 유화액은 또한 감미 및 향미제를 포함할 수도 있다. 감미제, 예를 들어 글리세롤, 소

르비톨 또는 수크로즈를 사용하여 시럽 및 엘릭시르를 제형화할 수도 있다. 특히 당뇨병 환자를 시럽은 담체로서, 글루코스로 물질대사되지 않거나 소량만이 글루코스로 물질대사되는 생성물, 예를 들면 소르비톨을 포함할 수 있다.

[0421] 이러한 제형들은 또한 진통제, 보존제 및 향미 및 착색제를 포함할 수도 있다:

[0422] B) 피하나 정맥내, 또는 근육내, 또는 흉골내로, 또는 주입 기술에 의한 비경구 경로에 의한 멸균 주사용 수성 또는 유질성 현탁액의 형태. 이 현탁액은 상기에서 언급한 바 있는 습윤제 및 현탁제의 적절한 분산을 통해 공지 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사용 제제로는 또한 예를 들면 1,3-부탄 디올중 용액의 형태로서, 무-독성의 비경구적으로-허용가능한 희석제 또는 용매중 멸균 주사용 용액 또는 현탁액이 가능하다.

[0423] 사용할 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 이외에도, 멸균성 고정유가 용매 또는 현탁성 매질로서 통상적으로 사용된다. 목적상, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 브랜드 고정유를 사용하는 것도 가능하다. 또한, 올레산 같은 지방산을 주사용 제제에 사용하기도 한다;

[0424] C) 흡입 경로에 의한, 분무기용 에어로졸 또는 용액의 형태;

[0425] D) 직장 경로에 의한, 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로, 직장에서 약물 방출을 위해 용융되는 적합한 비-지극성 부형제와 해당 약물을 혼합하여 제조한 좌제의 형태. 이러한 물질로는 코코아 버터 및 폴리-에틸렌 글리콜이 있다;

[0426] E) 국소 경로에 의한, 크림, 연고, 젤리, 점안제, 용액 또는 현탁액의 형태;

[0427] F) 질내 경로에 의한, 활성 성분 이외에, 해당 분야에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움제 또는 분무 제형의 형태.

[0428] 본 발명의 화합물을 서방형 제제로 제조할 수도 있다. 서방형 제제의 일례로 적합한 것으로는 상기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 함유하며, 성형품, 예를 들면 필름 또는 마이크로캡슐의 형태로 된 고형 소수성 중합체의 초투과성 매질이 포함된다. 서방형 매질의 일례로는 폴리에스테르, 하이드로겔(예를 들면, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐 알코올)), 폴리락티드(미국 특허 제 3,773,919 호), L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사용 미소구체) 같은 분해성 락트산-글리콜산 공중합체 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산이 포함된다.

[0429] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 과대증식성 질환(예, 암)과 같이, 본원에 기술된 질환 또는 질병의 치료를 위한 기타 다른 치료제와 병행하여 사용할 수 있다. 특정 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 약학적 복합 제형으로, 또는 복합 요법으로서 투여 섭생시, 항-과대증식성을 가지거나 또는 과대증식성 질환(예, 암)의 치료에 유용한 제 2 화합물과 함께 배합된다. 약학적 복합 제형 또는 투여 섭생에 있어서 제 2 화합물은 상호 나쁜 영향을 주지 않도록 본 발명의 화합물에 대해 상보적인 활성을 가진 것이 바람직하다. 이러한 화합물들은 의도하는 목적에 대해 효과적인 양으로 적절히 배합형태로 존재한다. 하나의 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 본원에서 기술한 바 있는 화학치료제와의 배합형태로 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0430] 복합 요법은 동시 또는 순차적 섭생의 방식으로 투여할 수 있다. 순차적 투여시, 배합물은 2회분 이상의 투여분으로 투여가능하다. 복합 투여로는 별도의 제형 또는 단일 약학적 제형을 사용한 공동투여방식과 순서에 입각한 연속적 투여방식이 포함되며, 바람직하게는 2종의(또는 모든) 활성 약제가 동시에 생체 활성을 발휘하는 동안 일정 시간을 필요로 한다.

[0431] 임의의 상기 공동투여된 약제에 대한 적합한 투여용량은 현재 사용되고 있는 것으로 하는데, 이는 새로이 규명된 약제와 기타 다른 화학치료제 또는 처치간의 협력 작용(상승작용)에 의해 감소될 수도 있다.

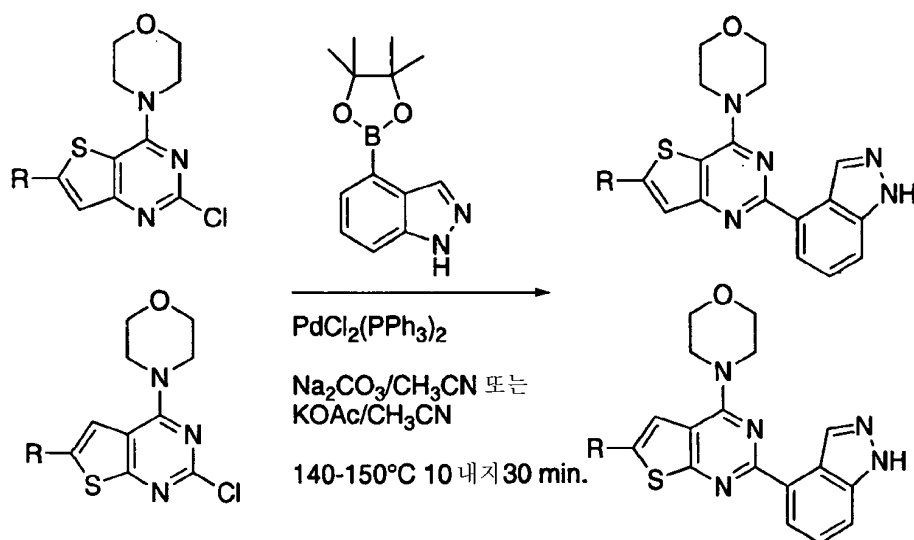
[0432] 본 발명은 이하의 실시예에서 추가 설명될 것이다:

실시예

[0433] 실시예 1A 일반 합성 절차

[0434] 하기 일반 절차 A, B 및 C는 후속되는 실시예 및 참조예에서 언급된다:

[0435] A) 스즈키 커플링:



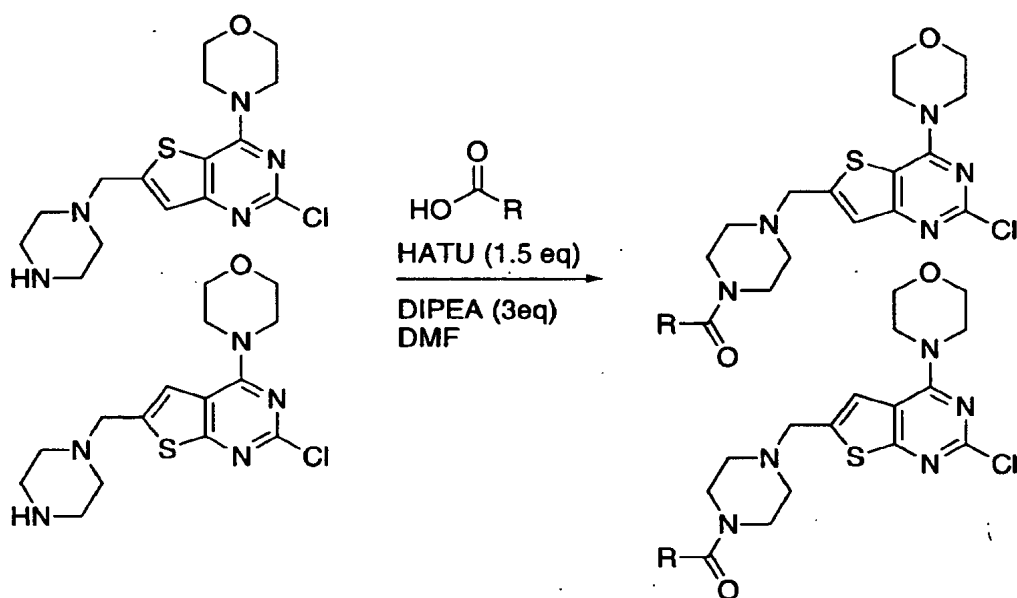
[0436]

[0437]

치환된 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘 또는 2-클로로-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘을 1.5 당량의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)1H-인다졸(대안으로, 제시된 인다졸 보론산 에스테르 대신에 다양한 붕소산 또는 붕소산 에스테르를 사용할 수 있음)과 합하고, 이를 물과 동량의 아세트니트릴의 1 몰 용액의 형태로 3.0 당량의 탄산 나트륨 중에 용해시켰다. 일부 경우에 있어서는, 수층의 pH 조절을 위해 탄산 나트륨 대신에 칼륨 아세테이트를 사용하였다. 이후 반응물을 비오타지 최적화기 마이크로웨이브 반응기(Biotage, Inc.)에서 가압하에 10 내지 30분 동안 140-150°C로 가열하였다. 내용물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층 증발 후, 생성물을 실리카 상에서 또는 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

[0438]

B) 아마이드 커플링:

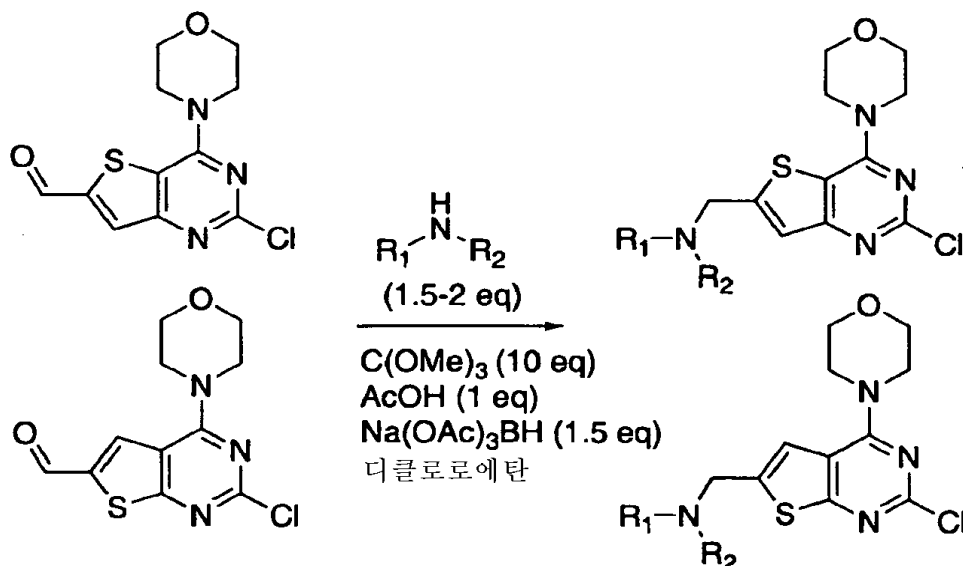


[0439]

[0440]

2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘 또는 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘을 DMF 중에서 1.5 당량의 HATU, 3 당량의 아민 및 3 당량의 DIPEA와 대략 0.1 M 농도로 처리하였다. 종결될 때까지 반응물을 교반하고, 포화 중탄산염 용액으로 에틸 아세테이트 중에서 한차례 추출하였다. 유기층을 건조, 여과 및 농축시켜 미정제(crude) 중간생성물을 수득하였다.

[0441] C) 환원성 아미드화반응:

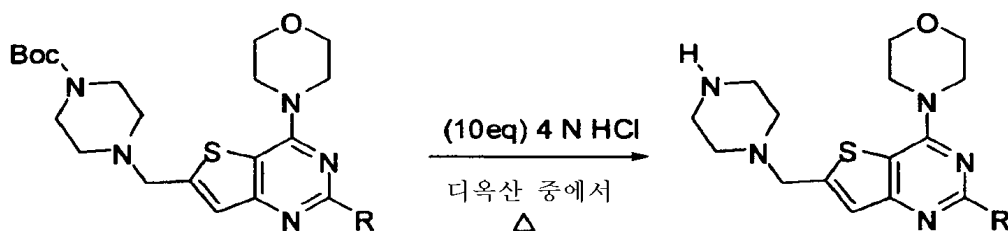


[0442]

[0443] 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-카르보알데히드 또는 2-클로로-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-카르보알데히드를 디클로로에탄 중에서 0.2 M 농도로 용해하였다. 이 용액에 1.5 내지 2.0 당량의 아민, 10 당량의 트리메틸오르토포르메이트 및 1 당량의 아세트산을 첨가하였다. 1.5 당량의 나트륨 트리아세트옥시모노하이드리드 첨가에 앞서 이 혼합물을 2-6시간 동안 교반되도록 하였다. 12 내지 16시간 교반 후, 반응물을 포화 중탄산 나트륨에 쏟아 붓고 에틸 아세테이트로 수차례 추출하였다. 이 중간생성물을 실리카 겔 상에서 정제하거나 또는 다음 반응에서 미정제 형태로 사용하였다.

[0444] 실시예 1B 추가적인 일반 합성 절차

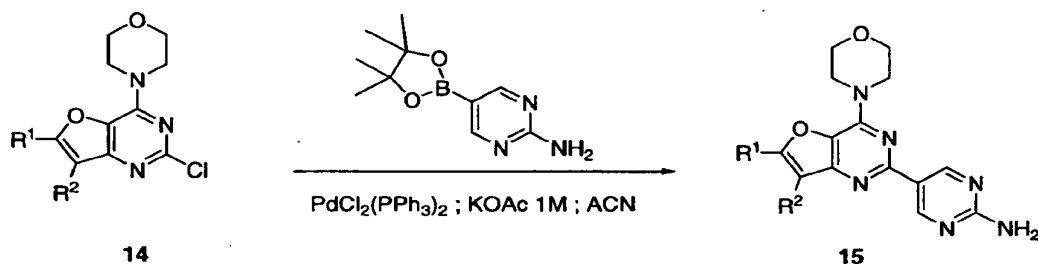
[0445] D) *t*-부톡실카르보닐(BOC)기의 제거:



[0446]

[0447] 공-용매로서 디클로로메탄과 함께 또는 디클로로메탄 없이, 10 당량 이상의 디옥산중 4N HCl을 출발 물질에 첨가하였다(재료가 유사하다는 점을 제외하고는 상기에서 제시한 일반적인 절차를 또한 사용함). boc기 제거를 위해 때로는 수시간 동안 40℃까지 가열할 필요가 있다. 반응물을 농축 건조시키고 이를 후속 반응에서 미정제 상태로 사용하였다.

[0448] E) 스즈키 커플링 반응:



[0449]

[0450] 일반적으로, 1M KOAc 수용액(3 당량) 및 동량의 아세트니트릴(3 당량)중 치환된 2-클로로-4-모르폴리노푸로[3,2-*d*]피리미딘 14(1 당량), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민(1.7 당량) (또

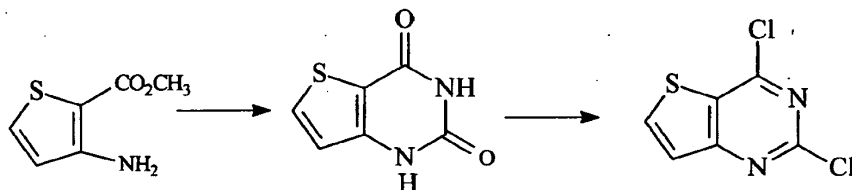
는 기타 다른 봉소산/에스테르) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(0.1 당량)를 밀폐된 마이크로 웨이브 반응기 내에서 10-15분 동안 100℃로 가열하였다. 완료시, 내용물을 에틸 아세테이트, 또는 다른 유기 용매로 추출하였다. 유기층 증발 후에, 생성물 15는 실리카 상에서 또는 역상 HPLC에 의해 정제할 수 있다.

[0451]

참조예

1:

2,4-디클로로-티에노[3,2-d]피리미딘



[0452]

메틸 3-아미노-2-티오펜카르복실레이트(13.48g, 85.85mmol)와 우레아(29.75g, 5 당량)의 혼합물을 190℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 고온의 반응 혼합물을 수산화 나트륨 용액 상에 쏟아 부은 후, 여과에 의해 불용성 물질을 제거하였다. 이후 이 혼합물을 산성화(HCl, 2N)하여 백색 침전물의 형태로 1H-티에노[3,2-d]피리미딘-2,4-디온(9.49g, 66%)을 수득하고, 이를 여과에 의해 수거하고 대기 건조시켰다.

[0453]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 6.90 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.60-11.10 (2H, br, s).

[0454]

1H-티에노[3,2-d]피리미딘-2,4-디온(9.49g, 56.49mmol)과 포스포러스 옥시클로라이드(150mL)의 혼합물을 환류 하에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 격렬히 교반하면서 빙/수 상에 쏟아 부어 침전물을 수득하였다. 이후 이 혼합물을 여과시켜 백색 고체의 형태로 2,4-디클로로-티에노[3,2-d]피리미딘(8.68g, 75%)을 수득하였다.

[0455]

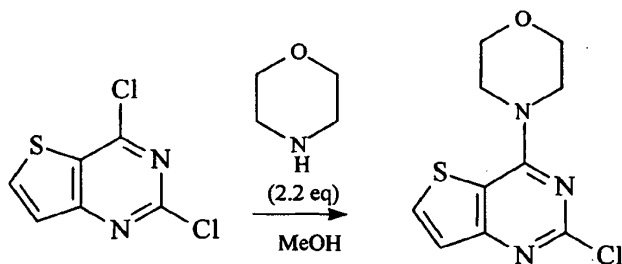
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.56 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$).

[0456]

참조예

2:

2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘



[0457]

2,4-디클로로-티에노[3,2-d]피리미딘(8.68g, 42.34mmol), 모르폴린(8.11mL, 2.2 당량) 및 메탄올(150mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시킨 후, 물과 메탄올로 세척하여 백색 고체의 형태로 표제 화합물(11.04g, 100%)을 수득하였다.

[0458]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 3.74 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.90 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

[0459]

참조예 3:

2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드

[0460]

-78℃에서 무수 THF(40mL)중 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(65)(1.75g, 6.85mmol)의 현탁액에, hexan(3.3mL, 1.2 당량)중 nBuLi의 2.5M 용액을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 무수 N,N-디메틸포름아미드(796 μL , 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 실온으로 서서히 가온시켰다. 실온에서 추가 2시간 후, 반응 혼합물을 빙/수 상에 쏟아 부어 황색 침전물을 수득하였다. 이를 여과에 의해 수거하고 대기-건조시켜 표제 화합물(1.50g, 77%)을 수득하였다.

[0461]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 3.76 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.95 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 10.20 (1H, s).

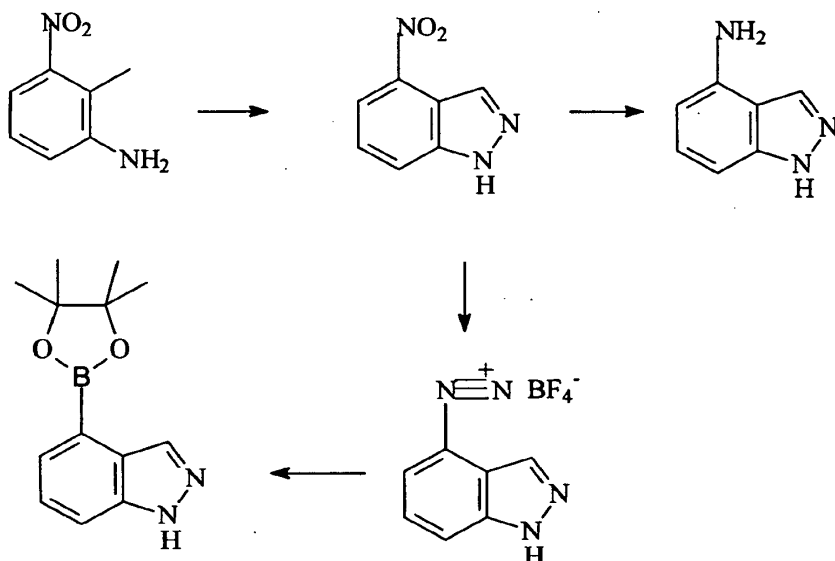
[0462]

메틸-2-아미노티오펜-3-카르복실레이트를 출발물질로 사용하여 유사한 방식으로 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 제조하였다.

[0463] 3-아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산 에틸 에스테르를 출발물질로 사용하여 유사한 방식으로 2-클로로-7-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 또한 제조하였다.

[0464] 참조예 4: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸

[0465] 공정 1



[0467]

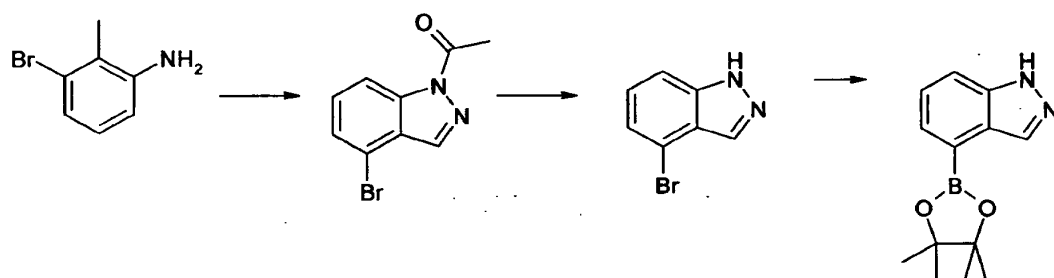
[0468] 아세트산(60mL)중 2-메틸-3-니트로아닐린(2.27g, 14.91mmol)의 용액에, 물(5mL)중 나트륨 니트라이트(1.13g, 1.1 당량)의 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 흑적색 용액을 빙/수상에 쏟아 붓고, 여과에 의해 침전물을 수거하여 4-니트로-1H-인다졸(1.98g, 81%)을 수득하였다.

[0469] 4-니트로-1H-인다졸(760mg, 4.68mmol), 탄산 팔라듐(10%, cat.) 및 에탄올(30mL)의 혼합물을 수소 풍선 하에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 진공 하에서 용매를 제거하여 1H-인다졸-4-일아민(631mg, 100%)을 수득하였다.

[0470] 물(2mL)중 나트륨 니트라이트(337mg, 4.89mmol)의 수용액을 6M 염산(7.2mL)중 1H-인다졸-4-일아민(631mg, 4.74mmol)의 현탁액에 0℃ 이하에서 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, 나트륨 테트라플루오로보레이트(724mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 매우 진하게 되면 이를 여과시키고, 물로 간단히 세척하여 흑적색 고체의 형태로 1H-인다졸-4-디아조늄, 테트라플루오로보레이트 염(218mg, 20%)을 수득하였다.

[0471] 무수 메탄올(4mL)을 아르곤으로 5분 동안 세정하였다. 여기에, 1H-인다졸-4-디아조늄, 테트라플루오로보레이트 염(218mg, 0.94mmol), 비스-피나콜레이트 디보론(239mg, 1.0 당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드(20mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용해서 잔류물을 정제하여 목적하는 표제 화합물(117mg)을 수득하였다.

[0472] 공정 2



[0473]

[0474] 클로로포름(50mL)중 3-브로모-2-메틸 아닐린(5.0g, 26.9mmol)의 용액에, 칼륨 아세테이트(1.05 당량, 28.2mmol, 2.77g)를 첨가하였다. 빙수 중에서 냉각시킴과 동시에 아세트산 무수물(2.0 당량, 53.7mmol, 5.07mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 결과, 이후에 백색의 젤라틴성 고체가 형성되었다. 18-크라운-6(0.2 당량, 5.37mmol, 1.42g)을, 연이어 이소-아밀 니트라이트(2.2 당량, 59.1mmol, 7.94mL)을

첨가한 후, 혼합물을 환류하에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물이 냉각되도록 하여 클로로포름(3 x 100mL)과 포화 수성 탄산 수소 나트륨(100mL) 사이에 분배시켰다. 혼합 유기 추출물을 염수(100mL)로 세척, 분리 및 건조(MgSO₄)시켰다.

[0475] 미정제 생성물을 실리카 상에서 증발시키고 20%→40% EtOAc-헥스란으로 용출시킨 크로마토그래피에 의해 정제하여 오렌지색 고체의 형태로 1-(4-브로모-인다졸-1-일)-에탄온(A) (3.14g, 49%) 및 담적황색 고체의 형태로 4-브로모-1H-인다졸(B) (2.13g, 40%)를 수득하였다.

[0476] A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.80 (3H, s), 7.41 (1H, t, *J*=7.8Hz), 7.50 (1H, d, *J*=7.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J*=7.8Hz).

[0477] B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 (1H, t, *J*=7.3Hz), 7.33 (1H, d, *J*=7.3Hz), 7.46 (1H, d, *J*=7.3Hz), 8.11 (1H, s), 10.20 (1H, br s).

[0478] MeOH(50mL)중 1-(4-브로모-인다졸-1-일)-에탄온(3.09g, 12.9mmol)의 용액에, 6N 수성 HCl(30mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시키고, 혼합물을 EtOAc(2 x 50mL)와 물(50mL) 사이에 분배시켰다. 혼합 유기층을 염수(50mL)로 세척, 분리 및 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 감압 하에서 증발에 의해 제거하여 4-브로모-1H-인다졸(2.36g, 93%)을 수득하였다.

[0479] DMSO(20mL)중 4-브로모-1H-인다졸(500mg, 2.54mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론(1.5 당량, 3.81mmol)의 용액에, 칼륨 아세테이트(3.0 당량, 7.61mmol, 747mg; 건조 피스톨 내에서 건조) 및 PdCl₂(dppf)₂(3 mol%, 0.076mmol, 62mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기하고 80℃에서 40시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물이 냉각되도록 하고, 물(50mL)과 에테르(3 x 50mL) 사이에 분배시켰다. 혼합 유기층을 염수(50mL)로 세척, 분리 및 건조(MgSO₄)시켰다. 미정제 물질을 30%→40% EtOAc-헥스란으로 용출시킨 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(369mg, 60%)과 인다졸(60mg, 20%)의 분리불가능한 3:1 혼합물을 수득하였는데; 이는 방치시 고체화되어 미백색 고체의 형태로 수득되는 황색 겹의 형태로 분리하였다.

[0480] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 1.41 (12H, s), 7.40 (1H, dd, *J*=8.4Hz, 6.9Hz), 7.59 (1H, d, *J*=8.4Hz), 7.67 (1H, d, *J*=6.9Hz), 10.00 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 및 인다졸: 7.40 (1H, t), 7.18 (1H, t, *J*=7.9Hz), 7.50 (1H, d, *J*=9.1Hz), 7.77 (1H, d, *J*=7.9Hz), 8.09 (1H, s). 불순도 1.25.

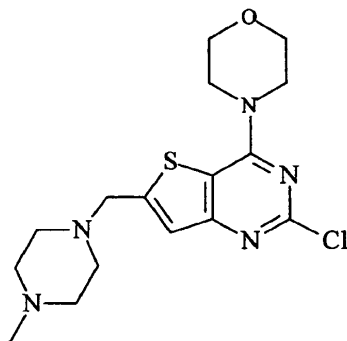
[0481] 참조예 5: **2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보알데히드**

[0482] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보알데히드(100mg, 0.35mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(95mg, 0.39mmol) 및 탄산 나트륨(112mg)의 혼합물을 톨루엔(2.5mL), 에탄올(1.5mL) 및 물(0.7mL) 중에 현탁시켰다. 여기에, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(13.5mg)를 첨가하고, 반응 용기를 아르곤으로 분출시켰다. 반응 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파에 노출시킨 후, 디클로로메탄과 물 사이에 분배시키고, 유기층을 염수로 세척하며, 황산 마그네슘 상에서 건조, 여과 및 진공 하에서 증발시켰다. 결과된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피를 이용해서 정제하여 표제 화합물(97mg)을 수득하였다.

[0483] 참조예 6: **2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘의 제조**

[0484] 1,2-디클로로에탄(2mL)중 2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보알데히드(91mg, 0.26mmol), 1-메틸피페라진(34mg, 0.36mmol) 및 아세트산(15 μL)의 혼합물에, 나트륨 트리아세트옥시보로하이드리드(60mg, 0.28mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 염기성화시키고(NaHCO₃, 포화), 디클로로메탄으로 희석시키며, 염수로 세척하였다. 유기층을 분리, 건조(MgSO₄), 여과 및 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피를 이용해서 정제하여 표제 화합물(33mg)을 수득하였다.

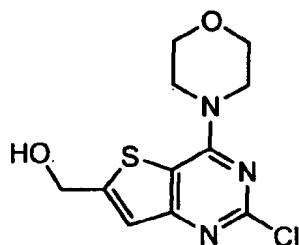
[0485] 참조예 7: 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘



[0486]

[0487] 1,2-디클로로에탄(3mL)중 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(66)(147mg, 0.52mmol), 1-메틸피페라진(1.5 당량, 87 μ L) 및 아세트산(1.05 당량, 32 μ L)의 혼합물에, 나트륨 트리아세트옥시보로하이드리드(1.1 당량, 121mg)를 첨가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 탄산 수소 나트륨의 포화 용액, 염수로 세척, 분리 및 건조(MgSO_4)시켰다. 미정제 생성물을 진공 하에서 증발시키고 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 결정질 고체의 형태로 표제 화합물 72(51mg, 45%)를 수득하였다.

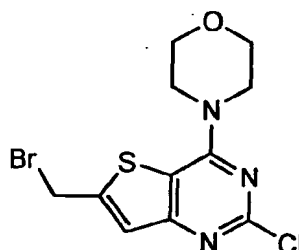
[0488] 참조예 8: (2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메탄올



[0489]

[0490] 0℃에서 MeOH(30mL)중 (2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(1.0g, 3.5mmol)의 용액을 NaBH_4 (0.1g, 3.5mmol)로 처리하였다. 이 용액을 실온으로 가온되도록 하고 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화 용액과 물의 혼합물(1:1, v/v)로 급랭시켰다. 이 수용액을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 이 미정제 물질(0.9g, 90%)은 추가의 정제과정이 필요없었다. MS(Q1) 286 (M)+

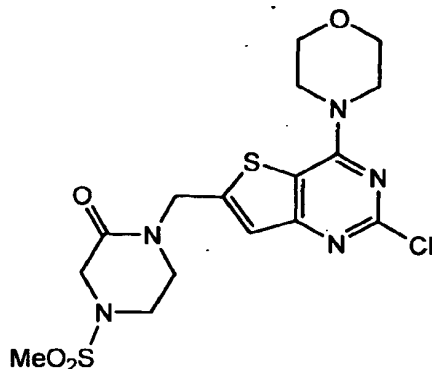
[0491] 참조예 9: 6-(브로모메틸)-2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘



[0492]

[0493] 0℃에서 벤젠중 (2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메탄올(100g, 0.4mmol)의 용액에, PBr_3 (30 μ L, 0.4mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 환류 하에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하여 반응물을 급랭시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 이 미정제 물질(115mg, 94%)은 추가의 정제과정이 필요없었다. MS(Q1) 350 (M)+

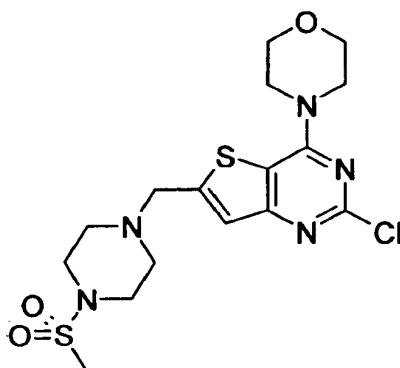
[0494] 참조예 10: 1-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-4-메탄술포닐-피페라진-2-온



[0495]

[0496] 0℃에서 DMF(3mL)중 4-BOC-피페라진온(0.3g, 1.6mmol)의 용액에, NaH(미네랄 오일중 60%, 1.9mmol)를 첨가하였다. 다음, 6-(브로모메틸)-2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘(0.6g, 2mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl으로 반응물을 급랭시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 이 중간생성물을 CH₂Cl₂(40mL) 및 MeOH(40mL) 및 Et₂O(10mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 디옥산(20mL)중 4 M HCl을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반한 후, 이를 진공 하에서 농축시켰다. 이 잔류물에, CH₂Cl₂(50mL), Et₃N(1.5mL, 11mmol), 및 MeSO₂Cl(0.6mL, 8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반하였다. 물로 반응물을 급랭시키고, EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다(3 단계 수행시 0.25g, 28%). MS(Q1) 446 (M)+

[0497] 참조예 11: 2-클로로-6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘

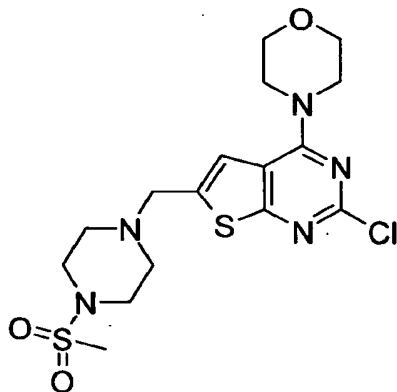


[0498]

[0499] 디클로로메탄과 트리에틸아민중에서 N-BOC-피페라진과 메탄 술포닐 클로라이드를 반응시켜 4-메탄술포닐-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다. 디클로로메탄중 HCl(2M)을 사용해서 BOC 보호기를 절단하여 1-메탄술포닐-피페라진, HCl 염을 수득하였다.

[0500] 1-메탄술포닐-피페라진, HCl 염과 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데시드를 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

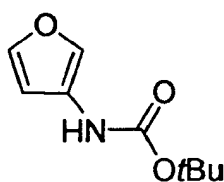
[0501] 참조예 12: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘



[0502]

[0503] 1-메탄술폰닐-피페라진. HCl 염 및 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르보알데시드를 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0504] 참조예 13: 3차-부틸푸란-3-카르바메이트



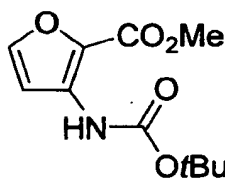
[0505]

[0506] 3-푸로산(5.60g, 1.0 당량)을 3차-부탄올(200ml) 중에 용해시키고, 이를 트리에틸아민(10ml, 1.4 당량)과 디페닐 포스포릴 아지드(12ml, 1.1 당량)로 처리하였다. 이 혼합물을 환류 하에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 50ml로 농축시키고, 이를 포화 수성 NaHCO₃에 쏟아 부었다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 수거하고 고 진공 하에서 건조시켰다. 미정제 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 3차-부틸푸란-3-일카르바메이트(6.95g, 76%)을 수득하였다:

[0507] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.27 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H), 1.50 (s, 9H) ;

[0508] MS (Q1) 184 (M)+.

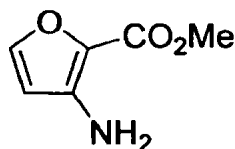
[0509] 참조예 14: 3차-부틸 2-(메톡시카르보닐)푸란-3-일카르바메이트



[0510]

[0511] -30℃에서 THF(50ml)중 3차-부틸푸란-3-일카르바메이트(1.7g, 1.0 당량)의 용액에, TMEDA(1.75ml, 1.3 당량)을, 연이어 *n*-부틸리튬(8.4ml, 2.25 당량, 헥산중 1.6M)의 1.6M 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 가온되도록 하고, -30℃로 다시 냉각시키기에 앞서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 가온되도록 하기에 앞서, 디메틸 카르보네이트(2.4ml, 3.0 당량)를 신속히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2M HCl로 급랭시킨 후, 연이어 포화 수성 NaCl을 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 3차-부틸-2-(메톡시카르보닐)푸란-3-일카르바메이트(1.14g, 51%)를 수득하였다: MS (Q1) 242 (M)+.

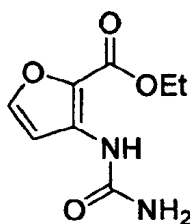
[0512] 참조예 15: 메틸 3-아미노푸란-2-카르복실레이트



[0513]

[0514] 3차-부틸 2-(메톡시카르보닐)푸란-3-일카르바메이트(1.14g, 1.0 당량)를 디클로로메탄(8ml) 중에 용해시키고, 이를 트리플루오로아세트산(5ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 3-아미노푸란-2-카르복실레이트(574mg, 86%)를 수득하였다: MS (Q1) 142 (M)+.

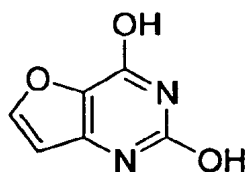
[0515] 참조예 16: 에틸 3-우레이도푸란-2-카르복실레이트



[0516]

[0517] -78°C 에서 디클로로메탄(3ml)중 메틸 3-아미노푸란-2-카르복실레이트(100mg, 1.0 당량)의 용액에, 클로로술포닐 이소시아네이트(0.09ml, 1.4 당량)를 적가하였다. 이 반응물을 실온으로 서서히 가온시키고, 40분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 잔류물에 6N HCl(3.5ml)을 첨가하고 혼합물을 20분 동안 100°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 이를 포화 수성 NaHCO_3 으로 중화시켰다. 여과에 의해 고체를 수거하여 베이지색 고체의 형태로 에틸 3-우레이도푸란-2-카르복실레이트(120mg, 92%)를 수득하고, 이를 추가 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

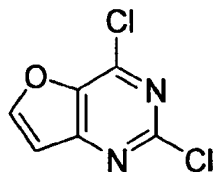
[0518] 참조예 17: 푸로[3,2-d]피리미딘-2,4-디올



[0519]

[0520] 에틸 3-우레이도푸란-2-카르복실레이트(120mg, 1.0 당량)를 메탄올(6ml) 중에 현탁시키고, 이를 1.5M NaOH(1.5ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 90분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였으며, 이를 6N HCl로 pH 3까지 산성화시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 메탄올을 잔류물에 첨가하고 고체를 여과시키며 고 진공 하에 95°C 에서 24시간 동안 건조시켜 푸로[3,2-d]피리미딘-2,4-디올(90mg, 91%)을 수득하고, 이를 추가 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0521] 참조예 18: 2,4-디클로로푸로[3,2-d]피리미딘

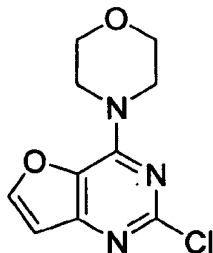


[0522]

[0523] 푸로[3,2-d]피리미딘-2,4-디올(39mg, 1.0 당량)을 POCl_3 (1.8ml) 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 -40°C 로 냉각시

키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.45ml)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 48시간 동안 가열한 후, 이를 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 빙/수에 쏟아 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척, 건조(Na_2SO_4) 및 농축시켜 2,4-디클로로푸로[3,2-d]피리미딘(23mg, 48%)을 수득하고, 이를 추가 정제과정 없이 다음 반응에서 사용하였다.

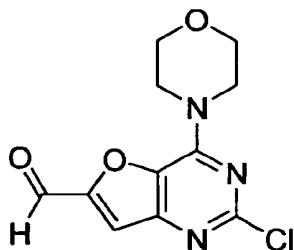
[0524] 참조예 19: 2-클로로-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘



[0525]

[0526] 2,4-디클로로푸로[3,2-d]피리미딘(23mg, 1.0 당량)을 메탄올(1.7ml) 중에 현탁시키고 이를 모르폴린(0.09ml, 4.0 당량)으로 처리하였다. 포화 수성 NaHCO_3 으로 급랭시키기에 앞서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축시켜 2-클로로-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘(14mg, 48%)을 수득하고, 이를 추가 정제과정 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0527] 참조예 20: 2-클로로-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드



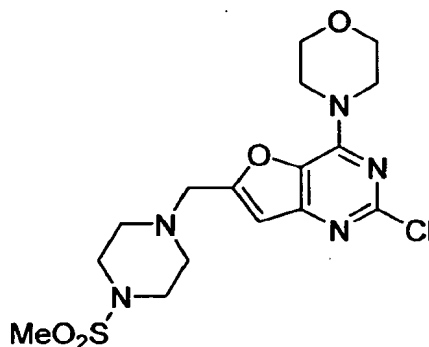
[0528]

[0529] -78°C 에서 THF(1.7ml) 중에 용해된 2-클로로-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘(40mg, 1.0 당량)의 용액에, *n*-부틸리튬(0.14ml, 1.3 당량, 헥산중 1.6M)의 1.6M 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. DMF(0.05ml, 4.0 당량)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온되도록 하며, 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급랭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축시켰다. 미정제 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(22mg, 50%)를 수득하였다:

[0530] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.86 (dd, 4H) ;

[0531] MS (Q1) 268 (M)+.

[0532] 참조예 21: 2-클로로-6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘



[0533]

- [0534] 2-클로로-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(65mg, 1.0 당량)를 1,2-디클로로에탄(9.7ml) 중에 용해시키고, 이를 1-메탄술포닐피페라진의 하이드로클로라이드 염(69mg, 1.4 당량), 나트륨 아세테이트(28 mg, 1.4 당량) 및 트리메틸 오르토포스메이트(0.27ml, 10 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세토옥시보로하이드리드(62mg, 1.2 당량)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 급랭시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축시켰다. 미정제 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘(70mg, 68%)을 수득하였다: MS (Q1) 416 (M)+.
- [0535] 실시예 2: **본 발명의 화합물-시리즈 A**
- [0536] 본 발명의 다음 화합물들을 제조하였다. 화합물 번호는 상기 표 1A에서 사용된 것과 일치한다.
- [0537] 14: 1-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-4-메탄술포닐-피페라진-2-온(100mg, 0.2mmol)을 화합물 14(10mg, 10%)로 상기 일반 절차 A를 이용하여 전환시켰다. MS (Q1) 528 (M)+.
- [0538] 68: 1g의 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드에 855mg의 1-BOC-피페라진을 상기 절차 C에 따라 첨가하여 1.59g의 2-클로로-4-모르폴리노-6-((Boc-피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이후 이를 DCM 용액 중에서 5 당량의 디옥산중 4N HCl로 처리하고 연이어 증발 건조시킨 결과 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염이 형성되었다.
- [0539] 100mg의 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염을 135mg의 Boc-글리신으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 31.5mg의 화합물 68을 수득하였다. MS (Q1) 493.2 (M)+.
- [0540] 67: 25mg의 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염을 135mg의 N,N-디메틸글리신으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 7.4mg의 화합물 67을 수득하였다. MS (Q1) 521.2 (M)+.
- [0541] 66: 400mg의 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염을 175mg의 L-락트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 212mg의 화합물 66을 수득하였다. MS (Q1) 508.2 (M)+.
- [0542] 56: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염(50mg)을 1mL의 DMF 중에서 5 당량의 메틸 클로로포르메이트와 6 당량의 DIPEA로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 포화 염화 암모늄을 사용하여 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 수성층은 DCM으로 한번 더 역-추출하였다. 유기층을 합하여 농축 건조시켰다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 3.7mg의 화합물 56을 수득하였다. MS (Q1) 494.2 (M)+.
- [0543] 55: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염(50mg)을 1mL의 DMF 중에서 5 당량의 메틸 클로로포르메이트와 6 당량의 DIPEA로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 포화 염화 암모늄을 사용하여 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 수성층은 DCM으로 한번 더 역-추출하였다. 유기층을 합하여 농축 건조시켰다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 35.4mg의 화합물 55를 수득하였다. MS (Q1) 508.2 (M)+.
- [0544] 54: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염(50mg)을 1mL의 DCM 중에서 3 당량의 아세트산 무수물과 5 당량의 DIPEA로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 포화 염화 암모늄을 사용하여 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 수성층은 DCM으로 한번 더 역-추출하였다. 유기층을 합하여 농축 건조시켰다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 20.2mg의 화합물 54를 수득하였다. MS (Q1) 478.2 (M)+.
- [0545] 53: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염(50mg)을 1mL의 DMF 중에서 5 당량의 포름산, 5 당량의 EDC 및 5 당량의 DIPEA로 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 5.1mg의 화합물 53을 수득하였다. MS (Q1) 464.2 (M)+.
- [0546] 52: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염(50mg)을 1mL의 DCM 중에서 2.5 당량의 피발로일 클로라이드와 3 당량의 DIPEA로 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상

기 절차 A에 적용시켜 36.7mg의 화합물 52를 수득하였다. MS (Q1) 520.3 (M)+.

- [0547] 48: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(50mg)을 1mL의 DCM 중에서 2.5 당량의 사이클로프로판카르보닐 클로라이드와 3 당량의 DIPEA로 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 27.2mg의 화합물 48을 수득하였다. MS (Q1) 504.2 (M)+.
- [0548] 107: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 70mg의 D-락트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (R)-1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 508.2 (M)+.
- [0549] 108: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 75mg의 2-하이드록시이소부티르산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 522.2 (M)+.
- [0550] 109: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 55mg의 글리콜산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄온을 수득하였다. MS (Q1) 494.4 (M)+.
- [0551] 110: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 55 μ L의 메톡시아세트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시에탄온을 수득하였다. MS (Q1) 508 (M)+.
- [0552] 111: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 70 μ L의 테트라하이드로-2-푸로산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(테트라하이드로푸란-2-일)메탄온을 수득하였다. MS (Q1) 534.3 (M)+.
- [0553] 112: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 100mg의 Boc-아미노-사이클로프로판카르복실산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(1-아미노사이클로프로필)메탄온을 수득하였다. MS (Q1) 519.3 (M)+.
- [0554] 113: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 140mg의 Boc-알라닌으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (S)-1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 507.3 (M)+.
- [0555] 114: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 140mg의 Boc-D-알라닌으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (R)-1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 507.3 (M)+.
- [0556] 115: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 100mg의 메탄술폰닐아세트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(메틸술폰포닐)에탄온을 수득하였다. MS (Q1) 556.3 (M)+.
- [0557] 116: 700mg의 2-클로로-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-카르브알데히드에 645mg의 1-BOC-피페라진을 상기 절차 C에 따라 첨가하여 1.12g의 2-클로로-4-모르폴리노-6-((Boc-피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘을 수득하였다. 이후 이를 DCM 용액 중에서 5 당량의 디옥산중 4*N* HCl로 처리하고 연이어 증발 건조시킨 결과 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염이 형성되었다.
- [0558] 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(100mg)을 65mg의 L-락트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (S)-1-(4-((2-

(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 508.2 (M)+.

[0559] 117: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 51mg의 D-락트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (*R*)-1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 508.2 (M)+.

[0560] 118: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 55mg의 2-하이드록시이소부티르산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 522.2 (M)+.

[0561] 119: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 40mg의 글리콜산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄온을 수득하였다. MS (Q1) 494.4 (M)+.

[0562] 120: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 41 μ L의 메톡시아세트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시에탄온을 수득하였다. MS (Q1) 508 (M)+.

[0563] 121: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 50 μ L의 테트라하이드로-2-푸로산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(테트라하이드로푸란-2-일)메탄온을 수득하였다. MS (Q1) 534.3 (M)+.

[0564] 122: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 100mg의 Boc-2-아미노이소부티르산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노-2-메틸프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 521.5 (M)+.

[0565] 123: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 100mg의 Boc-아미노-사이클로프로판카복실산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)(1-아미노사이클로프로필)메탄온을 수득하였다. MS (Q1) 519.3 (M)+.

[0566] 124: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 93mg의 Boc-글리신산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노에탄온을 수득하였다. MS (Q1) 493.3 (M)+.

[0567] 125: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 100mg의 Boc-알라닌산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (S)-1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 507.3 (M)+.

[0568] 126: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 100mg의 N-Boc-D-알라닌으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 (*R*)-1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-아미노프로판-1-온을 수득하였다. MS (Q1) 507.3 (M)+.

[0569] 127: 미정제 2-클로로-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘의 HCl 염(75mg)을 100mg의 Boc-메탄술폰닐아세트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 이후 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 A에 적용시켜 1-(4-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(메탄술폰닐)에탄온을 수득하였다. MS (Q1) 556.3 (M)+.

- [0570] 63: 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(50mg)를 4-하이드록시피페리딘과 상기 일반 절차 C의 프로토콜에 따라 반응시켰다. 이후 미정제 물질을 상기 일반 절차 A에 사용하여 역상 HPLC 정제 과정 후 3mg의 화합물 63을 수득하였다. MS (Q1) 451 (M)+
- [0571] 64: 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(50mg)를 3-하이드록시피페리딘과 상기 일반 절차 C의 프로토콜에 따라 반응시켰다. 이후 미정제 물질을 상기 일반 절차 A에 사용하여 역상 HPLC 정제 과정 후 7mg의 화합물 64를 수득하였다. MS (Q1) 437 (M)+
- [0572] 65: 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(50mg)를 2mL의 디메틸포름아미드 중에 용해시켰다. 이 용액에, 2.6 당량의 3-하이드록시피페리딘, 3 당량의 황산 마그네슘 및 0.04 mL의 아세트산을 첨가하였다. 2.5 당량의 나트륨 트리아세트옥시보로하이드리드 첨가에 앞서 혼합물을 6시간 동안 교반되도록 하였다. 12 내지 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 중탄산 나트륨에 쏟아 붓고 에틸 아세테이트로 수차례 추출하였다. 이 클로로 중간생성물을 상기 일반 절차 A에 대한 프로토콜에 따라 미정제 상태로 사용하여 역상 HPLC 정제과정 후 6mg의 화합물 65를 수득하였다. MS (Q1) 451 (M)+
- [0573] 49: 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(75mg)를 3-(메탄술포닐)피페리딘과 상기 일반 절차 C의 프로토콜에 따라 반응시켰다. 이후 미정제 물질을 상기 일반 절차 A에 사용하여 실리카 상에서 정제과정(40분에 걸친 디클로로메탄중 0 내지 15% MeOH 구배, 40g 컬럼) 후 177mg의 G-34670을 수득하였다. MS (Q1) 499.2 (M)+
- [0574] 50: 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(200mg)를 (S)-4-N-트리틸-2-메틸-피페라진과 상기 절차 C에 따라 반응시켰다. 미정제 물질을 10mL의 메탄올 중에 용해시킨 후, 이를 NaOH로 염기성화시키고 EtOAc 중으로 추출하기에 앞서 수시간 동안 0.5mL의 진한 HCl로 처리하였다. 증발 후, 2-클로로-6-(((S)-2-메틸피페라진-1-일)메틸-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘을 포함하는 미정제 반응 혼합물을 10mL의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 0.3mL의 디이소프로필에틸아민과 54 μ L의 메탄술포닐 클로라이드로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 추가적으로 20 μ L의 메탄술포닐 클로라이드를 첨가하여 나머지 출발 물질을 생성물로 전환시켰다. 완료시 반응물을 디클로로메탄과 물로 추출한 후 디클로로메탄중 MeOH 구배를 사용하는 실리카 겔 상에서 정제하여 186mg의 2-클로로-6-(((S)-4-N-술포닐-2-메틸피페라진-1-일)메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 160mg의 상기 물질을 일반적인 스크리닝 절차에 따라 사용하고 역상 HPLC로 정제하여 화합물 50을 수득하였다. MS (Q1) 528 (M)+
- [0575] 1: 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(100mg)를 (1S,4S)-N-Boc-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄과 상기 절차 C에 따라 반응시켜 실리카 겔 정제과정(헥산중 25% 내지 100% EtOAc 구배, 12g 컬럼) 후 140mg의 Boc 보호된 피페라진을 수득하였다. 이 화합물을 디옥산중 1.5mmol의 HCl로 처리하여 Boc기를 제거하였다. 증발 후, 염기로서 100 μ L의 트리에틸아민과 35 μ L의 메탄술포닐클로라이드를 사용하여 이 유리 아민을 3mL의 디클로로메탄 중에서 설포닐화시켰다. 2시간 후, 반응이 종결되면, 이를 디클로로메탄과 포화 NaCl로 추출하였다. 이 반응으로부터 수득된 미정제 물질을 일반적인 스크리닝 절차에 따라 사용하고 역상 HPLC로 정제하여 61mg의 화합물 1을 수득하였다. MS (Q1) 526 (M)+
- [0576] 75: N-부틸리튬(9.4mL, 22.48mmol, 헥산 용액중 2.5M)을 -78℃에서 60mL의 THF중 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘(3.0g, 11.74mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -40℃로 가온되도록 하고 30분 동안 교반하였다. 10mL의 THF중 요오드(6.0g, 23.48mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 종료 후, 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(300mL)으로 희석시키고 H₂O(2 x 100mL)로 추출하여 이 혼합물을 급랭시켰다. 유기층을 Na₂S₂O₃(2 x 100mL), H₂O(2 x 100mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켜 2-클로로-6-요오도-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘(3.4g, 75%)을 수득하였다.
- [0577] 2mL의 1,4-디옥산중 2-클로로-6-요오도-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘(150mg), 2-옥사졸리딘온(103mg), 제3 칼륨 포스페이트(250mg), 구리 요오다이드(7mg), 4 μ L의 N,N-디메틸에틸렌디아민을 15시간 동안 100℃로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키며, 염수(30mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 46mg의 3-(2-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)옥사졸리딘-2-온을 수득하였다.
- [0578] 3-(2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)옥사졸리딘-2-온(46mg)을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸로 상기 절차 A에 따라 커플링시켰다. 이 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여

8.6mg의 3-(2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)옥사졸리딘-2-온을 수득하였다. MS (Q1) 423 (M)+

[0579] 73: 2mL의 1,4-디옥산중 2-클로로-6-요오도-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘(150mg), 90 μ L의 2-피롤리딘온, 제 3 칼륨 포스페이트(250mg), 구리 요오다이드(7mg), 4 μ L의 N,N-디메틸에틸렌디아민을 16시간 동안 100 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(60mL)로 희석시키며, 염수(30mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 53mg의 1-(2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)피롤리딘-2-온을 수득하였다.

[0580] 1-(2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)피롤리딘-2-온(35mg)을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸로 상기 절차 A에 따라 커플링시켰다. 이 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 19.5mg의 1-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)피롤리딘-2-온을 수득하였다. MS (Q1) 421 (M)+

[0581] 81: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 2-플루오로 피리딘-5-보론산과 상기 일반 절차 A에 따라 18.5mmol 규모로 반응시켜 RP-HPLC 정제과정 후 34.2mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 493.1 (M)+

[0582] 80: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-플루오로 페닐 보론산과 상기 일반 절차 A에 따라 18.5mmol 규모로 반응시켜 RP-HPLC 정제과정 후 20.8mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 492.3 (M)+

[0583] 79: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-(N-메틸아미노카르보닐)페닐 보론산과 상기 일반 절차 A에 따라 18.5mmol 규모로 반응시켜 RP-HPLC 정제과정 후 7.4mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 531.3 (M)+

[0584] 78: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 2-플루오로 피리딘-3-보론산과 상기 일반 절차 A에 따라 18.5mmol 규모로 반응시켜 RP-HPLC 정제과정 후 23.5mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 493.4 (M)+

[0585] 77: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 피리미딘-5-보론산과 상기 일반 절차 A에 따라 18.5mmol 규모로 반응시켜 RP-HPLC 정제과정 후 8.1mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 476.3 (M)+

[0586] 76: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-메틸술포닐아미노페닐 보론산과 상기 일반 절차 A에 따라 18.5mmol 규모로 반응시켜 RP-HPLC 정제과정 후 76mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 567.2 (M)+

[0587] 2: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(40mg, 1.0 당량)을 톨루엔/에탄올/물(4:2:1, 1.6ml) 중에 용해시키고, 이를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(59mg, 2.5 당량), PdCl₂(PPh₃)₂(6.8mg, 0.10 당량) 및 탄산 나트륨(36mg, 3.5 당량)으로 처리하였다. 바이알을 밀폐시켜 마이크로웨이브 내에서 150 $^{\circ}$ C로 15분 동안 교반하면서 가열하였다. 미정제 반응 혼합물을 농축시키고 역상 HPLC에 의해 정제하여 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘을 수득하였다; MS (Q1) 498 (M)+

[0588] 실시예 3: **추가적인 본 발명의 화합물-시리즈 B**

[0589] 본 발명의 다음 화합물들을 제조하였다. 화합물 번호는 상기 표 1A에서 사용된 것과 일치한다.

[0590] 5: 2-클로로-6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 피리미딘-5-붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0591] MS (Q1) 476.3 (M)+.

[0592] NMR (400MHz CDC13): 2.67 (4H, t (J 4.79), CH₂), 2.81 (3H, s, CH₃), 3.29 (4H, m, CH₂), 3.83 (2H, s, CH₂), 3.89-4.01 (8H, m, CH₂), 7.18 (1H, s, ar), 9.28 (1H, s, ar), 9.67 (2H, s, ar)

[0593] 11: 2-클로로-6-(4-메틸술포닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 벤젠술포나미드-3-붕소산 피나콜 에스테르와 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을

수득하였다.

- [0594] NMR:(CDC13): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 4.81 (2H, br. s), 7.33 (1H, s), 7.62-7.66 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=8.0), 8.68 (1H, d, J=8.0), 9.02 (1H, s)
- [0595] (ESI+): MH⁺ 553.18
- [0596] 12: 2-클로로-6-(4-메틸술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 4-(하이드록시메틸)페닐 붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0597] NMR:(DMSO-d₆): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 4.56 (2H, d, J=5.7), 5.23 (1H, t, J=5.7), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.2), 8.38 (2H, d, J=8.2)
- [0598] (ESI+): MH⁺ 504.18
- [0599] 13: 2-클로로-6-(4-메틸술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-카르바모일페닐 붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0600] (DMSO-d₆): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 7.40 (1H, br), 7.42 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=7.7), 8.09 (1H, br), 8.51 (1H, d, J=7.7), 8.38 (1H, s)
- [0601] (ESI+): MH⁺ 517.24
- [0602] 84: 2-클로로-6-(4-메틸술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 피리딘-3-붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0603] NMR:(CDC13): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 8.68 (2H, d, J=5.6), 9.64 (1H, s)
- [0604] (ESI+): MH⁺ 475.11
- [0605] 47: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 3-포르밀페닐 붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켜 3-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-벤즈알데히드를 수득하였다. 이 알데히드를 에탄올중 나트륨 보로하이드라이드(2.5 당량)으로 처리하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0606] ¹H NMR CDCL₃
- [0607] NMR: 1.67 (t, H, OH, J = 6.08Hz), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.29 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.89-3.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.80 (d, 2H, CH₂, J = 6.06Hz), 7.14 (s, H, ArH), 7.46 (m, 2H, 2 x ArH), 8.38 (m, H, ArH), 8.43 (s, H, ArH).
- [0608] MH⁺ = 504.15
- [0609] 85: 2-클로로-6-(4-메틸술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 N-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐메탄술폰아미드와 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0610] NMR: (CDC13): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.45 (1H, br. s), 7.27 (2H, d, J=8.8), 7.32 (1H, s), 8.44 (2H, d, J=8.8)
- [0611] MS: (ESI+): MH⁺ 567.20
- [0612] 86: 2-클로로-6-(4-메틸술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-아닐린을 수득하였다. 이후 이를 디클로로메탄과 트리에틸아민중 아세트산 무수물과 반응시켜 목적 화합물을 수득하였다.

- [0613] NMR: (CDC13): 2.20 (3H, s), 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.22 (1H, br. s), 7.32 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.5), 8.42 (2H, d, J=8.5)
- [0614] NMR: (ESI+): MH⁺ 531.19
- [0615] 89: 2-클로로-6-(4-메틸술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0616] NMR: (CDC13): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, t, J=7.0), 7.75 (1H, t, J=7.0), 7.97 (1H, d, J=7.6), 8.29 (1H, d, J=8.4), 9.17 (1H, d, J=1.9), 9.96 (1H, d, J=2.1)
- [0617] MS: (ESI+): MH⁺ 525.24
- [0618] 90: 2-클로로-6-(4-메틸술폰닐-피페라진-1-일-메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0619] NMR: (CDC13): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90-3.94 (4H, m), 3.96 (2H, s), 4.05-4.10 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.64 (1H, t, J=7.0), 7.75 (1H, t, J=7.0), 8.06 (1H, d, J=8.0), 8.83 (1H, d, J=8.6), 9.13 (1H, s), 9.32 (1H, s)
- [0620] MS: (ESI+): MH⁺ 525.23
- [0621] 87: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 피리딘-3-붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0622] NMR: (CDC13): 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.87(s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.97-3.99 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.16 (s, H, ArH), 7.36-7.39 (m, H, ArH), 8.66-8.69 (m, 2H, 2 x ArH), 9.62 (d, H, ArH, J = 1.28Hz).
- [0623] MS: (ESI+): MH⁺ = 475.18
- [0624] 91: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 3-아세틸페닐붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0625] NMR: (CDC1₃): 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.89-3.92 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.16 (s, H, ArH), 7.55 (t, H, ArH, J = 7.75Hz), 8.03 (d, H, ArH, J = 7.73Hz), 8.64 (d, H, ArH, J = 7.78Hz), 9.01 (s, H, ArH).
- [0626] MS: (ESI+): MH⁺ = 516.19
- [0627] 93: 1-{3-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리딘-2-일]-페닐}-에탄올을 에탄올중 나트륨 붕소하이드리드(2.8 당량)로 처리하였다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0628] NMR: (CDC1₃): 1.57 (d, 3H, CH₃), 1.85 (d, H, OH), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.28 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.88-3.91 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH₂), 5.00-5.03 (m, H, CH), 7.14 (s, H, ArH), 7.42-7.49 (m, 2H, 2 x ArH), 8.35 (d, H, ArH, J = 7.27Hz), 8.43 (s, H, ArH).
- [0629] MS: (ESI+): MH⁺ = 518.27
- [0630] 94: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

- [0631] NMR: (CDCl₃): 2.67-2.69 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.29-3.31 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.85 (s, 2H, CH₂), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.99-4.01 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.22 (s, H, ArH), 7.63 (t, ArH, J = 7.53Hz), 7.75 (t, H, ArH, J = 8.31Hz), 8.03 (d, H, ArH, J = 8.1Hz), 8.88 (d, H, ArH, J = 8.61Hz), 9.16 (s, H, ArH), 9.30 (s, H, ArH).
- [0632] MS: (ESI+): MH⁺ = 525.23
- [0633] 95: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0634] NMR: (CDCl₃): 2.66-2.69 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.28-3.31 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.91-3.91 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.01-4.04 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.18 (s, H, ArH), 7.57 (t, H, ArH, J = 7.27Hz), 7.74 (t, H, ArH, J = 7.14Hz), 7.96 (d, H, ArH, J = 8.47Hz), 9.15 (d, H, ArH, J = 2.0Hz), 9.94 (d, H, ArH, J = 2.0Hz).
- [0635] MS: (ESI+): MH⁺ = 525.28
- [0636] 37: 실온에서 DMSO(10mL)중 4-메톡시벤질 알코올(1.73g)의 용액에, 수소화 나트륨(500mg)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75분 동안 교반한 후, DMSO(15mL)중 3,5-디브로모피리딘(3.0g)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2.5시간 동안 가열한 후, 이를 실온으로 냉각되도록 하고, 물(60mL)로 급랭시키며 디에틸 에테르(3 x 60mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수(100mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 형태로 3-브로모-5-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘(1.76g)을 수득하였다.
- [0637] THF(10mL)중 3-브로모-5-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘(300mg)의 용액에 트리이소프로필 보레이트(0.28mL)를 첨가하고 이 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이후 온도를 -65℃ 이하로 유지하면서 *n*-부틸리튬(49mL의 헥산중 2.5 M 용액)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 -20℃로 가온되도록 한 후, 2M 수성 염산(2mL)으로 급랭시켰다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 한 후, 물(25mL)로 희석시키고, pH를 7로 조정한 후, 에틸 아세테이트(3 x 25mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수(20mL)로 세척, 건조(MgSO₄) 및 진공 하에서 환원시켰다. 이후 톨루엔(15mL)중 미정제 생성물과 피나콜(236mg)의 혼합물을 4시간 동안 환류 하에서 가열하였다. 이 혼합물을 진공 하에서 환원시킨 후, 에틸 아세테이트(30mL) 중에 용해시키고 물(2 x 30 mL)과 염수(30mL)로 세척하였다. 혼합 유기층을 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 환원시켜 미백색 고체의 형태로 3-(4-메톡시-벤질옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘(162mg)을 수득하였다.
- [0638] 2-클로로-6-(4-메틸-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-(4-메톡시-벤질옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 2-[5-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘-3-일]-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이후 이것을 디클로로메탄 중에서 트리플루오로아세트산과 반응시켜 목적 화합물을 수득하였다.
- [0639] NMR: (CDCl₃): 2.31 (3 H, s, Me), 2.46-2.68 (8 H, m, CH₂), 3.73 (2 H, s, CH₂), 3.74-3.82 (4 H, m, CH₂), 3.94-3.99 (4 H, m, CH₂), 7.20 (1 H, s, Ar), 8.12 (1 H, s, Ar), 8.22 (1 H, s, Ar) 및 9.07 (1 H, s, Ar).
- [0640] MS: (ESI+): MH⁺ 427.15
- [0641] 39: 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르와 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. BOC기를 스즈키 반응 조건 하에서 절단하였다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0642] NMR: (DMSO): 13.05 (bs, 1H); 8.31 (bs, 2H); 7.26 (s, 1H); 3.92 (m, 4H); 3.85 (s, 2H); 3.77 (m, 4H); 2.41 (m, 8H); 2.15 (s, 3H).
- [0643] MS: (ESI+): MH⁺ 400.21
- [0644] 40: 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-포르밀 페닐 붕소 산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴

린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤즈알데히드를 수득하였다. 이후 이를 THF 중에서 메틸마그네슘 브로마이드로 처리하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0645] NMR: (CDCl₃): 1.49 (d, J = 6.5, 3H), 2.10 (d, J = 1.7, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, br, 4H), 2.54 (s, br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.8, 4H), 3.98 (t, J = 4.8, 4H), 4.94 (q, J = 6.4, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

[0646] MS: (ESI+): MH⁺ 454.27

[0647] 41: 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-포르밀 페닐 붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤즈알데히드를 수득하였다. 이후 이를 메탄올 중에서 나트륨 보로하이드리드로 처리하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0648] NMR: (CDCl₃): 2.25 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (t, J = 4.8, 4H), 3.98 (t, J = 4.8, 4H), 4.71 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.34 (s, 1H).

[0649] MS: (ESI+): MH⁺ 440.23

[0650] 35: 에테르(300ml)중 4-메톡시벤질알코올(10g)의 용액을 브롬화수소산, 48%(150ml)과 함께 진탕시켰다. 유기상을 포화 브롬화 나트륨으로 세척, 건조(K₂CO₃) 및 진공 하에서 용매를 제거하여 4-메톡시벤질브로마이드(13.17g)를 수득하였다.

[0651] 질소 하에서 테트라하이드로푸란(7ml)중 3-브로모-4-플루오로페놀(0.59g)의 용액에, 미네랄 오일(0.13g)중 수소화 나트륨, 60% 분산액을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 교반하였다. 30분 후, 테트라하이드로푸란(5ml)중 4-메톡시벤질브로마이드(0.62g)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 염수 사이에 분배시킨 후, 건조(Mg₂SO₄)시키고, 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이 미정제 잔류물을 정제하여 2-브로모-1-플루오로-4-(4-메톡시-벤질옥시)-벤젠(0.71g)을 수득하였다. 질소 하에서 테트라하이드로푸란(10ml)중 2-브로모-1-플루오로-4-(4-메톡시-벤질옥시)-벤젠(0.33g)의 용액에, 트리이소프로필보레이트(0.29ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 hexan 중 2.5M n-부틸리튬 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 20℃로 가온시키고 2M 염산(수성)(2ml)으로 급랭시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 용액을 이용해 pH 7로 조정한 후, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 건조(Mg₂SO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물(0.31g)을 수득하였다. 톨루엔(10ml)중 이 미정제 잔류물과 피나콜(0.25g)의 혼합물을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치 내에서 환류 하에 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨 후, 혼합 유기층을 물로, 이후 염수로 세척, 건조(Mg₂SO₄)시키며, 진공 하에서 용매를 제거하여 2-[2-플루오로-5-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥시보롤란(0.28g)을 수득하였다.

[0652] 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 2-[2-플루오로-5-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥시보롤란과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 2-[2-플루오로-5-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이후 이를 디클로로메탄 중에서 트리플루오로아세트산과 반응시켜 목적 화합물을 수득하였다.

[0653] NMR: 400MHz; CDCl₃: 2.34(3H,s); 2.58(8H,m); 3.84(2H,s); 3.90(4H,t,J=4.8Hz); 4.04(4H,t,J=4.8Hz); 6.84(1H,m); 7.02(1H,t,J=9.6Hz); 7.30(1H,s); 7.57(1H,m).

[0654] MS: (ESI+): MH⁺ 444

[0655] 36: 에테르(300ml)중 4-메톡시벤질알코올(10g)의 용액을 브롬화수소산, 48%(150ml)과 함께 진탕시켰다. 유기상을 포화 브롬화 나트륨으로 세척, 건조(K₂CO₃)시키며, 진공 하에서 용매를 제거하여 4-메톡시벤질브로마이드(13.17g)를 수득하였다.

[0656] 질소 하에서 테트라하이드로푸란(10ml)중 5-브로모-2,3-디플루오로페놀(1.0g)의 용액에, 미네랄 오일(0.20g)중 수소화 나트륨, 60% 분산액을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 교반하였다. 30분 후, 테트라하이드로푸란(7ml)

중 4-메톡시벤질브로마이드(0.96g)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 염수 사이에 분배시킨 후, 건조(Mg₂SO₄)시키고, 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이 미정제 잔류물을 정제하여 5-브로모-1,2-디플루오로-3-(4-메톡시-벤질옥시)-벤젠(0.76g)을 수득하였다.

[0657] 질소 하에서 테트라하이드로푸란(10ml)중 5-브로모-1,2-디플루오로-3-(4-메톡시-벤질옥시)-벤젠(0.35g)의 용액에, 트라이소프로필보레이트(0.29ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 헥산중 2.5M n-부틸리튬 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 20℃로 가온시키고 2M 염산(수성)(2ml)으로 급랭시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 용액을 이용해 pH 7로 조정된 후, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 건조(Mg₂SO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물(0.31g)을 수득하였다. 톨루엔(10ml)중 이 미정제 잔류물과 피나콜(0.25g)의 혼합물을 단-스타크 장치 내에서 환류 하에 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨 후, 혼합 유기층을 물로, 이후 염수로 세척, 건조(Mg₂SO₄)시키며, 진공 하에서 용매를 제거하여 2-[3,4-디플루오로-5-(4-메톡시-벤질옥시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(0.28g)을 수득하였다.

[0658] 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 2-[3,4-디플루오로-5-(4-메톡시-벤질옥시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 2-[3,4-디플루오로-5-(4-메톡시-벤질옥시-페닐)-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이후 이를 디클로로메탄 중에서 트리플루오로아세트산과 반응시켜 목적 화합물을 수득하였다.

[0659] NMR: 400MHz; CDC13: 2.36(3H,s); 2.67(8H,m); 3.84(2H,s); 3.90(4H,t,J=4.7Hz); 4.00(4H,t,J=4.7Hz); 7.24(1H,s); 7.80(1H,m); 7.90(1H,d,J=7.6Hz).

[0660] MS: (ESI+): MH⁺ 462

[0661] 33: 에테르(300ml)중 4-메톡시벤질알코올(10g)의 용액을 브롬화수소산, 48%(150ml)과 함께 진탕시켰다. 유기상을 포화 브롬화 나트륨으로 세척하고, 건조(K₂CO₃)시키며, 진공 하에서 용매를 제거하여 4-메톡시벤질브로마이드(13.17g)를 수득하였다.

[0662] 질소 하에서 테트라하이드로푸란(10ml)중 5-브로모-2-클로로페놀(1.0g)의 용액에, 미네랄 오일(0.20g)중 수소화 나트륨, 60% 분산액을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 교반하였다. 30분 후, 테트라하이드로푸란(7ml)중 4-메톡시벤질브로마이드(0.97g)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 염수 사이에 분배시킨 후, 건조(Mg₂SO₄)시키고 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이 미정제 잔류물을 정제하여 4-브로모-1-클로로-2-(4-메톡시-벤질옥시)-벤젠(0.96g)을 수득하였다.

[0663] 질소 하에서 테트라하이드로푸란(10ml)중 4-브로모-1-클로로-2-(4-메톡시-벤질옥시)-벤젠(0.35g)의 용액에, 트라이소프로필보레이트(0.29ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 헥산중 2.5M n-부틸리튬 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 20℃로 가온시키고 2M 염산(수성)(2ml)으로 급랭시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 용액을 이용해 pH 7로 조정된 후, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 건조(Mg₂SO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물(0.31g)을 수득하였다. 톨루엔(10ml)중 이 미정제 잔류물과 피나콜(0.25g)의 혼합물을 단-스타크 장치 내에서 환류 하에 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨 후, 혼합 유기층을 물로, 이후 염수로 세척, 건조(Mg₂SO₄)시키며, 진공 하에서 용매를 제거하여 2-[4-클로로-3-(4-메톡시-벤질옥시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(0.28g)을 수득하였다.

[0664] 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 2-[4-클로로-3-(4-메톡시-벤질옥시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 2-[4-클로로-3-(4-메톡시-벤질옥시-페닐)-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이후 이를 디클로로메탄 중에서 트리플루오로아세트산과 반응시켜 목적 화합물

을 수득하였다.

[0665] NMR: 400MHz; CDC13: 2.25(3H,s); 2.50(8H,m); 3.77(2H,s); 3.82(4H,t,J=4.9Hz); 3.98(4H,t,J=5.0Hz); 7.23(1H,s); 7.32(1H,d,J=8.4Hz); 7.93(1H,d,J=8.4Hz); 8.04(1H,s).

[0666] MS: (ESI+): MH⁺ 460

[0667] 16: N,N-디메틸포름아미드(3mL)중 2-메틸벤즈이미다졸(75mg)에, 수소화 나트륨(60% 분산액, 23mg)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘(242mg)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키며 염수로 세척하였다. 진공하에서 유기성 분획을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0668] [M+H]⁺ 528.21

[0669] (400MHz CDC13): 2.68 (4H, t (J 4.80), CH₂), 2.81 (3H, s, CH₃), 2.94 (3H, s, CH₃), 3.30 (4H, t (J 4.61), CH₂), 3.83 (2H, s, CH₂), 3.88-4.00 (8H, m, CH₂), 7.19 (1H, s, ar), 7.31 (1H, m, ar), 7.70-7.73 (1H, m, ar), 8.10-8.12 (1H, m, ar)

[0670] 88: 2-메틸이미다졸과 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 이용하여 상기 화합물과 유사한 방식으로 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 제조하였다.

[0671] (CDC13): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.93 (1H, d, J=1.6), 7.25 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=1.6)

[0672] (ESI⁺): MH⁺ 478.17

[0673] 101: 2-메틸벤즈이미다졸과 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 이용하여 상기 화합물과 유사한 방식으로 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 제조하였다.

[0674] (ESI⁺): MH⁺

[0675] (CDC13): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.71-7.75 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m)

[0676] 실시예 4: **본 발명의 화합물-시리즈 C**

[0677] 본 발명의 다음 화합물들을 제조하였다. 화합물 번호는 상기 표 1A에서 사용된 것과 일치한다.

[0678] 3: 0℃에서 교반한 에탄올중 1-Boc-4-피페리돈(10g)에, 나트륨 보로하이드라이드(9.45g)를 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급랭시킨 후, 클로로포름으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수로 세척 및 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 9.2g의 4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0679] 0℃에서 교반한 디클로로메탄(170ml)중 4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(9.2g)에, 메탄술폰닐 클로라이드(5.33ml)와 트리에틸아민(10.24ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름과 물 사이에 분배시켰다. 혼합 유기층을 염수로 세척 및 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 14g의 4-메탄술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다. 4-메탄술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.82g), 티오아세테이트(2.31g) 및 DMF(40ml)의 혼합물을 60℃에서 교반하였다. 4시간 후 반응 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배시켰다. 혼합 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 진공 하에서 용매를 제거하였다. 결과된 미정제 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-아세틸술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.8g)를 수득하였다. 4-아세틸술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(400mg)를 0℃에서 아세트산(3ml)과 물(3ml) 중에 교반하였다. 염소 기체를 반응 혼합물 사이로 기포발생시켰다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 물로 희석시켜 침전물을 수득하고 이를 여과에 의해 수거하여 4-클로로술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(295mg)를 수득하였다.

- [0680] 0℃에서 교반한 디클로로메탄중 4-클로로술포닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(295mg)의 용액에, 트리에틸아민(96 μ L)과 모르폴린(55 μ L)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 물로 급랭시키고 디클로로메탄 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수로 세척 및 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 4-(모르폴린-4-술포닐)-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(120mg)를 수득하였다.
- [0681] 디클로로메탄(10ml)과 메탄올(10ml)중 4-(모르폴린-4-술포닐)-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르의 용액에, 에테르(2 μ L)중 2M 염화 수소를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하여 4-(피페리딘-4-술포닐)-모르폴린 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.
- [0682] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 상기 절차 C에 따라 반응시켜 1-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-피페리딘-4-술포산 디메틸아미드를 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.
- [0683] (M+H)⁺ 542.28
- [0684] (400MHz CDC13): 1.95-2.04 (4H, m, CH₂), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH₂), 2.94 (6H, s, CH₃), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH₂), 3.85 (2H, s, CH₂), 3.92-3.95 (4H, m, CH₂), 4.08-4.15 (4H, m, CH₂), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH)
- [0685] 다음 화합물들을 유사한 방식으로 적당한 아민을 사용하여 제조하였다.
- [0686] 27: 상기한 바와 같이 피페리딘-4-술포산 디메틸 아미드 하이드로클로라이드 염을 사용하여 1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-술포산 디메틸아미드를 제조하였다.
- [0687] (M+H)⁺ 542.28
- [0688] (400MHz CDC13): 1.95-2.04 (4H, m, CH₂), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH₂), 2.94 (6H, s, CH₃), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH₂), 3.85 (2H, s, CH₂), 3.92-3.95 (4H, m, CH₂), 4.08-4.15 (4H, m, CH₂), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH)
- [0689] 22: 상기와 같이 피페리딘-4-술포산 메틸아민 하이드로클로라이드 염을 사용하여 1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-술포산 메틸아미드를 제조하였다.
- [0690] MH⁺ = 528.24
- [0691] 400MHz 1H NMR CDC13: 1.60-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.90-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.1-2.2 (m, 2H, CH₂), 2.58 (d, 3H, CH₃, J = 4.76Hz), 2.95-3.05 (m, 2H, CH₂), 3.80-3.85 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.88 (s, 2H, CH₂), 3.95-4.05 (m, 4H, 2 x CH₂), 6.90(m, H, ArH), 7.45 (m, H, ArH), 7.64 (d, H, ArH, J = 8.21Hz), 8.2 (d, H, ArH, J = 7.2Hz), 8.86 (s, H, ArH), 13.15 (sbr, H, NH).
- [0692] 24: 상기와 같이 1-메틸-4-(피페리딘-4-술포닐)-피페리진 하이드로클로라이드 염을 사용하여 2-(1H-인다졸-4-일)-6-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-피페리딘-1-일메틸]-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 제조하였다.
- [0693] 400MHz 1H NMR CDC13: 1.90-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.15 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.45-2.55 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.90-3.0 (m, H, CH), 3.05-3.15 (m, 2H, CH₂), 3.38-3.43 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.35 (s, H, ArH), 7.49 (t, H, ArH, J = 7.6Hz), 7.58 (d, H, ArH, J = 8.33Hz), 8.27 (d, H, ArH, J = 7.53Hz), 9.00(s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).
- [0694] MH⁺ = 597.25
- [0695] 18: 상기와 같이 피페리딘-4-술포산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아미드 하이드로클로라이드 염을 사용하여 1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-술포산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아미드를 제조하였다.
- [0696] (CDC13): 1.98-2.10 (4H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m),

7.38 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3), 8.38 (1H, d, J=7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

[0697] (ESI+): MH⁺ 586

[0698] 19: 상기와 같이 피페리딘-4-술폰산 디메틸 아마이드 하이드로클로라이드 염을 사용하여 1-[2-(1H-인다졸-4-일)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-술폰산 디메틸아미드를 제조하였다.

[0699] NMR: 1.9-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.0-2.2 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.94 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.95-3.0 (m, H, CH), 3.05-3.10 (m, 2H, CH₂), 3.79 (s, 2H, CH₂), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 xCH₂), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.79Hz), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.23Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.34Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

[0700] MH⁺ = 542.19

[0701] 20: 상기와 같이 피페리딘-4-술폰산 디메틸 아마이드 하이드로클로라이드 염을 사용하여 1-[2-(1H-인다졸-4-일)-7-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸]-피페리딘-4-술폰산 디메틸아미드를 제조하였다.

[0702] NMR:1.98-2.08 (4H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.94 (6H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3), 8.38 (1H, d, J=7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

[0703] (ESI+): MH⁺ 556

[0704] 21. 4-메탄술폰닐옥시-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.015g)와 나트륨 티오메톡시드(635mg)의 혼합물을 디메틸포름아미드(10mL) 중에서 80℃로 가열하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하며, 건조(MgSO₄), 여과 및 진공 하에서 농축시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-메틸술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(600mg)를 수득하였다. 클로로포름(15mL)중 4-메틸술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(600mg)의 용액에, mCPBA(1.46g)를 첨가하였다. 2일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로메탄으로 희석시키고, 중탄산 나트륨 용액으로 세척, 건조(MgSO₄)시키고, 진공 하에서 용매를 제거하여 백색 고체의 형태로 4-메탄술폰닐-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(505mg)를 수득하였다.

[0705] 이 화합물을 디클로로메탄/메탄올중 HCl로 처리하여 4-메탄술폰닐-피페리딘을 수득하였으며, 이를 하이드로클로라이드 염의 형태로 분리하였다.

[0706] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이를 정제하였다.

[0707] ¹H NMR CDCL₃

[0708] 1.9-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.1-2.2 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.84 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.15-3.20 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.95 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.0-4.05 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.78), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.32Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.21Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

[0709] MH⁺ = 513.19

[0710] 다음 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다.

[0711] 23: (ESI+): MH⁺ 527

[0712] (CDC13): 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.24 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.88-2.95 (1H, m), 3.21-3.25 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3), 8.38 (1H, d, J=7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

[0713] 45: 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘을 상기 일반 절차 C를 이용하여 반응시켜 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시키고 목적하는 최종 화합물을 수

득하고 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이를 정제하였다.

- [0714] ^1H NMR 400MHz DMSO
- [0715] 13.2 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 7.65 (d, 1H, $J=7.3$ Hz); 7.46 (t, 2H, $J=7.7$ Hz); 3.90 (m, $\text{CH}_2\text{x}4$); 3.93 (s, 2H); 2.79 (d, 2H, $J=11.2$); 2.40 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 1.68 (m, $\text{CH}_2\text{x}3$).
- [0716] M/S ($m+1$) = 478.3; LC >95% 순도
- [0717] 9: 0°C에서 디클로로메탄(20mL)중 피페라진(1g)과 트리에틸아민(1.78mL)의 용액에, 트리플루오로메탄술포닐 클로라이드(1.24mL)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(20mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 40mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(2 x 40mL)으로 세척, 건조(MgSO_4) 및 농축시켜 담황색 고체의 형태로 1-트리플루오로메탄술포닐-피페라진(1.92g, 76%)을 수득하였다. 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-트리플루오로메탄술포닐-피페라진을 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-(4-트리플루오로메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이를 정제하였다.
- [0718] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568.23
- [0719] NMR:(400 MHz, CDCl_3): 2.67-2.72 (4 H, m, CH_2), 3.53-3.64 (4 H, m, CH_2), 3.90-3.98 (6 H, m, CH_2), 4.08-4.14 (4 H, m, CH_2), 7.40 (1 H, s, Ar), 7.48 (1 H, t, J 8.23, Ar), 7.53 (1 H, d, J 8.28, Ar), 8.27 (1 H, d, J 7.33, Ar), 9.02 (1 H, s, Ar) 및 10.11 (1 H, s, NH).
- [0720] 4: 0°C에서 디클로로메탄(20mL)중 (S)-메틸피페라진(400mg)의 용액에, 디-3차-부틸 디카르보네이트(871mg)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 물(20mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 40mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(40mL)으로 세척, 건조(MgSO_4) 및 농축시켜 백색 고체의 형태로 (S)-3-메틸-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(669mg, 84%)를 수득하였다.
- [0721] 0°C에서 디클로로메탄(10mL)중 (S)-3-메틸-피페라진-1-카르복실산(669mg)과 트리에틸아민(0.56mL)의 용액에, 메탄술포닐 클로라이드(0.28mL)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(10mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 20mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO_4) 및 농축시켜 담황색 고체의 형태로 (S)-4-메탄술포닐-3-메틸-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(924mg, 99%)를 수득하였다.
- [0722] 0°C에서 디클로로메탄(20mL)중 (S)-4-메탄술포닐-3-메틸-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(924mg)의 용액에, HCl(6.65mL의 디에틸 에테르중 2M 용액)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 형성된 침전물을 여과에 의해 수거하고 건조시켜 백색 고체의 형태로 (S)-1-메탄술포닐-2-메틸-피페라진 하이드로클로라이드 염(583mg, 82%)을 수득하였다.
- [0723] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 (S)-1-메탄술포닐-2-메틸-피페라진 하이드로클로라이드 염을 상기 일반 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-((S)-4-메탄술포닐-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이를 정제하였다.
- [0724] NMR:(400 MHz, CDCl_3): 1.42 (3 H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1 H, td, J 11.42 및 3.45), 2.43 (1 H, dd, J 3.62 및 11.23), 2.76 (1 H, d, J 11.17), 2.88 (3 H, s, Me), 2.91 (1 H, d, J 11.54), 3.34 (1 H, td, J 12.01 및 3.04), 3.59 (1 H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6 H, m, CH_2), 4.08-4.12 (6 H, m, CH_2), 7.39 (1 H, s, Ar), 7.51 (1 H, t, J 8.19, Ar), 7.60 (1 H, t, J 8.29, Ar), 8.25 (1 H, d, J 6.96, Ar), 9.01 (1 H, s, Ar) 및 10.12 (1 H, s, NH).
- [0725] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528.26
- [0726] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 사용하여 유사한 방식으로 다음 화합물을 제조하였다.
- [0727] 96: (400MHz, CDCl_3): 1.34 (3H, d (J 6.77), CH_3), 2.25-2.35 (2H, m, CH_2), 2.70 (1H, d, CH), 2.80 (3H, s, CH_3), 2.90 (1H, d, CH), 3.25-3.30 (1H, m, CH), 3.42 (1H, d, CH), 3.55 (1H, m, CH), 3.67 (1H, d,

CH), 3.76 (1H, d, CH), 3.86-3.93 (8H, m, CH₂), 7.09 (1H, s, ar), 7.44-7.46 (1H, m, ar), 7.52 (1H, d, ar), 8.25 (1H, d (J 7.56) ar), 8.96 (1H, s, ar), 10.00 (1H, b, NH)

[0728] (M+H)⁺ 528.24

[0729] 10: 출발 물질로서 (R)-메틸피페라진을 사용하여 상기 화합물과 유사한 방식으로 본 화합물을 제조하였다.

[0730] NMR:(400 MHz, CDCl₃): 1.42 (3 H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1 H, td, J 11.42 및 3.45), 2.43 (1 H, dd, J 3.62 및 11.23), 2.76 (1 H, d, J 11.17), 2.88 (3 H, s, Me), 2.91 (1 H, d, J 11.54), 3.34 (1 H, td, J 12.01 및 3.04), 3.59 (1 H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6 H, m, CH₂), 4.08-4.12 (6 H, m, CH₂), 7.40 (1 H, s, Ar), 7.51 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.60 (1 H, t, J 8.31, Ar), 8.27 (1 H, d, J 6.79, Ar), 9.01 (1 H, s, Ar) 및 10.20(1 H, s, NH).

[0731] [M+H]⁺ 528.27

[0732] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 사용하여 유사한 방식으로 다음 화합물을 제조하였다.

[0733] 98: (M+H)⁺ 528.23

[0734] NMR:(400MHz CDCl₃): 1.25-1.28 (1H, m, CH), 1.42 (3H, d (J 6.71), CH₃), 1.54 (1H, s, CH), 2.29-2.40 (2H, m, CH), 2.77 (1H, d (J 11.1), CH), 2.87 (3H, s, CH₃), 2.95 (1H, d (J 11.25), CH), 3.30-3.36 (1H, m, CH), 3.60 (1H, d, (J 12.75), CH), 3.72 (1H, d (J 14.18), CH), 3.85 (2H, d (J 14.13), CH₂), 3.92-4.01 (8H, m, CH₂), 4.12-4.13 (1H, m, CH), 7.16 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.75, ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d(J 7.29), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)

[0735] 8: 0℃에서 디클로로메탄(20mL)중 피페라진(1g)과 트리에틸아민(1.78mL)의 용액에, 2-프로판술폰일 클로라이드(1.30mL)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(20mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 40mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(2 x 40mL)으로 세척, 건조(MgSO₄) 및 농축시켜 백색 고체의 형태로 1-(프로판-2-술폰일)-피페라진(1.87g, 84%)을 수득하였다.

[0736] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-(프로판-2-술폰일)-피페라진을 상기 일 반 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-[4-(프로판-2-술폰일)-피페라진-1-일메틸]-티에노 [3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이를 정제하였다.

[0737] [M+H]⁺ 542.22

[0738] NMR:(400 MHz, CDCl₃): 1.28 (6 H, d, J 6.84, Me), 2.51-2.61 (4 H, m, CH₂), 3.13 (1 H, septet, J 6.93, CH), 3.35-3.60 (4 H, m, CH₂), 3.81 (2 H, s, CH₂), 3.83-3.90 (4 H, m, CH₂), 3.96-4.04 (4 H, m, CH₂), 7.32 (1 H, s, Ar), 7.40 (1 H, t, J 8.20, Ar), 7.48 (1 H, d, J 8.22, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.32, Ar), 8.92 (1 H, s, Ar) 및 10.26 (1 H, s, Ar).

[0739] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 사용하여 유사한 방식으로 다음 화합물을 제조하였다.

[0740] 97: NMR:(400MHz, CDCl₃): 1.24 (1H, m, CH), 1.36 (6H, d (J 6.84), CH₃), 2.62 (4H, m, CH₂), 3.44-3.49 (4H, m, CH₂), 3.82 (2H, s, CH₂), 3.93-4.00 (8H, m, CH₂), 7.17 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.59 (1H, m, ar), 8.32 (1H, d (J 6.69), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

[0741] (M+H)⁺ 542.24

[0742] 7: 0℃에서 디클로로메탄(10mL)중 시스-2,6-디메틸-피페라진(600mg)과 트리에틸아민(0.80mL)의 용액에, 메탄술폰일 클로라이드(0.43mL)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(10mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 20mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄) 및 농축시켜 백색 고체의 형태로 (3S,5R)-1-메탄술폰일-3,5-디메틸-피페라진(817 mg, 81%)을 수득하였다.

[0743] 탄산 칼륨과 아세트니트릴을 사용하여 6-(브로모메틸)-2-클로로-4-모르폴노티에노[3,2-d]피리미딘과 (3S,5R)-1-메탄술폰일-3,5-디메틸-피페라진을 반응시켜 2-클로로-6-((2S,6R)-4-메탄술폰일-2,6-디메틸-피페라진-1-일메

틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이를 정제하였다.

[0744] [M+H]⁺ 542.24

[0745] NMR:(400 MHz, CDC13): 1.18 (6 H, d, J 6.90, Me), 2.48-2.52 (2 H, m, CH₂), 2.72 (3 H, s, SO₂Me), 2.78-2.88 (2 H, m, CH₂), 3.51-3.56 (2 H, m, CH₂), 3.81-3.88 (4 H, m, CH₂), 3.96-4.02 (4 H, m, CH₂), 4.12 (2 H, s, CH₂), 7.28 (1 H, s, Ar), 7.42 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.49 (1 H, d, J 8.31, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.26, Ar) 8.94 (1 H, s, Ar) 및 10.08 (1 H, s, NH).

[0746] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 사용하여 유사한 방식으로 다음 화합물을 제조하였다.

[0747] 102: NMR:(400Mhz, CDC13): 1.19-1.24 (6H, m, CH₃), 2.61 (2H, t (J 10.72), CH₂), 2.80 (3H, s, CH₃), 2.88-2.90 (2H, m, CH₂), 3.59 (2H, d (J 10.46), CH₂), 3.93-4.00 (8H, m, CH₂) 4.14 (2H, s, CH₂), 7.12 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.80), ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d (J 6.73), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)

[0748] 6: 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 시스-2,6-디메틸-피페라진을 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-((3R,5S)-3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 메탄술폰닐 클로라이드로 표준 조건을 이용하여 처리하여 2-클로로-6-((3R,5S)-4-메탄술폰닐-3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 이를 정제하였다.

[0749] [M+H]⁺ 542.25

[0750] (400 MHz, CDC13): 1.52 (6 H, d, J 6.93, Me), 2.33 (2 H, dd, J 11.37 및 4.34, CH₂), 2.81 (2 H, d, J 11.15, CH₂), 2.89 (3 H, s, SO₂Me), 3.86 (2 H, s, CH₂), 3.88-3.94 (4 H, m, CH₂), 4.05-4.13 (6 H, m, CH₂), 7.40 (1 H, s, Ar), 7.51 (1 H, t, J 8.20, Ar), 7.58 (1 H, d, J 8.29, Ar), 8.27 (1 H, d, J 7.32, Ar), 9.02 (1 H, s, Ar) 및 10.14 (1 H, s, Ar).

[0751] 92: 1-BOC-호모피페라진(0.8ml)에 메탄술폰닐 클로라이드(0.34ml)와 트리에틸아민(0.68ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 혼합 유기 추출물을 염수로 세척한 후 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 1.23g의 미정제 4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0752] 미정제 4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.23g)를 무수 메탄올(10ml) 중에서 교반하였다. 에테르(22ml)중 2M 염화 수소를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 5분 후 침전물이 형성되었으며, 무수 메탄올(5ml)을 첨가하여 이를 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하여 1.06g의 1-메탄술폰닐-[1,4]디아제판 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.

[0753] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-메탄술폰닐-[1,4]디아제판 하이드로클로라이드 염을 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.

[0754] NMR:(400MHz, CDC13): 1.26 (3H, s, CH₃), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.86-2.88 (4H, m, CH₂), 3.49-3.52 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 4.03 (2H, s, CH₂), 4.08-4.11 (4H, m, CH₂), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J(7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

[0755] (M+H)⁺ 528.23

[0756] 94: 실온에서 디에틸 에테르(40mL)중 이소부티르알데히드(9.5mL)와 디옥산(0.38mL)의 혼합물에, 브롬(0.11mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 브롬(5.1mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 빙수(250mL)에 쏟아 부었다. 탄산 나트륨(6g)을 격렬하게 교반하면서 혼합물에 점진적으로 첨가하였다. 이후, 유기층을 분리하여 건조(MgSO₄)시키고 이를 쿠겔로어(Kugelrohr) 장치를 이용해 증류시켜 무색 오일의 형태로 2-브로모-2-메틸-프로피온알데히드(3.794g)를 수득하였다.

- [0757] 0℃에서 톨루엔(20mL)중 에틸렌 디아민(8.40mL)의 용액에, 2-브로모-2-메틸-피로피온알데히드(3.794g)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 그리고 이후 환류 하에서 30분 동안 격렬히 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 2개의 상이 분리되면 하부상은 톨루엔(2 x 30mL)으로 추출하였다. 톨루엔 상을 농축시킨 후 쿠겔로어 장치를 이용해 증류시켜 6,6-디메틸-1,2,3,6-테트라하이드로-피라진(1.56g)을 수득하였다.
- [0758] 에탄올(100mL)중 6,6-디메틸-1,2,3,6-테트라하이드로-피라진(1.56g)의 용액에 Pd/C(300mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 수소 풍선과 함께 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 여과액을 농축시키고 쿠겔로어 장치를 이용해 증류시켜 방치시 고체화되는 무색 오일 형태의 2,2-디메틸-피페라진을 수득하였다.
- [0759] 0℃에서 디클로로메탄(10mL)중 2,2-디메틸피페라진(400mg)과 트리에틸아민(0.59mL)의 용액에, 메탄술폰닐 클로라이드(0.30mL)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(10mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 20mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄) 및 농축시켜 백색 고체의 형태로 1-메탄술폰닐-3,3-디메틸-피페라진(412mg, 61%)을 수득하였다.
- [0760] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-메탄술폰닐-3,3-디메틸-피페라진을 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-2,2-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.
- [0761] (400 MHz, CDC13): 1.15 (6 H, s, Me), 2.62-2.68 (2 H, m, CH₂), 2.72 (3 H, s, Me), 2.95 (2 H, s, CH₂), 3.12-3.18 (2 H, m, CH₂), 3.81-3.90 (6 H, m, CH₂), 3.98-4.04 (4 H, m, CH₂), 7.32 (1 H, s, Ar), 7.42 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.50 (1 H, d, J 8.23, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.18, Ar), 8.92 (1 H, s, Ar) 및 9.98 (1 H, s, NH).
- [0762] [M+H]⁺ 542.25
- [0763] 100: 0℃에서 디클로로메탄(20mL)중 2,2-디메틸피페라진(400mg)의 용액에, 디-3차-부틸 디카르보네이트(766mg)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 물(20mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 40mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(40mL)으로 세척, 건조(MgSO₄) 및 농축시켜 백색 고체의 형태로 3,3-디메틸-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(720mg, 96%)를 수득하였다.
- [0764] 0℃에서 디클로로메탄(10mL)중 3,3-디메틸-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(720mg)와 트리에틸아민(0.59mL)의 용액에, 메탄술폰닐 클로라이드(0.30mL)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(10mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 20mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 포화 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄) 및 농축시켜 백색 고체의 형태로 4-메탄술폰닐-3,3-디메틸-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(914mg, 93%)를 수득하였다.
- [0765] 0℃에서 디클로로메탄(20mL)중 4-메탄술폰닐-3,3-디메틸-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(914mg)의 용액에, HCl(6.65mL)의 디에틸 에테르중 2M 용액을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수거한 후, 건조시켜 백색 고체의 형태로 1-메탄술폰닐-2,2-디메틸-피페라진 하이드로클로라이드 염(540mg, 75%)을 수득하였다.
- [0766] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-메탄술폰닐-2,2-디메틸-피페라진 하이드로클로라이드 염을 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-3,3-디메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.
- [0767] (400 MHz, CDC13): 1.49 (6 H, s, Me), 2.28 (2 H, s, CH₂), 2.55-2.58 (2 H, m, CH₂), 2.88 (3 H, s, Me), 3.44-3.48 (2 H, m, CH₂), 3.76 (2 H, s, CH₂), 3.82-3.89 (4 H, m, CH₂), 4.01-4.08 (4 H, m, CH₂), 7.29 (1 H, s, Ar), 7.41 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.52 (1 H, d, J 8.24, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.21, Ar), 8.96 (1 H, s, Ar) 및 10.02 (1 H, s, NH).
- [0768] [M+H]⁺ 542.27
- [0769] 29: N-BOC-피페라진과 메탄술폰닐 클로라이드를 디클로로메탄과 트리에틸아민 중에서 반응시켜 4-메탄술폰닐-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다. 디클로로메탄 중에서 HCl(2M)을 사용하여 BOC 보호

기를 절단하여 1-메탄술포닐-피페라진. HCl 염을 수득하였다.

- [0770] 1-메탄술포닐-피페라진. HCl 염과 2-클로로-7-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-7-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.
- [0771] NMR:(CDCl₃): 2.55 (3H, s), 2.71-2.75 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.90-3.93 (4H, m), 4.06-4.10 (4H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.3), 8.37 (1H, d, J=6.8), 9.18 (1H, s), 10.05 (1H, br)
- [0772] (ESI+): MH⁺ 528 (100%)
- [0773] 31: 1-메틸피페라진과 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 상기 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.
- [0774] 400MHz 1H NMR CDCl₃
- [0775] 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.50 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.60(m, 4H, 2 x CH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.16 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.39Hz), 7.58 (d, H, ArH, J = 8.29Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.37Hz), 9.03 (s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).
- [0776] MH⁺ = 450.18
- [0777] 57: 2-클로로-6-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘(중간생성물 참조)을 상기 절차 A에 적용시켰다. 최종 화합물을 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.
- [0778] 400MHz 1H NMR CDCl₃
- [0779] 2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.81 (s, 3H, CH₃), 3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.17 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.81Hz), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.31Hz), 8.31 (d, H, ArH, J = 6.98Hz), 10.12 (sbr, H, NH).
- [0780] MH⁺ = 514.10
- [0781] 43: 0℃에서 CH₂CH₂/MeOH(20mL)중 N-BOC-피페라진(1.06g)의 용액에, 에테르(3.14mL)중 2M HCl을 첨가하였다. 1시간 후, 진공 하에서 용매를 제거하여 백색 고체를 수득하였다. 이를 수중에 용해시키고 NaCN(280mg)을 첨가하였다. 이 혼합물에 물(2mL)중 아세톤(420 μL)의 용액을 첨가하였다. 결과물을 실온에서 72 시간 동안 교반한 후 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합 추출물을 건조(Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 4-(시아노-디메틸-메틸)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(77%)를 수득하였다.
- [0782] 0℃에서 무수 DMSO(20mL)중 4-(시아노-디메틸-메틸)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1g)와 K₂CO₃(100mg)의 용액에, 27.5% 과산화 수소(2mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 가열한 후, 물로 희석시켜 고체를 수득하였다. 이를 수거, 세척 및 건조시켜 4-(1-카르바모일-1-메틸-에틸)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(806mg)를 수득하였다. 에테르중 2M HCl로 후속 처리하여 2-피페라진-1-일-이소부티르아미드 디하이드로클로라이드(100%)를 수득하였다.
- [0783] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 2-피페라진-1-일-이소부티르아미드 디하이드로클로라이드로 상기 일반 절차 C에 따라 환원성 아미드화반응시키고, 실리카 상에서 정제 후 2-[4-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-피페라진-1-일]-이소부티르아미드를 수득하였다.
- [0784] 2-[4-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-피페라진-1-일]-이소부티르아미드를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0785] NMR: (CDCl₃): 1.24 (s, 6H, 2 x CH₂), 2.55-2.65 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.85 (s, 2H, CH₂), 3.90-3.92 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.07-4.09 (m, 4H, 2 x CH₂), 5.35 (m, H, NH), 7.09 (m, H, NH), 7.37 (s, H, ArH), 7.48 (t, H,

ArH, J = 7.72Hz), 7.57 (d, H, ArH, J = 8.22Hz), 8.26 (d, H, ArH, J = 7.14Hz), 9.0 (s, H, ArH), 10.4 (sbr, H, NH).

[0786] MS: (ESI+): MH⁺ = 521.27

[0787] 44: 실온에서 아세트니트릴(20mL)중 피페리돈(317mg)과 탄산 칼륨(530mg)의 용액에, 2-브로모에틸 메틸 에테르(0.48mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 환류 하에서 16시간 동안 가열하고 실온으로 냉각되도록 한 후, 진공 하에서 환원시켰다. 이 잔류물을 디클로로메탄(20mL) 중에 재용해시킨 후, 물(20mL)과 염수(20mL)로 세척, 건조(MgSO₄) 및 진공 하에서 환원시켜 무색 오일의 형태로 1-(2-메톡시에틸)-피페리딘-4-온(171mg)을 수득하였다.

[0788] 실온에서 메탄올(20mL)중 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보알데히드(1.0g)와 분자체의 현탁액에, 아세트산(0.1mL) 및 메탄올(1mL)중 메틸아민(219mg)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이후 나트륨 보로하이드리드(542mg)를 조금씩 첨가하고 반응물을 실온에서 추가 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 탄산 수소 나트륨 수용액(10mL)으로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 10mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수(20mL)로 세척, 건조(MgSO₄) 및 진공 하에서 환원시켜 백색 고체의 형태로 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)메틸-아민(0.95g)을 수득하였다.

[0789] (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-아민을 이후 1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-온과 상기 일반 절차 C에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-메틸-아민을 수득하였다.

[0790] (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-메틸-아민을 이후 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0791] NMR: DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 7.3 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 7.45 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.94 (s, 2H); 3.82 (m, 4H); 3.38 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.94 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.35 (m, 2H).

[0792] 32: 염화 수소 가스(4g)를 0℃에서 메탄올(120mL)을 통해 기포발생시켰다. 프롤린(3.80g)을 첨가한 후, 이 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하고 진공 하에서 환원시켜 백색 고체의 형태로 피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 염(5.5g)을 수득하였다.

[0793] 이 잔류물을 디클로로메탄(40mL) 중에 재용해시키고 염수(40mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일의 형태로 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(6.33g)를 수득하였다.

[0794] -78℃에서 톨루엔(40mL)중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(3.5g)의 용액에, 디이소부틸알루미늄 하이드리드(20mL의 톨루엔 중 1.5M 용액)를 -65℃ 이하의 온도를 유지하면서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, 메탄올(10mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르(50mL)로 희석시킨 후, 칼륨 나트륨 타르테이트 테트라하이드레이트를 첨가하고 혼합물을 실온에서 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 2개의 상이 분리되면, 수성층을 디클로로메탄(2 x 50mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수(100mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 오일의 형태로 2-포르밀-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.687g)를 수득하였다.

[0795] 실온에서 메탄올(30 mL)중 2-포르밀-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.68g)의 현탁액에, 메탄올(3mL)중 메틸아민(831mg)의 용액을 첨가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 후, 나트륨 보로하이드리드(760mg)와 분자체를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과시키고 여과액을 진공 하에서 환원시켰다. 이 잔류물을 디클로로메탄(30mL) 중에 재용해시키고 포화 중탄산 나트륨 용액(30mL)으로 세척하였다. 혼합 유기층을 염수(30mL)로 세척, 건조(MgSO₄)시키고 진공 하에서 환원시켜 담황색 오일의 형태로 2-메틸아미노메틸-피롤리돈-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.56g)를 수득하였다.

[0796] 실온에서 디클로로메탄(10mL)중 2-메틸아미노메틸-피롤리돈-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(500mg)의 용액에, 트리에틸아민(0.36mL)과 메탄술폰일 클로라이드(0.20mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 디클로메탄(20mL)과 포화 중탄산 나트륨 수용액(30mL) 사이에 분배시켰다. 혼합 유기층을 염수

(30mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 형태로 2-[(메탄술폰닐-메틸-아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(0.63g)를 수득하였다.

[0797] 실온에서 디클로로메탄(10mL)중 2-[(메탄술폰닐-메틸-아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(0.63g)의 용액에, 염화 수소(3.0mL의 디에틸 에테르중 2M 용액)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 환원시켜 결정질 고체의 형태로 N-메틸-N-피롤리딘-2-일메틸-메탄술폰아미드(0.49g)를 수득하였다.

[0798] 아세토니트릴(10mL)중 6-브로모메틸-2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(0.50g)과 N-메틸-N-피롤리딘-2-일메틸-메탄술폰아미드(390mg)의 혼합물에, 탄산 칼륨(490mg)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 후, 이를 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(20mL)과 포화 중탄산 나트륨 수용액(20mL) 사이에 분배시켰다. 혼합 유기층을 염수(30mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 고체의 형태로 N-[1-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)피롤리딘-2-일메틸]-N-메틸메탄술폰아미드를 수득하였다.

[0799] N-[1-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)피롤리딘-2-일메틸]-N-메틸메탄술폰아미드를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0800] NMR: CDCl₃: 1.80 (3H,m); 2.02 (1H,m); 2.40 (1H,m); 2.80 (3H,s); 2.97 (4H,m); 3.18 (3H,m); 3.90 (4H,m); 4.10 (4H,t,J=4.7Hz); 4.30 (1H,d,J=14.6Hz); 7.37 (1H,s); 7.50 1H,t,J=7.7Hz); 7.58 (1H,d,J=8.2Hz); 8.28 (1H,d,J=7.1Hz); 9.02 (1H,s); 10.00 (1H,br s).

[0801] MS: (ESI+): MH⁺ 542

[0802] 42: 아세토니트릴(5mL) 및 Na₂EDTA(0.0004M 수성, 3mL) 중에서 교반한 테트라하이드로티오피란-4-온(40mg)의 용액에, 30분에 걸쳐 나트륨 퍼옥시모노설페이트(Oxone, 6.34g)와 NaHCO₃(2.69g)을 일정량씩 여러 번 으로 나누어 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반한 후, 물(40mL)로 희석시키고, 디클로로메탄 중으로 추출, 건조(MgSO₄)시켜 백색 고체의 형태로 1,1-디옥소-테트라하이드로-티오피란-4-온(330mg)을 수득하였다. 무수 1,2-디클로로에탄(6mL) 중에서 교반한 이 혼합물(75mg)에, 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노피리미딘-6-일메틸 메틸아민(150mg, 앞서 환원성 아미드화반응 조건 하에서 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노피리미딘-6-카르브알데히드와 메틸아민으로부터 제조한 것)을, 연이어 빙초산(31 μL)과 나트륨 트리아세트옥시보로하이드리드(138mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하며, 생성물을 디클로로메탄 중으로 추출하고, 연이어 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 분리하여 황색 고체의 형태로 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노피리미딘-6-일메틸)-(1,1-디옥소-헥사하이드로-티오피란-4-일)-메틸-아민(115mg)을 수득하고, 이를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과의 스즈키 커플링에 사용하여 플래쉬 실리카 정제 후 백색 고체의 형태로 표제 화합물(38mg)을 수득하였다.

[0803] ¹H NMR 400 MHz DMSO 13.18 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 7.2 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 7.45 (m, 2H); 3.98 (m, 6H) 3.82 (m, 4H); 3.26-3.06 (m, CH₂ x 2) 2.91 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.04 (m, CH₂ x 2)

[0804] M/S ESI (m+1) = 513.1

[0805] LC > 95 % 순도

[0806] 34: 무수 1,2-디클로로에탄(6mL) 중에서 교반한 1-메탄술폰닐-피페리딘-4-온(182mg; 피페리돈-4-온 TFA 염과 메탄 술폰닐 클로라이드의 반응에 의해 N-BOC-피페리돈으로부터 제조함)의 용액에, 2-메톡시에틸아민(90 μL)을, 연이어 빙초산(62 μL)을 첨가하였다. 나트륨 트리아세트옥시보로하이드리드(284mg)를 30분에 걸쳐 일정량으로 나누어 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(40mL)으로 희석시키고, 50% NaHCO₃ 용액으로 세척 및 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고 이를 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 형태로 1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일-2-메톡시-에틸아민(148mg)을 수득하였다.

[0807] 1,2-디클로로에탄(10mL) 중에서 교반한 1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일-2-메톡시-에틸아민(146mg)의 용액에, 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(176mg)를, 연이어 빙초산(38 μL)과 나트륨 트

리아세트옥시 보로하이드리드(171mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 생성물을 디클로로메탄 중으로 추출하고, 연이어 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 분리하여 백색 고체의 형태로 (2-클로로-4-모르폴리노-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-(2-메톡시에틸아민)(103mg)을 수득하고, 이를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과의 스즈키 커플링에 사용하여 플래쉬 실리카 정제 후 백색 고체의 형태로 표제 화합물(72mg)을 수득하였다.

[0808] ^1H NMR 400MHz d6 DMSO

[0809] 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.46 (t, 1H); 4.08 (s, 2H); 4.01 (m, 4H + CH₂); 3.83 (m, 4H); 3.60 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 2.75 (m, CH₂ x 2); 2.67 (m, CH); 1.86 (m, CH₂)

[0810] LC-MS (m+1) 586.2

[0811] 순도 > 95 %

[0812] 30: 무수 1,2-디클로로에탄(40ml) 중에서 교반한 4-(2-아미노에틸)-모르폴린(600mg)의 용액에, 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(1.31g)를, 연이어 빙초산(277 μ l)을 첨가하고, 나트륨 트리아세트옥시 보로하이드리드(1.27g)를 30분에 걸쳐 일정량씩 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 클로로포름(50ml)으로 희석시키고, 50% NaHCO₃ 용액으로 세척 및 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고 이를 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 형태로 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민(398mg)을 수득하였다.

[0813] 무수 1,2-디클로로에탄(8ml) 중에서 교반한 이 화합물에, 1-메탄술폰닐-피페리딘-4-온(77mg; 피페리돈-4-온 TFA 염과 메탄술폰닐 클로라이드의 반응에 의해 N-BOC-피페리돈으로부터 제조함)을, 연이어 빙초산(26 μ l)과 나트륨 트리아세트옥시 보로하이드리드(129mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 클로로포름(30ml)으로 희석시키고, 50% NaHCO₃ 용액으로 세척 및 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고 이를 실리카 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색 고체의 형태로 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민(123mg)을 수득하고, 이를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과의 스즈키 커플링에 사용하여 플래쉬 실리카 정제 후 백색 고체의 형태로 표제 화합물(6mg)을 수득하였다.

[0814] ^1H NMR 400 MHz DMSO

[0815] 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 6.9 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 7.46 (m, 1H); 4.02 (m, 4H + CH₂), 3.83 (m, 4H); 3.61 (m, CH₂ x 2); 3.53 (m, CH₂ x 2); 2.81 (s, 3H); 2.68 (m, CH₂ X 2); 2.40 (m, CH + CH₂ X 2); 1.86 (m, CH₂); 1.56 (m, CH₂).

[0816] 71: 1,2-디클로로에탄(20ml)중 1-메틸-피페리돈(1.00g)의 용액에, 2-메톡시에틸아민(0.77ml)을, 연이어 나트륨 트리아세트옥시 보로하이드리드(2.62g)와 아세트산(0.53g)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로메탄/수성 탄산 수소 나트륨으로 추출하고 실리카 상에서 정제하여 (2-메톡시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민(1.52g)을 수득하였다. 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(150mg)와 (2-메톡시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민(128mg)을 실온에서 밤새 나트륨 트리아세트옥시 보로하이드리드(146mg)과 함께, 1,2-디클로로에탄(8ml)과 아세트산(32mg) 중에서 모두 교반하였다. 디클로로메탄/수성 탄산 수소 나트륨으로 추출하고 실리카 상에서 정제하여 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(2-메톡시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민(97mg)을 수득하였다. 톨루엔(2ml), 에탄올(1ml) 및 물(0.5ml)중 이 화합물(96mg), 4-인다졸-보로네이트 에스테르(107mg), 탄산 나트륨(70mg) 및 PdCl₂(PPh₃)₂를 120°C에서 60분 동안 마이크로오븐 내에서 가열하였다. 디클로로메탄/물로 추출하고 실리카 상에서 정제하여 표제 화합물(64mg)을 수득하였다.

[0817] NMR: (DMSO)13.15 (bs, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J=7.0 Hz); 7.65 (d, 1H, J=8.0 Hz); 7.45 (t, 2H, J=7.7 Hz); 4.05 (s, 2H); 3.99 (m, CH₂x2); 3.82 (m, CH₂x2); 3.39 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.79 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.49 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 1.89-1.49 (m, CH₂x3)

- [0818] MS: MH⁺ = 522.31
- [0819] 59: 염화 수소 가스(4g)를 0℃에서 메탄올(120mL)을 통해 기포발생시켰다. 프롤린(3.80g)을 첨가한 후, 이 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하고 이후 진공 하에서 환원시켜 백색 고체의 형태로 피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 염(5.5g)을 수득하였다.
- [0820] 아세트니트릴(90mL)중 피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 염(5.5g)의 현탁액에, 트리에틸아민(10.2mL)과 디-3차-부틸디카르보네이트(8.0g)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 이를 진공 하에서 환원시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(40mL) 중에 재용해시키고 염수(40mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일의 형태로 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(6.33g)를 수득하였다.
- [0821] -78℃에서 톨루엔(40mL)중 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(3.5g)의 용액에, 온도를 -65℃ 이하로 유지하면서 디이소부틸알루미늄 하이드리드(20mL의 톨루엔중 1.5M 용액)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, 메탄올(10mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르(50mL)로 희석시키고, 칼륨 나트륨 타르테이트 테트라하이드레이트를 첨가하며 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 격렬히 교반하였다. 2개의 상이 분리되면, 수성층을 디클로로메탄(2 x 50mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수(100mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 오일의 형태로 2-포르밀-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.687g)를 수득하였다.
- [0822] 실온에서 메탄올(30mL)중 2-포르밀-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.68g)의 현탁액에, 메탄올(3mL)중 메틸아민(831mg)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 후, 나트륨 보로하이드리드(760mg)와 분자체를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과시키고 그 여과액을 진공 하에서 환원시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(30mL) 중에 재용해시키고 포화 중탄산 나트륨 용액(30mL)으로 세척하였다. 혼합 유기층을 염수(30mL)로 세척, 건조(MgSO₄) 및 진공 하에서 환원시켜 담황색 오일의 형태로 2-메틸아미노메틸-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.56g)를 수득하였다.
- [0823] 아세트니트릴(10mL)중 6-브로모메틸-2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(420mg)과 2-메틸아미노메틸-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(310mg)의 용액에, 탄산 칼륨(250mg)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 디클로로메탄(20mL)과 포화 중탄산 나트륨 수용액(20mL) 사이에 분배시키고 유기층을 염수(20mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원시키고 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 백색 고체의 형태로 2-[(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-아미노]-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(487mg)를 수득하였다.
- [0824] 디클로로메탄(10mL)중 2-[(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-아미노]-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(487mg)의 용액에, 염화 수소(3mL의 디에틸 에테르중 2.0M 용액)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 환원시켜 황색 고체의 형태로 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-피롤리딘-2-일메틸-아민 하이드로클로라이드 염(380mg)을 수득하였다.
- [0825] 디클로로메탄(10mL)중 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-피롤리딘-2-일메틸-아민 하이드로클로라이드 염(380mg)의 교반 용액에, 트리에틸아민(0.30mL)과 메탄술폰닐 클로라이드(71 μL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 디클로로메탄(20mL)과 포화 중탄산 나트륨 수용액(20mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수(20mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원시키고 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 미백색 고체의 형태로 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피롤리딘-2-일메틸)-메틸-아민(124mg)을 수득하였다.
- [0826] (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피롤리딘-2-일메틸)-메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0827] NMR: CDCl₃: 1.88-1.96 (2H, m); 1.99-2.03 (1H, m); 2.04-2.12 (1H, m); 2.40 (3H, s); 2.52 (1H, dd, J=12.50 및 9.21); 2.72 (1H, dd, J=12.52 및 4.55); 2.88 (3H, s); 3.28-3.41 (2H, m); 3.84-3.92 (7H, m); 4.02-4.10 (4H, m); 7.46 (1H, s); 7.49 (1H, t, J=8.14); 7.62 (1H, d, J=8.28); 8.28 (1H, d, J=7.26);

9.01 (1H, s); 10.10 (1H, s).

[0828] MS: ESI+: MH⁺ 542

[0829] 58: 메탄올(30ml)중 1-N-BOC-3-피롤리딘온(3.0g)의 용액에, 메탄올(3.1ml)중 새로 제조한 메틸아민(0.75g)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 나트륨 보로하이드리드(0.61g)를 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 중탄산 나트륨 용액으로 세척, 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 3-메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(3.18g)를 수득하였다.

[0830] 디클로로메탄(10ml)중 3-메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(0.50g)의 용액에 트리에틸아민(0.38ml)을, 연이어 메탄술폰산(0.2ml)을 첨가하였다. 24시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 중탄산 나트륨 용액으로 세척, 건조(MgSO₄)시키고 진공 하에서 용매를 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 3-(메탄술폰닐-메틸-아미노)-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(0.52g)를 수득하였다. 이 화합물을 디클로로메탄/메탄올중 HCl로 처리하여 N-메틸-N-피롤리딘-3-일-메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 염(0.41g)을 수득하였다.

[0831] 아세트니트릴(10mL)중 6-브로모메틸-2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(500mg)과 N-메틸-N-피롤리딘-3-일-메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 염(370mg)의 용액에 탄산 칼륨(490mg)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 디클로로메탄(20mL)과 포화 중탄산 나트륨 수용액(20mL) 사이에 분배시키고 유기층을 염수(20mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원시키고 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 담황색 고체의 형태로 N-메틸-N-[1-(2-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-피롤리딘-3-일]-메탄술폰아미드(395mg)를 수득하였다.

[0832] N-메틸-N-[1-(2-메틸-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-피롤리딘-3-일]-메탄술폰아미드를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0833] NMR: CDCl₃: 1.88-1.98 (1H, m); 2.12-2.26(1H, m); 2.44(1H, q, J=8.28); 2.62-2.70(1H, m); 2.89(3H, s); 2.86(1H, dd, J=10.24 및 3.98); 2.92 (3H, s); 2.96-3.01 (1H, m); 3.84-3.98 (6H, m); 4.02-4.10 (4H, m); 4.52-4.63 (1H, m); 7.34 (1H, s); 7.50 (1H, t, J=8.20); 7.61 (1H, d, J=8.21); 8.26 (1H, d, J=7.23); 9.01 (1H, s); 10.11 (1H, s).

[0834] MS: ESI+: MH⁺ 528

[0835] 60: 메탄올(30ml)중 1-N-BOC-3-피롤리딘온(3.0g)의 용액에, 메탄올(3.1ml)중 새로 제조한 메틸아민(0.75g)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 나트륨 보로하이드리드(0.61g)를 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 중탄산 나트륨 용액으로 세척, 건조(Mg₂SO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 3-메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(3.18g)를 수득하였다.

[0836] 아세트니트릴(10mL)중 6-브로모메틸-2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(0.50g)과 3-메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(0.34g)의 혼합물에 탄산 칼륨(0.30g)을 첨가하고 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 중탄산 나트륨 용액으로 세척, 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-[(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(0.65g)를 수득하였다. 이 화합물을 디클로로메탄/메탄올 중에서 HCl로 처리하여 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-아미노-피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드 염(0.56g)을 수득하였다.

[0837] 디클로로메탄(10ml)중 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-아미노-피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드 염(0.56g)의 현탁액에 트리에틸아민(0.42ml)을, 연이어 메탄술폰닐 클로라이드(0.12ml)를 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 중탄산 나트륨 용액으로 세척, 건조(Mg₂SO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피롤리딘-3-일)-메틸-아민(0.25g)을 수득하였

다.

- [0838] (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피페리딘-3-일)-메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0839] NMR: CDCl_3 : 1.94-2.01 (1H, m); 2.20-2.28 (1H, m); 2.36 (3H, s); 2.85 (3H, s); 3.20-3.38 (3H, m); 3.52-3.65 (2H, m); 3.72-3.95 (6H, m); 4.02-4.07 (4H, m); 7.33 (1H, s); 7.49 (1H, t, $J=8.21$); 7.60 (1H, d, $J=8.22$); 8.24 (1H, d, $J=7.20$); 9.01 (1H, s); 10.12 (1H, s).
- [0840] MS: ESI+: MH^+ 528
- [0841] 74: 1-메탄술폰닐-피페리딘-4-온(150mg)을 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-아민(250mg)으로 표준 조건 하에서 환원성 아미드화반응시키고, 연이어 수성 워크-업 및 실리카상에서 정제하여 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-메틸-아민(279mg)을 수득하였다.
- [0842] (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0843] NMR: (DMSO): 13.16 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$); 7.65 (d, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$); 7.46 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.95 (s, 2H); 3.82 (m, 4H); 3.61 (m, 2H); 2.84 (s, 3H); 2.72 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 1.87 (m, 2H); 1.58 (m, 2H)
- [0844] MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 542.3$
- [0845] 72: 0°C에서 1,4-디옥산(100ml)과 물(50ml)중 피페라진-2-카르복실산 디하이드로클로라이드(10g)의 현탁액에, 17M NaOH 용액을 조금씩, 연이어 디-3차-부틸디카르보네이트(11.8g)를 첨가하였다. 결과된 혼합물을 실온으로 가온시키고 5시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민(13.7mL)과 메탄술폰닐 클로라이드(3.8mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 2M HCl로 희석시키며 EtOAc로 추출하였다. 혼합 추출물을 건조(MgSO_4), 여과 및 농축시켜 4-메탄술폰닐-피페라진-1,3-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르(8.46g)를 수득하였다.
- [0846] DMF(50mL)중 4-메탄술폰닐-피페라진-1,3-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르(8.4g, 미정제)의 용액에, K_2CO_3 (7.5g)와 요오도메탄(8.5mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수성 워크-업에 이어 실리카 상에서 정제하여 4-메탄술폰닐-피페라진-1,3-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 3-메틸 에스테르(3.267g)를 수득하였다. 무수 THF(20mL)중 4-메탄술폰닐-피페라진-1,3-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 3-메틸 에스테르(3.2g)의 용액을 캐놀라를 통해 N_2 대기 하에 0°C에서 THF(30mL)중 리튬 알루미늄 하이드리드(0.75g)의 혼합물에 첨가하였다. 결과된 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 수성 염화 암모늄(5mL)으로 조심스럽게 급랭시킨 후, 셀라이트 상에 여과시켰다. 수성 워크-업에 이어 실리카 상에서 정제하여 3-하이드록시메틸-4-메탄술폰닐-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.13g)를 수득하였다.
- [0847] 3-하이드록시메틸-4-메탄술폰닐-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르로부터 문헌 [J. Med. Chem. 2005, 48(2), pp 4009-4024]의 절차에 따라 3-포르밀-4-메탄술폰닐-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 제조하였다.
- [0848] 3-포르밀-4-메탄술폰닐-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(160mg)를 디메틸아민 하이드로클로라이드(67mg)로 상기 일반 절차 C에 따라 환원성 아미드화반응시키고, 연이어 수성 워크-업 및 실리카 상에서 정제하여 3-디메틸아미노메틸-4-메탄술폰닐-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(160mg)를 수득하였다. 이를 2M HCl로 처리하여 목적하는 (1-메탄술폰닐-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민 디하이드로클로라이드(140mg)를 수득하였다.
- [0849] 무수 MeCN(6mL)중 6-브로모메틸-2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(140mg)과 (1-메탄술폰닐-피페라진-2-일메틸)-디메틸-아민 디하이드로클로라이드(140mg)의 혼합물에, K_2CO_3 (190mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을

80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 수성 워크-업에 이어 실리카 상에서 정제하여 [4-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-1-메탄술폰닐-피페라진-2-일메틸]-디메틸-아민(115mg)을 수득하였다.

[0850] [4-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-1-메탄술폰닐-피페라진-2-일메틸]-디메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0851] 400MHz; CDC13 2.30 (7H, m); 2.37 (2H, m); 2.53 (1H, m); 2.83-3.07 (6H, m); 3.27 (1H, m); 3.68 (1H, d, J=12.6Hz); 3.84 (2H, m); 3.94 (4H, t, J=4.7Hz); 4.10 (4H, t, J=4.7Hz); 7.40 (1H, s); 7.52 (1H, t, J=7.7Hz); 7.60 (1H, d, J=8.3Hz); 8.28 (1H, d, J=7.4Hz); 9.02 (1H, s); 10.15 (1H, br s).

[0852] MS: (ESI+) M+H (571)

[0853] 70: 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 3-아미노-4-메틸벤젠붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-메틸-5-[6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-페닐아민을 수득하였다. 클로로포름(10ml)과 아세트산(ml)중 2-메틸-5-[6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-페닐아민(154mg)의 용액에, 이소아밀 니트라이트(55 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석시키고, 포화 중탄산 나트륨 용액과 염수의 50/50 혼합물로 세척, 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0854] NMR: 400 MHz 1H NMR DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 3.99 (m, 4H); 3.82 (m, 4H + CH₂); 2.35 (m, 8H), 2.16 (s, 3H)

[0855] MS: (ESI+): 450.2

[0856] 62: 무수 테트라하이드로푸란(50ml)중 4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.0g)의 용액에, 탄소 테트라브로마이드(6.2g)와 트리페닐포스핀(4.88g)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 이 여과액을 에틸 아세테이트 중에 녹이고, 이를 물과 이후 염수로 세척, 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하여 브로모메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.287g)를 수득하였다.

[0857] 무수 디메틸포름아미드중 피라졸(68mg)의 용액에 수소화 나트륨(44mg)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 25분 동안 교반하였다. 무수 디메틸포름아미드중 4-브로모메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(280mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤 하에 70℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1ml)로 급랭시키고, 진공 하에서 용매를 제거하였다. 미정제 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배, 건조(MgSO₄)시키고 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하여 4-피라졸-1-일메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(148mg)를 수득하였다.

[0858] 무수 디클로로메탄(5ml)중 4-피라졸-1-일메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(215mg)의 용액에, 에테르(4.1ml)중 2M 염화 수소를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하여 4-피라졸-1-일메틸-피페리딘 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.

[0859] 1,2-디클로로에탄(5ml)중 4-피라졸-1-일메틸-피페리딘 하이드로클로라이드 염의 용액에, 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(230mg)와 빙초산(50 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세트옥시보로하이드리드(224mg)와 트리에틸아민(113 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 중탄산 나트륨 용액과 염수의 50/50 혼합물로 세척, 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-(4-피라졸-1-일메틸-피페리딘-1-일메틸)-티에노[3,2-d]피리미딘(154mg)을 수득하였다.

[0860] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-(4-피라졸-1-일메틸-피페리딘-1-일메틸)-티에노[3,2-d]피리미딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

- [0861] NMR: 400 MHz ¹H NMR DMSO중: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J=6.7 Hz); 7.67 (d, 1H, J=6.2 Hz); 7.64 (s, 1H); 7.44 (m, 3H); 6.20 (t, 1H); 4.01 (m, 4H + CH₂); 3.83 (m, 4H + CH₂); 2.91 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 1.25 (m, 2H)
- [0862] MS: (ESI+): 512.2
- [0863] 61: 무수 테트라하이드로푸란(50ml)중 4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.0g)의 용액에, 탄소 테트라브로마이드(6.2g)와 트리페닐포스핀(4.88g)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 이 여과액을 에틸 아세테이트 중에 녹이고, 이를 물과 이후 염수로 세척, 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하여 브로모메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.287g)를 수득하였다.
- [0864] 무수 디메틸포름아미드(5ml)중 2-피롤리돈(86mg)의 용액에 수소화 나트륨(45mg)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 하에 50℃에서 35분 동안 교반하였다. 무수 디메틸포름아미드(5ml)중 4-브로모메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(86mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하고 미정제 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시키며, 혼합 유기 추출물을 염수로 세척, 건조(MgSO₄)시키고 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하여 4-(2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(99mg)를 수득하였다.
- [0865] 디클로로메탄중 4-(2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르의 용액에, 에테르(1.78ml)중 2M 염화 수소를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하여 1-피페리딘-4-일메틸-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.
- [0866] 무수 1,2-디클로로에탄중 1-피페리딘-4-일메틸-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 염의 용액에, 트리에틸아민(47 μL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보알데히드(99mg)와 빙초산을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세트옥시보로하이드라이드(96mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 중탄산 나트륨 용액과 염수의 50/50 혼합물로 세척, 건조(MgSO₄)시키며 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피를 이용해 정제하여 2-[1-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-피페리딘-4-일메틸]-사이클로펜탄온(73mg)을 수득하였다.
- [0867] 2-[1-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-피페리딘-4-일메틸]-사이클로펜탄온을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.
- [0868] NMR: ¹H NMR 400 MHz, d6 DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 7.4 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.46 (t, 1H, J = 8.3 Hz); 4.01 (m, 4H); 3.83 (m, 4H + CH₂); 3.06 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 2.20 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 2.06 (t, 1H, J = 11.2 Hz); 1.90 (m, 2H); 1.56 (m, 3H); 1.19 (m, 2H) MS: (ESI+): 532.3
- [0869] 82: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 2-메톡시-5-피리미딘-붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0870] NMR: (CDCl₃): 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.87-3.89 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.95-3.97 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.09 (s, 3H, CH₃), 7.14 (s, H, ArH), 9.45 (s, 2H, 2 x ArH).
- [0871] MS: (ESI+): MH⁺ = 506.16
- [0872] 83: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페리딘-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 2-디메틸아미노-피리미딘-5-붕소산과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.
- [0873] NMR: (CDCl₃): 2.63-2.66 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.79 (s, 3H, CH₃), 3.25-3.28 (m, 10H, 2 x CH₂ + 2 x CH₃),

3.79 (s, 2H, CH₂), 3.84-3.87 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.101 (s, H, ArH), 9.28 (s, 2H, 2 x ArH).

[0874] MS: (ESI+): MH⁺ = 519.27

[0875] 실시예 5: **추가적인 본 발명의 화합물**

[0876] 본 발명의 다음 화합물들을 제조하였다. 화합물 번호는 상기 표 1B에서 사용된 것과 일치한다.

[0877] 140: 1mL의 1M KOAc와 2mL의 아세토니트릴중 190mg의 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘에, 109.8mg(1.02 당량)의 7-아자인돌-5-붕소산 피나콜 에스테르와 50.8mg(0.1 당량)의 Pd(PPh₃)₄를 상기 일반 절차 A에 따라 첨가하여 RP-HPLC 정제 후 170.7mg의 목적 생성물 (75% 수율)을 수득하였다. MS (Q1) 514.2 (M)+.

[0878] 152: 2mL의 수중 1M 탄산 나트륨과 2mL의 아세토니트릴중 200mg의 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘에, 270mg(1.5 당량)의 3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘과 54mg(0.05 당량)의 Pd(PPh₃)₄를 상기 일반 절차 A에 따라 첨가하였다. 이 불용성 중간생성물을 여과해내고, 물로 세척, 진공 하에서 농축시키고 20mL의 THF 중에 용해시키며 연이어 2.8mL(6.0 당량)의 THF중 1.0M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하였다. 반응물을 환류 응축기를 부착시킨 상태에서 80℃로 밤새 가열한 후, LCMS에 의해 반응 종결을 확인하였다. 이 반응물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출, 진공 하에서 농축시켜 RP-HPLC 정제 후 55.2mg의 목적 생성물(21% 수율)을 수득하였다. MS (Q1) 529.2 (M)+

[0879] 132: 1mL의 1M KOAc와 1.5mL의 아세토니트릴중 96mg(0.23mM)의 2-클로로-6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘에, 73.2mg(1.3 당량)의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 26.6mg(0.1 mM)의 Pd(PPh₃)₄를 상기 일반 절차 A에 따라 첨가하여 RP-HPLC 정제 후 23.4mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 492.4 (M)+.

[0880] 131: 590mg의 미정제 2-클로로-7-메틸-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염을 430mg의 L-락트산으로 상기 절차 B에 따라 처리하였다. 60mg의 이 미정제 중간생성물을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 절차 A에 따라 반응시켜 역상 HPLC 정제 후 32.5mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 522.3 (M)+.

[0881] 134: 200mg의 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 상기 절차 C에 따라 (S)-4-N-트리틸-2-메틸-피페라진과 함께 사용하였다. 이 미정제 물질을 10mL의 메탄올 중에 용해시킨 후, 이를 NaOH로 염기성화시키고 EtOAc 중으로 추출하기에 앞서 수시간 동안 0.5mL의 진한 HCl과 반응시켰다. 증발 후, 200mg의 2-클로로-6-(((S)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘을 포함하는 미정제 반응 혼합물을 상기 절차 B에 따라 락트산과 반응시켰다. 120mg의 (S)-1-((S)-4-((2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 절차 A에 따라 반응시켜 역상 HPLC 정제 후 47.5mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 522.3 (M)+.

[0882] 148: 250mg의 3차-부틸 4-((2-클로로-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘과 상기 절차 A에 따라 반응시켰다. 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 D에 적용시켰다.

[0883] 미정제 7-메틸-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘의 HCl 염을 L-락트산과 상기 절차 B에 따라 반응시켜 역상 HPLC 정제 후 86.7mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 522.2 (M)+.

[0884] 150: 100mg의 3차-부틸 4-((2-클로로-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 퀴놀린-3-일-3-보론산 에스테르와 상기 절차 A에 따라 반응시켰다. 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 D에 적용시켰다.

[0885] 미정제 3-(7-메틸-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)퀴놀린의 HCl 염을 L-락트산과 상기 절차 B에 따라 반응시켜 역상 HPLC 정제 후 21.6mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 533.2 (M)+.

- [0886] 149: 250mg의 3차-부틸 4-((2-클로로-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘과 상기 절차 A에 따라 반응시켰다. 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 D에 적용시켰다.
- [0887] 미정제 4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티에노[2,3-d]피리미딘의 HCl 염을 L-락트산과 상기 절차 B에 따라 반응시켜 역상 HPLC 정제 후 58.5mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 508.2 (M)+.
- [0888] 151: 100mg의 3차-부틸 4-((2-클로로-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 퀴놀린-3-일-3-보론산 에스테르와 상기 절차 A에 따라 반응시켰다. 이 미정제 중간생성물을 상기 절차 D에 적용시켰다.
- [0889] 미정제 3-(4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)퀴놀린의 HCl 염을 L-락트산과 상기 절차 B에 따라 반응시켜 역상 HPLC 정제 후 68mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 519.2 (M)+.
- [0890] 153: 100mg의 3차-부틸 4-((2-클로로-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 3-((2(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘과 상기 절차 A에 따라 반응시켰다. 이후 미정제 중간생성물 3차-부틸 4-((2-(1-((2(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 THF중 2 당량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 함께 밤새 환류시켜 SEM 보호기를 제거하였다. 이후 이 미정제 물질을 물과 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축 건조시킨 후, 상기 절차 D에 적용시켰다.
- [0891] 미정제 2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-모르폴리노-6-((피페라진-1-일)메틸)티에노[2,3-d]피리미딘의 HCl 염을 L-락트산과 상기 절차 B에 따라 반응시켜 역상 HPLC 정제 후 14.1mg의 목적 생성물을 수득하였다. MS (Q1) 523.2 (M)+.
- [0892] 142: 1M Na₂CO₃ 수용액(3 당량)과 동량의 아세트니트릴(3 당량)중 2-클로로-6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘(1 당량), 아자인돌 붕소산 에스테르(1.7 당량)와 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(0.1 당량)를 밀폐된 마이크로웨이브 반응기 내에서 10분 동안 130℃로 가열하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 혼합물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 12mg의 5-(4-모르폴리노푸로[2,3-d]피리미딘-2-일)피리미딘-2-아민을 수득하였다. MS (Q1) 498 (M)+.
- [0893] 141: 1M KOAc 수용액(3 당량)과 동량의 아세트니트릴(3 당량)중 2-클로로-6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[2,3-d]피리미딘(1 당량), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(1.7 당량) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(0.1 당량)를 밀폐된 마이크로웨이브 반응기 내에서 10분 동안 140℃로 가열하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 혼합물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 16mg의 2-(1H-인다졸-4-일)-6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[2,3-d]피리미딘을 수득하였다. MS (Q1) 498 (M)+.
- [0894] 128: 1M Na₂CO₃ 수용액(3 당량)과 동량의 아세트니트릴(3 당량)중 2-클로로-6-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노푸로[3,2-d]피리미딘(1 당량), 인돌 붕소산 에스테르(1.7 당량)와 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(0.1 당량)를 밀폐된 마이크로웨이브 반응기 내에서 10분 동안 140℃로 가열하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 혼합물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 12 mg의 5-(4-모르폴리노푸로[2,3-d]피리미딘-2-일)피리미딘-2-아민을 수득하였다. MS (Q1) 497 (M)+.
- [0895] 133: 적절한 중간생성물로부터 상기 일반 절차 A에 따라 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용하여 제조하였다. 역상 HPLC 정제 후 이 화합물(49mg)을 수득하였다. MS (Q1) 514 (M)+
- [0896] 130: 1,2-디클로로에탄(2mL)중 2-클로로-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(100mg, 0.35mmol)에, AcOH(20 μ L, 0.35mmol)와 4-아미노-1-BOC-피페리딘(210mg, 1.05mmol)을 첨가하였다. 결과 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, Na(OAc)₃BH(90mg, 0.42mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 급랭시키고 DCM으로, 연이어 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 진공하에서 농축시켰다. 이 미정제 생성물을 MeOH(5mL)와 AcOH(80 μ L) 중에 용해시킨 후, 포름알데히드(37%,

31 μ L)와 NaCNBH_3 (26mg, 0.42mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 교반되도록 한 후, 추가 포름알데히드 (37%, 56 μ L)를 첨가하여 반응이 종결되도록 하였다.

[0897] 실온에서 1시간 후, 반응이 종결되면 이를 포화 수성 K_2CO_3 로 급랭시키고 EtOAc로 희석하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 혼합 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조, 여과 및 진공하에서 농축시켰다. 이 미정제 생성물을 CH_2Cl_2 (10mL), MeOH(10mL) 및 Et_2O (5 mL) 중에 용해시키고 디옥산(10mL)중 4M HCl을 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후, 이를 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (20mL) 중에 용해시키고, Et_3N (5mL)을 첨가하였다. 과량의 물을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조, 여과 및 진공하에서 농축시켰다. 이 미정제 물질을 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 스즈키 커플링시켜 화합물 130(6mg)을 제조하였다. MS (Q1) 464 (M)+

[0898] 실시예 6: **본 발명의 부가적 화합물**

[0899] 본 발명의 다음 부가적 화합물들을 제조하였다. 화합물 번호는 상기 표 1B에서 사용된 것과 일치한다.

[0900] 129: 무수 DCM(1.2mL)중 N-BOC-피페라진(1.3g)의 용액에, 트리에틸아민(1.2mL)과 사이클로프로판술폰일 클로라이드(1.04g)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시킨 후, 물로 세척, 건조(MgSO_4) 및 진공 하에서 환원시켰다. 이 잔류물을 메탄올(10mL) 중에 용해시키고 디옥산 중 4M HCl(20mL)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 진공 하에서 용매를 환원시켜 1-사이클로프로판술폰일-피페라진 하이드로클로라이드를 수득하였다.

[0901] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 1-사이클로프로판술폰일-피페라진 하이드로클로라이드로 상기 일반 절차 C(환원성 아미드화반응)를 이용하여 처리하여 2-클로로-6-(4-사이클로프로판술폰일-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다.

[0902] 2-클로로-6-(4-사이클로프로판술폰일-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0903] (400Mhz, CDCl_3): 1.00-1.02 (2H, m, CH_2), 1.19-1.23 (2H, m, CH_2), 2.29 (1H, m, CH), 2.69 (4H, m, CH_2), 3.40 (4H, m, CH_2), 3.91-3.94 (6H, m, CH_2), 4.08-4.11 (4H, m, CH_2), 7.41 (1H, s, ar), 7.49-7.53 (1H, m, ar), 7.60 (1H, d (J8.30), ar), 8.29 (1H, d J(7.05), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)

[0904] (M+H)+ 540.34

[0905] 137: 2-클로로-6-(4-메탄술폰일-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1.3.2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(시판용)과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0906] NMR: CDCl_3 : 2.58-2.62 (4 H, m, CH_2), 2.74 (1 H, s, Me), 3.22-3.25 (4 H, m, CH_2), 3.82 (2 H, s, CH_2), 3.82-3.86 (4 H, m, CH_2), 4.00-4.02 (4 H, m, CH_2), 7.28 (1 H, s, Ar), 7.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1 H, s, Ar), 8.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1 H, d, J 7.5, Ar) 및 10.01 (1 H, s, NH).

[0907] MS: (ESI+): MH+ 514.17

[0908] 143: (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드(중간생성물 10)와 40% 메틸아민을 수증에서 상기 일반 절차 C(환원성 아미드화반응)에 따라 처리하여 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-아민을 제조하였다.

[0909] (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-메틸-아민과 1-이소프로필-4-피페리돈을 상기 일반 절차 C(환원성 아미드화반응)에 따라 처리하여 (2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-메틸-아민을 제조하였다.

[0910] 아세트니트릴(3mL)중 (2-클로로-4-모르폴린-4-일티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-메틸-아민(63mg,

0.149mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(44mg, 0.179mmol), 1M Na₂CO₃(0.5ml, 0.5mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(11mg, 0.015mmol)의 현탁액을 마이크로오븐 내 140℃에서 25분 동안 가열하였다. 이 반응물을 2N HCl(수성)로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하며, 수층을 분리하고 K₂CO₃(포화 수용액)로 염기성화시켜 불순 침전물을 수득하였다. 이를 용출제로서 디클로로메탄중 5% 메탄올을 사용하여 알루미나 상에서 정제하였다(11 mg, 15%).

[0911] NMR (CDC13, 400 MHz), 0.96 (6H, d, J = 6.4), 1.54-1.60 (2H, m), 1.77-1.80 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.84 (4H, t, J = 4.4), 3.87 (2H, s), 4.02 (4H, t, J = 4.8), 7.19 (1H, s), 7.43 (1H, t, J = 7.6), 7.50 (1H, d, J = 8.4), 8.20 (1H, dd, J = 7.2, 0.8), 8.95 (1H, d, J = 0.8), 10.2 (1H, br s).

[0912] MS: (ESI+): MH⁺ = 506.

[0913] 145: 상기 중간생성물 F(1.00g)를 3차-부틸-1-피페라진 카르복실레이트(0.85g)와 상기 일반 절차 Z에 따라 반응시켰다. 수성 워크-업 및 실리카 상에서 정제하여 4-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.61g)를 수득하였다.

[0914] 4-(2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.61g)를 실온에서 밤새 과량의 디에틸 에테르중 염화 수소로 처리하였다. 휘발물질을 제거하고 수성 염화 수소 나트륨으로 염기성화시켜 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-피페라진-1-일메틸-티에노[2,3-d]피리미딘(0.90g)을 수득하였다.

[0915] 무수 DCM(5ml)과 트리에틸아민(111 μL)중 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-피페라진-1-일메틸-티에노[2,3-d]피리미딘(187mg)에 0℃에서 사이클로프로판술폰일 클로라이드(65 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 4시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 수성 워크-업 및 실리카 상에서 정제하여 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-[4-(사이클로프로판-2-술폰일)-피페라진-1-일메틸]-티에노[2,3-d]피리미딘(159mg)을 수득하였다. 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-[4-(사이클로프로판-2-술폰일)-피페라진-1-일메틸]-티에노[2,3-d]피리미딘을 7-아자인돌-5-붕소산 피나콜 에스테르와 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0916] NMR (CDC13): 1.00-1.05 (2H, m), 1.18-1.22 (2H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.65-2.69 (4H, m), 3.37-3.41 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.92-3.96 (4H, m), 4.00-4.04 (4H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.37-7.39 (1H, m), 9.02 (1H, d), 9.37 (1H, br), 9.46 (1H, d)

[0917] MS (ESI+): MH⁺ 540.21 (15%)

[0918] 146: 무수 DCM(4ml)과 트리에틸아민(90 μL)중 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-피페라진-1-일메틸-티에노[2,3-d]피리미딘(150mg)에 0℃에서 2-티오펜술폰일 클로라이드(101 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 4시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 수성 워크-업 및 실리카 상에서 정제하여 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-[4-(티오펜-2-술폰일)-피페라진-1-일메틸]-티에노[2,3-d]피리미딘(208mg)을 수득하였다. 2-클로로-4-모르폴린-4-일-6-[4-(티오펜-2-술폰일)-피페라진-1-일메틸]-티에노[2,3-d]피리미딘을 7-아자인돌-5-붕소산 피나콜 에스테르와 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 실리카 상에서 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0919] NMR (CDC13): 2.67-2.70 (4H, m), 3.15-3.18 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.91-3.95 (4H, m), 3.99-4.03 (4H, m), 6.61-6.63 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.18-7.20 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.91 (1H, br), 8.99 (1H, d), 9.44 (1H, d)

[0920] MS (ESI+): MH⁺ 582 (10%)

[0921] 138: 4-[6-(4-메탄술폰일-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민(150mg, 전술함)을 무수 THF(4ml) 중에서 CDI(195mg)와 함께 40℃로 5시간 동안 가열한 후, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과시키며, 물로 세척 및 건조시켰다. 이 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(43mg)을 수득하였다.

[0922] NMR (DMSO): 2.49-2.52 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.15-3.18 (4H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-3.97 (4H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2), 7.39 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.2), 10.65 (1H, br), 10.80 (1H, br)

[0923] MS (ESI+): MH⁺ 530.36

- [0924] 139: 2M 염산 수용액(4mL)중 (3-아세트아미도-2-니트로페닐)붕소산(300mg)의 용액을 80℃에서 20분 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 진공 하에서 용매를 환원시켜 갈색 고체를 수득하고, 이를 1,4-디옥산(5mL) 중에 재용해시켰다. 피나콜(316mg)을 첨가하고, 이 혼합물을 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 진공 하에서 용매를 환원시켜 베이지색 고체를 수득하고, 이를 아세트산(5mL) 중에 용해시켰다. 탄산 팔라듐(100mg)을 첨가하고, 이 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 수소 대기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 그 여과액을 진공 하에서 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-아미노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 수득하였다.
- [0925] 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 2-아미노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민을 수득하고, 이를 환류 하에 4시간 동안 포름산 중에서 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 수소 탄산 나트륨 포화 수용액(20mL) 중에 쏟아 붓고 이를 디클로로메탄(3 x 20mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수 수용액(2 x 20mL)로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0926] NMR: CDCl₃: 2.62-2.65 (4 H, m, CH₂), 2.74 (3 H, s, Me), 3.24-3.27 (4 H, m, CH₂), 3.84 (2 H, s, CH₂), 3.85-3.87 (4 H, m, CH₂), 4.01-4.05 (4 H, m, CH₂), 7.30-7.32 (2 H, m, Ar), 7.86 (1 H, d, J 7.9, Ar), 8.10 (1 H, s, Ar) 및 8.32 (1 H, d, J 7.9, Ar).
- [0927] MS: (ESI+): MH⁺ 514.22
- [0928] 144: 포름산(7mL)중 2,3-디아미노-5-브로모피리딘(1.34 g)의 용액을 환류 하에서 3시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 진공 하에서 용매를 환원시켜 미백색 고체를 수득하고, 이를 메탄올-물로부터 재결정화하여 담적황색 고체의 형태로 6-브로모-3H-이미다조[4,5-b]피리딘을 수득하였다.
- [0929] 0℃에서 THF(20mL)중 6-브로모-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(1.0g)의 용액에 수소화 나트륨(187mg)을 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(0.94mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(20mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 20mL) 중으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-브로모-3-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘을 수득하였다.
- [0930] 1,4-디옥산(10mL)중 6-브로모-3-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(350mg)의 용액에, 비스(트리부틸주석)(1.08mL), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(62mg) 및 염화 리튬(136mg)을 첨가하고, 이 반응물을 환류 하에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과시켰다. 그 여과액을 물(2 x 30 mL)과 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일의 형태로 6-트리부틸스탄나닐-3-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘을 수득하였다.
- [0931] DMF(6mL)중 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(450mg)의 용액에 나트륨 티오메톡시드(183mg)를 첨가하고, 이 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수에 쏟아 붓고, 결과 침전물을 여과 및 대기 건조시켜 백색 고체의 형태로 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-메틸술폰닐-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다.
- [0932] 1,2-디메톡시에탄(10mL)중 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-메틸술폰닐-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘(90mg)의 용액에 6-트리부틸스탄나닐-3-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(219mg)과 구리(I) 브로마이드-디메틸술폰드(84mg)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(12mg)을 첨가하고, 이 반응물을 환류 하에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석시키고, 물(2 x 30mL)과 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 형태로 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-[3-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다.
- [0933] THF(10mL)중 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-[3-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-3H-이

미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-티에노[3,2-d]피리미딘(70mg)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.16mL의 THF중 1M 용액)를 첨가하고, 이 반응물을 환류 하에서 1시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 물(2 x 30mL)과 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0934] NMR: CDCl₃: 2.61-2.64 (4 H, m, CH₂), 2.76 (3 H, s, Me), 3.22-3.25 (4 H, m, CH₂), 3.80 (2 H, s, CH₂), 3.81-3.84 (4 H, m, CH₂), 4.02-4.05 (4 H, m, CH₂), 7.31 (1 H, s, Ar), 8.21 (1 H, s, Ar), 9.09 (1 H, s, Ar) 및 9.50 (1 H, s, Ar).

[0935] MS: (ESI+): MH⁺ 515.19

[0936] 147: DMF(6mL)중 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘(450mg)의 용액에 나트륨 티오메톡시드(183mg)를 첨가하고, 이 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수에 쏟아 붓고, 결과 침전물을 여과 및 대기 건조시켜 백색 고체의 형태로 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-메틸술폰닐-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 수득하였다.

[0937] 1,2-디메톡시에탄(10mL)중 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-메틸술폰닐-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘(90mg)의 용액에 6-트리부틸스탄나닐-3-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(219mg)과 구리(I) 브로마이드-디메틸술폰(84mg)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(12mg)을 첨가하고, 이 반응물을 환류 하에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석시키고, 물(2 x 30mL)과 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 형태로 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-[3-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-티에노[2,3-d]피리미딘을 수득하였다.

[0938] THF(10mL)중 6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-2-[3-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-티에노[2,3-d]피리미딘(70mg)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.16mL의 THF중 1M 용액)를 첨가하고, 이 반응물을 환류 하에서 1시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 물(2 x 30mL)과 염수 수용액(2 x 20mL)으로 세척, 건조(MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0939] NMR: CDCl₃: 2.58-2.61 (4 H, m, CH₂), 2.72 (3 H, s, Me), 3.21-3.23 (4 H, m, CH₂), 3.76 (2 H, s, CH₂), 3.80-3.82 (4 H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4 H, m, CH₂), 7.10 (1 H, s, Ar), 8.15 (1 H, s, Ar), 9.09 (1 H, s, Ar) 및 9.49 (1 H, s, Ar).

[0940] MS: (ESI+): MH⁺ 515.14

[0941] 135: 상기 중간생성물 G(500mg)를 2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(613mg)과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 수성 워크-업 및 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-2-니트로-페닐아민(633mg)을 수득하였다.

[0942] 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-2-니트로-페닐아민(200mg)을 수소 풍선 하에 MeOH와 DCM(1:1, 10mL)의 혼합물 중에서 탄상 팔라듐(10%, 70mg)과 함께 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 휘발물질을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민(99mg)을 수득하였다.

[0943] 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민(95mg)을 포름산(1mL) 중에서 1시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 탄산 수소 나트륨으로 염기성화시키고, DCM 중으로 추출하였다. 플래쉬 크로마토그래피 및 고온 DCM/헥산으로부터 재결정하여 표제 화합물(32mg)을 수득하였다.

[0944] NMR (CDCl₃): 2.67-2.71 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.89-3.93 (4H, m),

4.08-4.12 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, br), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=8.6), 8.80 (1H, br)

[0945] MS (ESI+): MH⁺ 514.20 (100%)

[0946] 136: 2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(1.00g)을 수소 풍선 하에 MeOH와 DCM(1:1, 10ml)의 혼합물 중에서 탄상 팔라듐(10%, 150mg)과 함께 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 휘발물질을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤젠-1,2-디아민(890mg)을 수득하였다.

[0947] 상기 중간생성물 G(750mg)를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 벤젠-1,2-디아민(815mg)과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민(535mg)을 수득하였다.

[0948] 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민(102mg)을 아세트산(1mL) 중에서 1시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 탄산 수소 나트륨으로 염기성화시키고 DCM 중으로 추출하였다. 플래쉬 크로마토그래피 및 디에틸 에테르 분쇄하여 표제 화합물(47mg)을 수득하였다.

[0949] NMR (CDCl₃/MeOD): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, J=1.5), 8.30 (1H, br)

[0950] MS (ESI+): MH⁺ 528.33

[0951] 154: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 2-아미노피리미딘-5-붕소산 피나콜 에스테르와 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-피리미딘-2-일아민을 수득하였다.

[0952] 클로로아세트알데히드(2mL)중 5-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]-피리미딘-2-일아민(70mg)의 용액에, 탄산 수소 나트륨(300mg)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(10mL)으로 희석시킨 후, 염수 수용액(2 x 10mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄), 진공 하에서 환원 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0953] NMR: CDCl₃: 2.60-2.63 (4 H, m), 2.54 (3 H, s), 3.21-3.24 (4 H, m), 3.76 (2 H, s), 3.83-3.85 (4 H, m), 3.91-3.94 (4 H, m), 7.53 (1 H, s, Ar), 7.78 (1 H, s, Ar), 9.36 (1 H, d, J 2.2, Ar) 및 9.50 (1 H, d, J 2.2, Ar).

[0954] MS: (ESI+): MH⁺ 515.19

[0955] 155: 1-BOC-호모피페리딘(0.8ml)에 메탄술폰닐 클로라이드(0.34ml)와 트리에틸아민(0.68ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 혼합물 유기 추출물을 염수로 세척한 후, 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 1.23g의 미정제 4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0956] 미정제 4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.23g)를 무수메탄올(10ml) 중에서 교반하였다. 에테르(22ml)중 2M 염화 수소를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 침전물이 형성된지 5분 후, 무수 메탄올(5ml)을 첨가하여 이를 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하여 1.06g의 1-메탄술폰닐-[1,4]디아제판 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.

[0957] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-메탄술폰닐-[1,4]디아제판 하이드로클로라이드 염을 상기 일반 절차 C(환원성 아미드화반응)를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 수득하였다.

[0958] 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[2,3-d]피리미딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0959] (400MHz CDCl₃): 3.38-3.44 (4H, m, CH₂), 3.86-3.92 (10H, m, CH₂), 7.10 (1H, s, ar), 7.42-7.46 (1H, m,

ar), 7.53 (1H, d(J=8.33), ar), 8.25 (1H, d(J=6.65), ar), 8.96 (1H, s, ar), 10.00 (1H, b, NH)

[0960] MH+ = 528.24

[0961] 156: 1-BOC-호모피페리딘(0.8ml)에 메탄술폰닐 클로라이드(0.34ml)와 트리에틸아민(0.68ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 혼합 유기 추출물을 염수로 세척한 후, 건조(MgSO₄)시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 1.23g의 미정제 4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0962] 미정제 4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.23g)를 무수 메탄올(10ml) 중에서 교반하였다. 에테르(22ml)중 2M 염화 수소를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 침전물이 형성된 지 5분 후, 무수 메탄올(5ml)을 첨가하여 이를 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용매를 제거하여 1.06g의 1-메탄술폰닐-[1,4]디아제판 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.

[0963] 2-클로로-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르브알데히드와 1-메탄술폰닐-[1,4]디아제판 하이드로클로라이드 염을 상기 일반 절차 C를 이용하여 반응시켜 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 수득하였다. 이 화합물을 상기 절차 A에 적용시켜 목적하는 최종 화합물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 이용해 정제하였다.

[0964] NMR:(400MHz, CDCl₃): 1.26 (3H, s, CH₃), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.86-2.88 (4H, m, CH₂), 3.49-3.52 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 4.03 (2H, s, CH₂), 4.08-4.11 (4H, m, CH₂), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J(7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

[0965] (M+H)+ 528.23

[0966] 157: 2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(1.00g)을 수소 풍선 하에 MeOH와 DCM(1:1, 10ml)의 혼합물 중에서 탄상 팔라듐(10%, 150mg)과 함께 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 휘발물질을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤젠-1,2-디아민(890mg)을 수득하였다.

[0967] 상기 중간생성물 G(750mg)를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤젠-1,2-디아민(815mg)과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민(535mg)을 수득하였다.

[0968] 4-[6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]-벤젠-1,2-디아민(102mg)을 아세트산(1mL) 중에서 1시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 탄산 수소 나트륨으로 염기성화시키고, DCM 중으로 추출하였다. 플래쉬 크로마토그래피 및 디에틸 에테르 분쇄하여 표제 화합물(47mg)을 수득하였다.

[0969] NMR (CDCl₃/MeOD): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, J=1.5), 8.30 (1H, br)

[0970] MS (ESI+): MH+ 528.33

[0971] 158: 2-클로로-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1.3.2]디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(시판용)과 상기 일반 절차 A에 따라 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0972] NMR: CDCl₃: 2.58-2.62 (4 H, m, CH₂), 2.74 (1 H, s, Me), 3.22-3.25 (4 H, m, CH₂), 3.82 (2 H, s, CH₂), 3.82-3.86 (4 H, m, CH₂), 4.00-4.02 (4 H, m, CH₂), 7.28 (1 H, s, Ar), 7.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1 H, s, Ar), 8.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1 H, d, J 7.5, Ar) 및 10.01 (1 H, s, NH).

[0973] 159: 1mL의 포름산중 4-(6-((4-메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)벤젠-1,2-디아민(87.5mg, 0.20mmol)의 용액을 수시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고 진공 하에서 농축시켜 진한색의 고체를 수득하였다. 이 잔류물을 100mM의 DMF 중으로 녹이고 분취용 RP-HPLC에 의해 정제하여 36.5mg의 목적 생성물을 36.5%의 수율로 수득하였다. MS (Q1) 514.0 (M)+

[0974] 160: 1mL의 아세트산중 4-(6-((4-메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)벤젠-1,2-디아민(87.5mg, 0.20mmol)의 용액을 수시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고 진공 하에서

농축시켜 진한색의 고체를 수득하였다. 이 잔류물을 100mM의 DMF 중으로 녹이고 분취용 RP-HPLC에 의해 정제하여 31.5mg의 목적 생성물을 30%의 수율로 수득하였다. MS (Q1) 528.5 (M)+

[0975] 161: 12-클로로-6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘과 3,5-디아미노페닐 붕소산을 상기 일반 절차 A의 스즈키 커플링에 사용하여 4-(6-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-4-모르폴리노티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)벤젠-1,2-디아민을 78%의 수율로 수득하였다. MS (Q1) 514.2 (M)+

[0976] 실시예 7: **생체 시험**

[0977] 상기 실시예에서 기술한 바와 같이 제조한 본 발명의 화합물들을 다음과 같은 일련의 생체 분석에 사용하였다:

[0978] (i) PI3K 생화학적 스크리닝

[0979] 정제된 재조합 효소와 ATP를 1 μM의 농도로 사용하여 방사측정 분석법으로 PI3K의 화합물 억제를 측정하였다. 모든 화합물들을 100% DMSO 중에 계열 희석하였다. 실온에서 1시간 동안 키나제 반응물을 항온처리하고, PBS를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 연속해서 S자형 용량-반응 곡선 적합법(가변성 기울기)을 이용해 IC₅₀ 수치를 결정하였다. 시험한 모든 화합물의 PI3K에 대한 IC₅₀은 50 μM 또는 그 미만을 나타냈다.

[0980] (ii) 세포성 증식 억제

[0981] 세포를 96 웰 플레이트 내에 최적의 밀도로 파종하고, 이를 시험 화합물의 존재 하에서 4일 동안 항온처리하였다. 연속해서 Alamar Blue™를 분석 배지에 첨가하고, 세포를 544nm의 여기파장, 590nm의 방출파장에서 판독하기에 앞서 6시간 동안 항온처리하였다. S자형 용량-반응 곡선 적합법을 이용해 EC₅₀ 수치를 산출하였다. 시험한 모든 화합물은 사용한 세포주의 범주 내에서 50 μM 또는 그 미만의 EC₅₀을 나타냈다.

[0982] (iii) Caco-2 투과성

[0983] Caco-2 세포를 밀리포어 멀티스크린 플레이트상에 1 x 10⁵ 세포수/cm²로 파종하고, 이를 20일 동안 배양하였다. 연속해서 화합물 투과성 평가를 실시하였다. 화합물들을 세포 단층의 상단 표면(A)에 도포하고, 기저측부(B)로의 화합물 투과성을 측정하였다. 능동적 이송을 조사하기 위해 역 방향(B-A)으로 이를 수행하였다. 화합물별 투과성 계수값 P_{app}, 막을 통과하는 화합물의 투과 속도 정도를 산출하였다. 인체 흡수율이 확립된 대조용 화합물과의 비교를 토대로 화합물들을 저 흡수능(P_{app} <= 1.0 x 10⁶ cm/s) 또는 고 흡수능(P_{app} >= 1.0 x 10⁶ cm/s)으로 분류하였다.

[0984] 화합물의 능동적 유출 수행 능력에 대한 평가를 위해, 상단(A)에 대한 기저측부(B)의 이송 비율을 B 대비 A와 비교 측정하였다. B-A/A-B, /=1.0의 수치는 능동적 세포성 유출이 일어남을 나타냈다. Caco-2 투과성 스크린을 통해 시험한 모든 세포는 P_{app}값 >= 1.0 x 10⁶ cm/s를 나타냈다. 1종의 화합물을 양방향 분석을 통해 평가한 결과, PI540은 1.0 미만의 B-A/A-B 비대칭 지수를 가지며, 이는 해당 화합물이 능동적인 세포성 유출을 수행하지 않음을 나타낸다.

[0985] (iv) 간세포 청소능

[0986] 저온보존된 인체 간세포의 현탁액을 사용하였다. 0.5 x 10⁶ 생 세포수/mL의 세포 밀도에서 1mM 또는 3 μM의 화합물 농도로 항온처리를 실시하였다. 항온처리액중 최종 DMSO 농도는 0.25% 이었다. 비-효소성 분해를 나타내는 대조군으로서 세포의 부재 하에서 항온처리를 또한 실시하였다. 이중 샘플(50 μL)을 항온처리 혼합물로부터 0분, 5분, 10분, 20분, 40분 및 60분(대조군 샘플은 60분에서만)에 제거하고 반응 종결을 위해 이를 메탄올-함유 내부 표준물질(100 μL)에 첨가하였다. 대조군 화합물로서 톨부타미드(tolbutamide), 7-하이드록시코우마린(7-hydroxycoumarin) 및 테스토스테론을 사용하였다. 샘플을 원심분리하고 시점별로 상층액을 LC-MSMS에 의한 분석용으로 모았다. 시간에 대한 ln 피크 면적 비율(모 화합물 피크 면적/내부 표준물질 피크 면적)의 플롯으로부터, 고유 청소율(CL_{int})을 다음 수학적식에서와 같이 산출하였다:

[0987] [수학적식]

[0988]
$$CL_{int}(\mu L/\text{분}/\text{백만 세포수}) = V \times k$$

[0989] 상기 수학적식에서, k는 시간에 대해 플로팅한 ln 농도의 기울기로부터 수득한 제거 속도 상수이고; V는 항온처리

액 용적으로부터 유래된 용적량으로 $\mu\text{L } 10^6$ 세포수⁻¹로 표시된다.

[0990] 화합물들을 저 청소능($\text{CL} \leq 4.6 \mu\text{L}/\text{분}/10^6$ 세포수), 중 청소능($\text{CL} \geq 4.6$; $\leq 25.2 \mu\text{L}/\text{분}/10^6$ 세포수) 및 고 청소능($\text{CL} \geq 25.2 \mu\text{L}/\text{분}/10^6$ 세포수)로 분류하였다. 본 발명의 시험 화합물 대부분은 낮은 간세포 청소능을 가지는 것으로 측정되었다.

[0991] (v) 시토크롬 P450 억제성

[0992] 본 발명의 화합물들을 $100 \mu\text{M}$ 의 최정상 농도 사용하여, 10 농도에서 이중으로 5종의 CYP450 표적(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)에 대해 스크리닝하였다. 대조용으로 표준 저해제(furafylline, sulfaphenazole, tranlylcypromine, quinidine, ketoconazole)를 사용하였다. 형광 방식으로 BMG 랩테크놀로지스 폴라스타(BMG LabTechnologies PolarStar)를 사용하여 플레이트 판독을 실시하였다. 본 분석으로 평가한 결과 시험 화합물 대부분은 모든 CYP450 동종형에 대해 미약한 활성도($\text{IC}_{50} \geq 5 \mu\text{M}$)를 나타냈다.

[0993] (vi) 시토크롬 P450 유도성

[0994] 한 명의 제공자로부터 신선하게 분리해낸 인체 간세포를, 세 가지 농도의 시험 화합물을 첨가하기에 앞서 48시간 동안 배양하고, 이를 72시간 동안 항온처리하였다. CYP3A4와 CYP1A2에 대한 탐침 기질을 항온처리 끝내기 전 30분 및 1시간 동안 첨가하였다. 72시간에, 세포와 배지를 제거하고, 각 탐침 기질의 물질대사 정도를 LC-MS/MS에 의해 정량하였다. 한 가지 농도로 3중 항온처리한 개별 P450의 유도자를 사용하여 실험을 제어하였다. 본 발명의 화합물들은 상기 분석 평가 결과 시토크롬 450 효소의 유도에 미미한 효과만을 나타냈다.

[0995] (vii) 플라즈마 단백질 결합성

[0996] 시험 화합물 용액($5 \mu\text{M}$, 0.5% 최종 DMSO 농도)을 완충액 및 10% 플라즈마(완충액중 v/v) 중에서 제조하였다. 각 웰이 반-투과성 셀룰로즈 막에 의해 둘로 분할되도록 96 웰 HT 투석용 플레이트를 조립하였다. 완충 용액을 막의 한쪽에 첨가하고, 다른 쪽에는 플라즈마 용액을 첨가한 후; 37°C 에서 2시간에 걸쳐 3중으로 항온처리를 실시하였다. 세포를 꺼낸 후, 각 화합물 배치에 대한 용액을 두 그룹(플라즈마-부재 및 플라즈마-함유)으로 합한 다음, 플라즈마-부재 용액(6 지점)과 플라즈마-함유 용액(7 지점)에 대해 두 세트의 보정용 표준물질들을 사용하여 LC-MSMS에 의해 분석하였다. 화합물별 미결합 분획 수치를 산출한 결과; 고도로 단백질 결합한 화합물($\geq 90\%$ 결합)은 $\text{Fu} \leq 0.1$ 을 나타냈다. 본 발명의 화합물들은 상기 분석 평가 결과 $\text{Fu} \geq 0.1$ 을 나타냈다.

[0997] (viii) hERG 채널 차단성

[0998] 확립된 유동법을 이용하여 hERG 칼륨 채널을 안정적으로 발현하는 HEK-294 세포로부터의 루비듐 유출을 조정하는 능력에 대해 본 발명의 화합물을 평가하였다. RbCl 함유 배지 중에서 세포를 준비하고, 이를 96-웰 플레이트 내로 도말하여 단층이 형성되도록 밤새 성장시켰다. 배지를 흡인하고, 각 웰을 실온에서 $3 \times 100 \mu\text{L}$ 의 전-항온처리용 완충액(저 $[\text{K}^+]$ 함유)로 세척함으로써 유출 실험을 개시하였다. 최종 흡인 후, $50 \mu\text{L}$ 의 작업용 원액($2\times$) 화합물을 각 웰에 첨가하고, 이를 실온에서 10분 동안 항온처리하였다. 이후 $50 \mu\text{L}$ 의 자극용 완충액(고 $[\text{K}^+]$ 함유)을 각 웰에 첨가하여 최종 시험 화합물 농도를 얻었다. 이후 세포 플레이트를 실온에서 추가 10분 동안 항온처리하였다. 각 웰로부터 취한 $80 \mu\text{L}$ 의 상층액을 이후 96-웰 플레이트의 등가의 웰로 이전시키고 원자 방출 분광법을 통해 분석하였다. 화합물들을 $100 \mu\text{M}$ 의 최정상 농도로부터 10pt 이중 IC_{50} 곡선, $n=2$ 로서 스크리닝하였다.

[0999] 실시예 8 p110 동종형 선택성 섬광 근접 결합 분석

[1000] 정제된 인체 PI3K 동종형 알파, 베타, 델타 및 감마 제제의 지질 키나제 활성을 억제하는 상기 표 1a 및 표 1b의 대표 화합물의 능력을 방사측정 섬광 근접 분석(SPA, GE Healthcare, Amersham Biosciences)에 의해 결정하였다. 모두 4종의 동종형(알파)에 대해 50%에서의 농도 의존성 억제율($\text{IC}_{50} \mu\text{Mol}$)을 측정하고, 알파 대비 베타, 델타 및 감마에 대한 폴드 효능을 하기 표 2에서의 선별된 화합물에 대해 산출하였다. 각 화합물은 p110 알파 $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{Mol}$ 을 나타냈다.

표 2

[1001]

화합물	알파/베타	알파/델타	알파/감마
2	>10	<10	>10
4	>10	<10	>10
7	>10	<10	>10
16	>10	<10	>10
23	>10	<10	>10
24	>10	<10	>10
27	>10	<10	>10
28	>10	<10	>10
29	>10	<10	>10
34	>10	<10	>10
54	<10	<10	>10
57	>10	<10	>10
58	>10	<10	>10
59	>10	<10	>10
60	>10	<10	>10
62	>10	<10	>10
65	<10	<10	>10
66	<10	<10	>10
89	>10	>10	>10
90	>10	<10	>10
94	>10	<10	>10
95	>10	>10	>10
133	>10	<10	>10
139	<10	<10	<10
140	>10	>10	>10
141	<10	<10	>10
142	>10	<10	>10
144	<10	<10	>10
147	>10	>10	>10
157	>10	<10	>10

[1002]

실시예 9: 정제 조성물

[1003]

각각이 0.15g의 중량을 가지며 25mg의 본 발명 화합물을 함유하는 정제를 다음과 제조하였다:

[1004]

10,000정의 정제에 대한 조성

[1005]

활성 화합물 250g

[1006]

락토즈 800g

[1007]

옥수수 전분 415g

[1008]

탈크 분말 30g

[1009]

마그네슘 스테아레이트 5g

[1010]

활성 화합물, 락토즈 및 절반의 옥수수 전분을 혼합한다. 이 혼합물을 이후 0.5 mm 메쉬 크기의 체로 강제 통과시킨다. 옥수수 전분(10g)을 온수(90ml) 중에 현탁시킨다. 결과된 페이스트를 사용하여 분말을 과립으로 만든다. 이 과립을 건조시키고, 1.4 mm 메쉬 크기의 체 위에서 작은 단편으로 절단한다. 잔량의 전분, 탈크 및 마그네슘을 첨가하고, 조심스레 혼합하여 정제로 가공한다.

[1011]

실시예 10: 주사용 제형

[1012]

제형 A

[1013]	활성 화합물	200mg
[1014]	염산 용액 0.1M 또는	
[1015]	수산화 나트륨 용액 0.1M	pH 4.0 내지 7.0이 되게 적당량
[1016]	멸균수	10ml이 되게 적당량
[1017]	본 발명의 화합물을 대부분의 물(35℃-40℃) 중에 용해시키고, 염산 또는 수산화 나트륨으로 pH를 4.0 내지 7.0으로 적당히 조정한다. 이후 물을 사용하여 배치를 일정량으로 만들고, 멸균용 마이크로포어 필터를 통해 멸균 10ml 갈색 유리 바이알(유형 1) 내로 여과시키고 멸균 뚜껑과 마개로 밀봉시켰다.	
[1018]	<u>제형 B</u>	
[1019]	활성 화합물	125mg
[1020]	멸균, 무-피로겐, pH 7 포스페이트 완충액	25ml가 되게 적당량
[1021]	활성 화합물	200mg
[1022]	벤질 알코올	0.10g
[1023]	글리코푸를 75	1.45g
[1024]	주사용 수	3.00ml이 되게 적당량
[1025]	활성 화합물을 글리코푸를 중에 용해시킨다. 벤질 알코올을 첨가, 용해시킨 후, 물을 3ml까지 첨가하였다. 이 혼합물을 멸균 마이크로포어 필터를 통해 여과시킨 후, 3ml 유리 바이알(유형 1)에 밀봉시킨다.	
[1026]	<u>실시예 11: 시럽 제형</u>	
[1027]	활성 화합물	250mg
[1028]	소르비톨 용액	1.50g
[1029]	글리세롤	2.00g
[1030]	나트륨 벤조에이트	0.005g
[1031]	향미제	0.0125ml
[1032]	정제수	5.00ml이 되게 적당량
[1033]	본 발명의 화합물을 글리세롤과 대부분의 정제수의 혼합물 중에 용해시킨다. 나트륨 벤조에이트의 수용액을 이 후 상기 용액에 첨가하고, 연이어 소르비톨 용액을 그리고 최종적으로 향미제를 첨가한다. 정제수를 사용하여 용적량을 조정하고 잘 혼합한다.	