



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0113700
(43) 공개일자 2022년08월16일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7019352</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년12월07일
심사청구일자 2022년07월13일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년06월08일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/063612</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/118929
국제공개일자 2021년06월17일</p> <p>(30) 우선권주장
62/947,049 2019년12월12일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
피티씨 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포
레이트 코트 100</p> <p>(72) 발명자
장, 난정
미국, 08540 뉴저지, 프린스턴, 픽커링 씨클 4
아놀드, 마이클, 에이.
미국 08822 뉴저지, 프리밍턴, 뷰캐넌 웨이 26
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 아이퍼스</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 가족성 자율신경실조증 치료를 위한 화합물

(57) 요약

본 개시는 세포 내 pre-mRNA 스플라이싱을 향상시키는 데 유용한 화합물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 개시의 또 다른 양태는 치환된 티에노[3,2-d]피리미딘 화합물, 형태, 이의 약학적 조성물 및 가족성 자율신경실조증을 치료하고 개선하기 위한 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

(72) 발명자

다카, 아말

미국, 08889 뉴저지, 화이트하우스 스테이션, 글림 로드 3

카프, 그레이, 미첼

(미국) 08550 뉴저지, 프린스턴, 카트라이트 드라이브 37

루영, 톰, 투안

미국, 95014 캘리포니아, 쿠퍼티노, 에이퍼티. 5202, 프룬리지 에이브이이 19608

모릴, 크리스

미국, 뉴저지 08812, 그린 브룩, 그린웨이 레인 1

나라심한, 자나

미국, 07076 뉴저지, 스카치 플레인스, 뉴욕 애비뉴 2257

나리쉬킨, 니콜라이, 에이.

미국, 08816 뉴저지, 이스트 브런스윅, 윈드송 서클 101

터포프, 앤서니

미국, 08844 뉴저지, 힐스버러, 미도루브룩 드라이브 94

왕, 지아취

미국, 07093 뉴저지, 웨스트 뉴욕, 미들랜드 코트 305

장, 샤오옌

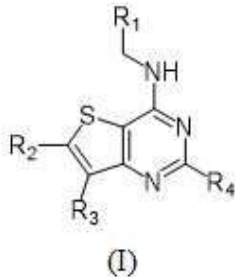
미국, 08502 뉴저지, 벨 미드, 리빙스턴 드라이브 7

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



또는 이의 형태에 관한 것으로, 여기서

R₁은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_{1a}는 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 듀테로-C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R₂는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

여기서 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환되고, 그리고

여기서 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 및 헤테로시클릴의 각 경우는 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함하고;

R_{2a}는 시아노, 할로, 하이드록시, 옥소, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 듀테로-C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, 카르복실, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, 할로-C₁₋₆알킬-아미노, 듀테로-C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, C₃₋₁₀시클로알킬-아미노, 아릴-아미노, 헤테로시클릴-아미노, 헤테로아릴-아미노, C₁₋₆알킬-티오, C₁₋₆알킬-술포닐, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a'} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R_{2a'}는 시아노, 할로, 하이드록시, 옥소, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 듀테로-C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R₃는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환되며;

R_{3a}는 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고

R₄는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카바모일, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 및

헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 상기 화합물의 형태는 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 이의 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R_1 은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R_1 은 푸라닐, 티오펜일, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-이미다졸릴, 이속사졸린, 1,2-티아졸릴, 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 1,3-옥사졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 벤조푸라닐, 및 퀴놀리닐로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R_1 은 푸라닐, 티오펜일, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-이미다졸릴, 1,2-티아졸릴, 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 1,3-옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R_{1a} 는 할로 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R_2 는 수소, C_{1-6} 알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 및 헤테로시클릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 C_{1-6} 알킬 및 헤테로시클릴의 각 경우는 (*R*) 또는 (*S*) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R_2 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되는 C_{1-6} 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

R_2 는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 상기 (*R*) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

R₂는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 상기 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

2-클로로-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2R)-2-아미노-3-메틸부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2R,3S)-2-아미노-3-메틸헨틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2R)-2-아미노-3,3-디메틸부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-에틸-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-시클로프로필-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카복사마이드;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴;
 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올;
 2-클로로-7-메틸-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(5-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(3-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피라진-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(5-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-벤질-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-브로모-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,2-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 7-브로모-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 7-브로모-2-클로로-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(2-플루오로페닐)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(1S)-1-아미노에틸]-7-브로모-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(1S)-1-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(1R)-1-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노-4-플루오로부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 (4S)-4-[(2-클로로-4-[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸]-1,3-옥사지난-2-원;
 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(피리미딘-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메틸-4-[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올;
 2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-(피롤리딘-3-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(2-플루오로피리딘-3-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(1S)-1-아미노에틸]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,2-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 3-(2-클로로-4-[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 (2S)-3-(2-클로로-4-[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸프로판-1-올;
 6-(3-아미노프로필)-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-옥사졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

(2R)-3-(2-클로로-4-[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸프로판-1-올;

6-[(2R)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(1H-이미다졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2R)-2-아미노-3-메톡시프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-에틸-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

2-클로로-6-[(2S)-2-(시클로부틸아미노)프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-[(2S)-2-(메틸아미노)프로필]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

7-브로모-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-4-[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴;

2-클로로-4-[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-7-카보니트릴;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-2,7-디카보니트릴;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-페닐-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-(4-클로로페닐)-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(4-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(5-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

6-[(1R)-1-아미노에틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

2-클로로-N-[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

2-클로로-N-[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

(3S)-3-아미노-4-(2-클로로-4-[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)부탄-1-올;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(5-플루오로피리미딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민, 및

(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메톡시-4-[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올;

로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 형태,

여기서 상기 화합물의 형태는 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 이의 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은

- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(티오펜-3-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1H-피라졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-3-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1H-피롤-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,2-옥사졸-3-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,2-옥사졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,2-티아졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1H-피라졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-옥사졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-옥사졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-티아졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(1H-이미다졸-5-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1H-테트라졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1H-피롤-3-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(S)-(1-(1-아미노에틸)시클로프로필)]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(S)-(1-(아미노(시클로프로필)메틸)시클로프로필)]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 6-[(2R)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-7-브로모-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민; 및
 6-[(2R)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
 으로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 상기 화합물의 형태는 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 이의 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 형태.

청구항 12

- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

- 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2R)-2-아미노-3-메틸부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2R,3S)-2-아미노-3-메틸펜틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2R)-2-아미노-3,3-디메틸부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-에틸-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-시클로프로필-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;
- (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카복사마이드 트리플루오로아세테이트;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(5-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(3-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;
- 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디

하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피라진-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(5-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-벤질-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-브로모-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,2-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(2-플루오로페닐)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(1S)-1-아미노에틸]-7-브로모-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

6-[(1S)-1-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

6-[(1R)-1-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노-4-플루오로부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피리미딘-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메틸-4-[(티오펜-2-일)메틸]아미노}티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올 디하이드로클로라이드;

2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-(피롤리딘-3-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(2-플루오로피리딘-3-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(1S)-1-아미노에틸]-N[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(1,2-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(3,5-디플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-(3-아미노프로필)-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-옥사졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2R)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(1H-이미다졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2R)-2-아미노-3-메톡시프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-에틸-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

2-클로로-6-[(2S)-2-(시클로부틸아미노)프로필]-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-[(2S)-2-(메틸아미노)프로필]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-4-[(티오펜-2-일)메틸]아미노}티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴 포메이트;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[(티오펜-2-일)메틸]아미노}티에노[3,2-d]피리미딘-2,7-디카보니트릴 하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-페닐-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-(4-클로로페닐)-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(4-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(5-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

6-[(1R)-1-아미노에틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드;

(3S)-3-아미노-4-(2-클로로-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)부탄-1-올 디하이드로클로라이드;

6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(5-플루오로피리미딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트; 및

(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메톡시-4-[(티오펜-2-일)메틸]아미노}티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올 디하이드로클로라이드;로 구성된 군 또는 이의 형태로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 형태,

여기서 상기 화합물의 형태는 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 이의 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 형태.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 염은

6-[(S)-(1-(1-아미노에틸)시클로프로필)]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-[(S)-(1-(아미노(시클로프로필)메틸)시클로프로필)]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트;

6-[(2R)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-7-브로모-2-클로로-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드; 및

6-[(2R)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-2-클로로-7-메틸-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 상기 화합물 염의 형태는 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 이의 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 형태.

청구항 14

유효량의 제 1 항의 화합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 가족성 자율신경실조증 치료 방법.

청구항 15

유효량의 제 10 항 또는 제 12 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 가족성 자율신경실조증 치료 방법.

청구항 16

유효량의 제 11 항 또는 제 13 항 중 어느 한 항의 화합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 가족성 자율신경실조증 치료 방법.

청구항 17

약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합물의 형태로 제 1 항의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 18

약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합물의 형태로 제 10 항 또는 제 12 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 19

약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합물의 형태로 제 11 항 또는 제 13 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 20

약제로 사용하기 위한 제 1 항에서 청구된 바와 같은 화합물.

청구항 21

약제로 사용하기 위한 제 10 항 또는 제 12 항 중 어느 한 항에서 청구된 바와 같은 화합물.

청구항 22

약제로 사용하기 위한 제 11 항 또는 제 13 항 중 어느 한 항에서 청구된 바와 같은 화합물.

청구항 23

가족성 자율신경실조증을 치료하는데 사용하기 위한 제 1 항에 청구된 바와 같은 화합물.

청구항 24

가족성 자율신경실조증을 치료하는데 사용하기 위한 제 10 항 또는 제 12 항 중 어느 한 항에서 청구된 바와 같은 화합물.

청구항 25

가족성 자율신경실조증을 치료하는데 사용하기 위한 제 11 항 또는 제 13 항 중 어느 한 항에서 청구된 바와 같은 화합물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은 2019년 12월 12일에 출원된 미국 가출원 제 62/947,049호에 대한 우선권을 주장한다.
- [0002] 청구된 발명의 출원일 또는 그 이전에 유효한 공동 연구 협약의 한 명 이상의 당사자에 의해 또는 이들을 대신하여 개시된 주제가 개발되었고 청구된 발명이 만들어졌다. 청구된 발명은 공동 연구 협약의 범주 내에서 수행된 활동의 결과로 만들어졌다. 공동 연구 협약의 당사자는 피티씨 테라퓨틱스, 인크.(PTC Therapeutics, Inc.) 및 매사추세츠 종합병원으로 영업 중인, 종합병원 법인(The General Hospital Corporation, d/b/a Massachusetts General Hospital)이다.
- [0003] 본 개시의 일 양태는 세포내 전구체 전령 RNA(pre-mRNA) 스플라이싱(splicing)을 향상시키는데 유용한 화합물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 개시의 또 다른 양태는 치환된 티에노[3,2-b]피리미딘 화합물, 형태 및 이의 약제학적 조성물과 가족성 자율신경실조증의 치료 및 개선을 위한 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

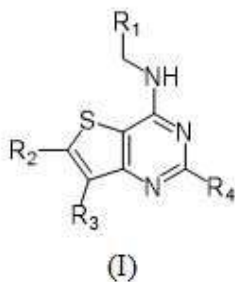
- [0004] 가족성 자율신경실조증(FD: Familial Dysautonomia)은 광범위 감각 및 가변 자율신경계 장애를 특징으로 하는 중추 및 말초 신경계의 선천성 감각자율신경병(HSAN)이다. FD는 신경발달에 영향을 미치고 진행성 신경 퇴행과 관련이 있다. 다수의 계가 영향을 받아 삶의 질이 현저히 저하되고 조기 사망에 이르게 한다. FD는 IKBKAP 유전자 (ELP1 이라고도 함)의 돌연변이로 인해 발생하며 현재까지 설명된 모든 경우에는 조직-특이적 엑손 결손의 고유한 패턴을 초래하는 인트론 20의 위치 6에서 T에서 C로의 돌연변이를 갖는 적어도 하나의 대립유전자가 있다.
- [0005] Pre-mRNA 스플라이싱 기전을 치료학적으로 대상화하는데 유용한 키네티ن 유도체 및 FD 치료는 국제특허출원 제 W02016/115434호에 기술되어 있으며, 그 개시 내용은 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0006] 본 원에 언급된 다른 모든 문헌은 본 원에서 완전하게 설명된 것처럼 본 원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

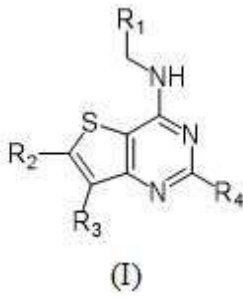
- [0007] 본 개시의 일 양태는 화학식 (I)의 화합물:



- [0008] (I)
- [0009] 또는 이의 형태를 포함하는 화합물을 포함하며, 여기서 R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 본 원에서 정의된다.
- [0010] 본 개시의 일 양태는 FD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 이를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 형태 또는 이의 조성물의 사용 방법을 포함하며, 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 형태 또는 이의 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0011] 본 개시의 일 양태는 FD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 이를 위한 화학식 (I) 또는 이의 형태의 용도를 포함하며, 이는 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0012] 본 개시의 일 양태는 FD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 이를 위한 약물의 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함하고, 이는 유효량의 약물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 개시의 일 양태는 화학식 (I)의 화합물:



[0014]

[0015] 또는 이의 형태를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 여기서

[0016] R₁은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0017] R_{1a}는 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 듀테로-C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알콕시이고;

[0018] R₂는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0019] 여기서 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환되고, 그리고

[0020] 여기서 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 및 헤테로시클릴의 각 경우는 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함하고;

[0021] R_{2a}는 시아노, 할로, 하이드록시, 옥소, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 듀테로-C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, 카르복실, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, 할로-C₁₋₆알킬-아미노, 듀테로-C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, C₃₋₁₀시클로알킬-아미노, 아릴-아미노, 헤테로시클릴-아미노, 헤테로아릴-아미노, C₁₋₆알킬-티오, C₁₋₆알킬-술포닐, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고,

[0022] 여기서 C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a}' 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0023] R_{2a}'는 시아노, 할로, 하이드록시, 옥소, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 듀테로-C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알콕시이고;

[0024] R₃는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고,

[0025] 여기서 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0026] R_{3a}는 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알콕시이고; 그리고

[0027] R₄는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카바모일, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릴이고,

[0028] 여기서 화합물의 형태는 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 이의 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0029] 일 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R₁은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

- [0030] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.
- [0031] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 아릴이다.
- [0032] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 1개의 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 아릴이다.
- [0033] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 및 나프틸로부터 선택된 아릴이다.
- [0034] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 페닐이고, 여기서 페닐은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0035] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 페닐이고, 여기서 페닐은 1개의 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0036] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0037] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0038] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 1H-1,2,3-트리아졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라지딘, 피리다지딘, 벤조퓨라, 및 퀴놀리딘로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0039] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 1H-1,2,3-트리아졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라지딘, 피리다지딘, 벤조퓨라, 및 퀴놀리딘로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0040] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 1H-1,2,3-트리아졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라지딘, 피리다지딘, 벤조퓨라, 및 퀴놀리딘로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1개의 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0041] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 1H-1,2,3-트리아졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라지딘, 피리다지딘, 벤조퓨라, 및 퀴놀리딘로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0042] 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 및 피라지딘로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.

- [0043] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 및 피라지닐로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0044] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 및 피라지닐로부터 선택된 헤테로아릴이고, 헤테로아릴의 각 경우는 1개의 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0045] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨라닐, 티오펜, 1H-피롤, 1H-피라졸, 1H-이미다졸, 2H-1,2,3-트리아졸, 1H-테트라졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,2-티아졸, 1,3-티아졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 및 피라지닐로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0046] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1H-피롤-2-일, 1H-피롤-3-일, 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1H-이미다졸-5-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1H-테트라졸-1-일, 1H-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-3-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,2,3-티아디아졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 벤조퓨란-2-일, 벤조퓨란-5-일, 및 퀴놀린-4-일로부터 선택된 헤테로아릴이고 여기서, 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 선택된다.
- [0047] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1H-피롤-2-일, 1H-피롤-3-일, 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1H-이미다졸-5-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1H-테트라졸-1-일, 1H-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-3-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,2,3-티아디아졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 벤조퓨란-2-일, 벤조퓨란-5-일, 및 퀴놀린-4-일로부터 선택된 헤테로아릴이고 여기서, 헤테로아릴의 각 경우는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0048] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1H-피롤-2-일, 1H-피롤-3-일, 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1H-이미다졸-5-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1H-테트라졸-1-일, 1H-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-3-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,2,3-티아디아졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 벤조퓨란-2-일, 벤조퓨란-5-일, 및 퀴놀린-4-일로부터 선택된 헤테로아릴이고 여기서, 헤테로아릴의 각 경우는 1개의 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.

- [0049] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1*H*-피롤-2-일, 1*H*-피롤-3-일, 1*H*-피라졸-1-일, 1*H*-피라졸-3-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸-5-일, 1*H*-이미다졸-1-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 1*H*-이미다졸-5-일, 1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일, 1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일, 2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일, 2*H*-1,2,3-트리아졸-4-일, 1*H*-테트라졸-1-일, 1*H*-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-3-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,2,3-티아디아졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 벤조퓨란-2-일, 벤조퓨란-5-일, 및 퀴놀린-4-일로부터 선택된 헤테로아릴이고 여기서, 헤테로아릴의 각 경우는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0050] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1*H*-피롤-2-일, 1*H*-피롤-3-일, 1*H*-피라졸-3-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸-5-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 1*H*-이미다졸-5-일, 2*H*-1,2,3-트리아졸-4-일, 1*H*-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 및 피라진-2-일로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 독립적으로 치환된다.
- [0051] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1*H*-피롤-2-일, 1*H*-피롤-3-일, 1*H*-피라졸-3-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸-5-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 1*H*-이미다졸-5-일, 2*H*-1,2,3-트리아졸-4-일, 1*H*-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 및 피라진-2-일로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0052] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1*H*-피롤-2-일, 1*H*-피롤-3-일, 1*H*-피라졸-3-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸-5-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 1*H*-이미다졸-5-일, 2*H*-1,2,3-트리아졸-4-일, 1*H*-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 및 피라진-2-일로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 1개의 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0053] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_1 은 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1*H*-피롤-2-일, 1*H*-피롤-3-일, 1*H*-피라졸-3-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸-5-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 1*H*-이미다졸-5-일, 2*H*-1,2,3-트리아졸-4-일, 1*H*-테트라졸-5-일, 1,2-티아졸-4-일, 1,2-티아졸-5-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-3-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 및 피라진-2-일로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴의 각 경우는 2개의 독립적으로 선택된 R_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0054] 일 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{1a} 는 시아노, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, 뉴테로- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0055] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{1a} 는 할로 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0056] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{1a} 는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도로부터 선택된 할로이다.

- [0057] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{1a} 는 플루오로이다.
- [0058] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{1a} 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0059] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{1a} 는 메틸이다.
- [0060] 일 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환되고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 및 헤테로시클릴의 각 경우는 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함할 수 있다. 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 및 헤테로시클릴의 각 경우는 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0061] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 수소이다.
- [0062] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0063] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 is C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬은 (R) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.
- [0064] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 is C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.
- [0065] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함한다.
- [0066] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬은 (R) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.
- [0067] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬은 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.
- [0068] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함한다.
- [0069] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬은 (R) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.
- [0070] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 여기서, C_{1-6} 알킬은 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.

- [0071] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로시클이고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 (R) 또는 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 선택적으로 포함한다.
- [0072] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고, 그리고 여기서 헤테로시클릴 (R) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.
- [0073] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 (S) 구조를 갖는 키랄 탄소를 포함한다.
- [0074] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된, 아제티딘, 옥세타닐, 피라졸리딘, 테트라하이드로피라닐, 옥사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 2H-피라닐, 테트라하이드로피라닐, 모폴리닐, 1,3-옥사지나닐, 1,3-옥사지나-2-온-일, 및 아제파닐로부터 선택된 헤테로시클릴이다.
- [0075] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된, 아제티딘 및 피롤리딘로부터 선택된 헤테로시클릴이다.
- [0076] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기와 선택적으로 치환된, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 옥세탄-2-일, 옥세탄-3-일, 피라졸리딘-1-일, 피라졸리딘-2-일, 피라졸리딘-3-일, 피라졸리딘-4-일, 피라졸리딘-5-일, 테트라하이드로피란-1-일, 테트라하이드로피란-2-일, 옥사졸리딘-2-일, 옥사졸리딘-4-일, 옥사졸리딘-5-일, 티아졸리딘-2-일, 티아졸리딘-4-일, 티아졸리딘-5-일, 이소티아졸리딘-3-일, 이소티아졸리딘-4-일, 이소티아졸리딘-5-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 피페라진-3-일, 2H-피란-2-일, 2H-피란-3-일, 2H-피란-4-일, 2H-피란-5-일, 2H-피란-6-일, 테트라하이드로피란-2-일, 테트라하이드로피란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 모폴린-2-일, 모폴린-3-일, 모폴린-4-일, 1,3-옥사지나-2-일, 1,3-옥사지나-3-일, 1,3-옥사지나-4-일, 1,3-옥사지나-2-온-6-일, 아제판-1-일, 아제판-2-일, 아제판-3-일, 및 아제판-4-일로부터 선택된 헤테로시클릴이다.
- [0077] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_2 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된, 아제티딘-3-일 및 피롤리딘-3-일로부터 선택된 헤테로시클이다.
- [0078] 일 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a} 는 시아노, 할로, 하이드록시, 옥소, C_{1-6} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, 듀테로- C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, 카르복실, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, 할로- C_{1-6} 알킬-아미노, 듀테로- C_{1-6} 알킬-아미노, $(C_{1-6}$ 알킬)₂-아미노, C_{3-10} 시클로알킬-아미노, 아릴-아미노, 헤테로시클릴-아미노, 헤테로아릴-아미노, C_{1-6} 알킬-티오, C_{1-6} 알킬-술포닐, C_{3-10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서, C_{3-10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0079] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a} 는 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, C_{3-10} 시클로알킬-아미노, C_{3-10} 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이고, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0080] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a} 는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도로부터 선택된 할로이다.
- [0081] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a} 는 플루오로이다.
- [0082] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a} 는 하이드록시이다.
- [0083] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a} 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터

선택된 C₁₋₆알킬이다.

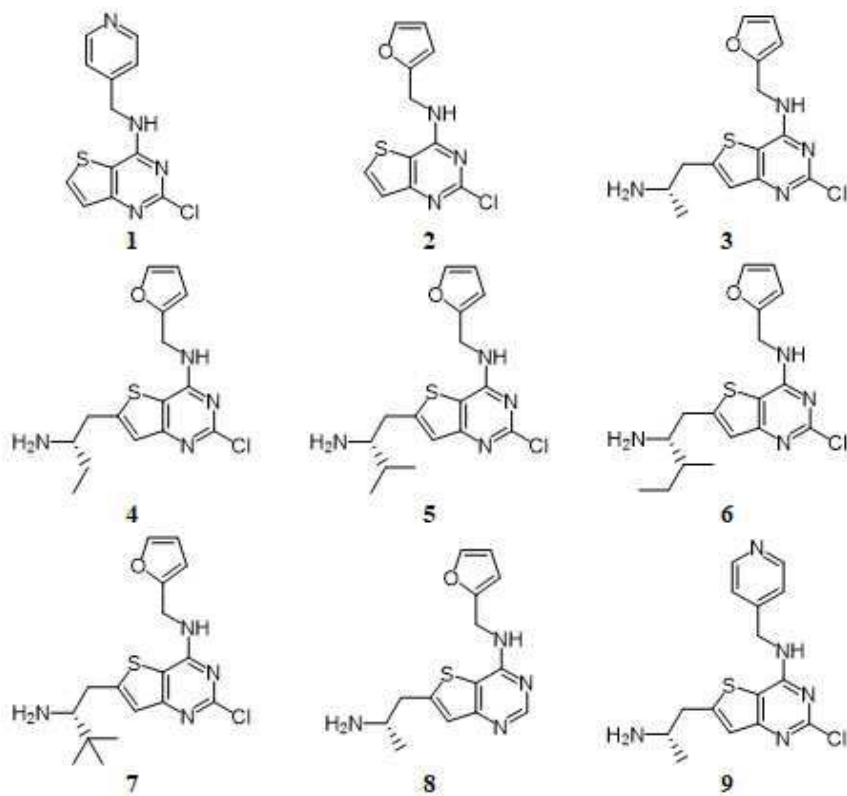
- [0084] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 메틸이다.
- [0085] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 및 tert-부톡시로부터 선택된 C₁₋₆알콕시이다.
- [0086] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 메톡시이다.
- [0087] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 아미노이다.
- [0088] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a} C₁₋₆알킬-아미노이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택된다.
- [0089] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 메틸-아미노이다.
- [0090] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 C₃₋₁₀시클로알킬-아미노이고, 여기서 C₃₋₁₀시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸로부터 선택되고, 여기서 C₃₋₁₀시클로알킬의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a'} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0091] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 시클로부틸-아미노이다.
- [0092] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 C₃₋₁₀시클로알킬이고, 여기서 C₃₋₁₀시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸로부터 선택되고, 여기서 C₃₋₁₀시클로알킬의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a'} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0093] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 시클로프로필이고, 여기서 C₃₋₁₀시클로알킬의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a'} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0094] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 아제티디닐, 옥세타닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로피라닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2H-피라닐, 테트라하이드로피라닐, 모폴리닐, 1,3-옥사지나닐, 1,3-옥사지난-2-온-일, 및 아제파닐로부터 선택된 헤테로시클릴로부터 선택된 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a'} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0095] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 1,3-옥사지난-2-온-일이다.
- [0096] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 옥세탄-2-일, 옥세탄-3-일, 피라졸리딘-1-일, 피라졸리딘-2-일, 피라졸리딘-3-일, 피라졸리딘-4-일, 피라졸리딘-5-일, 테트라하이드로피란-1-일, 테트라하이드로피란-2-일, 옥사졸리딘-2-일, 옥사졸리딘-4-일, 옥사졸리딘-5-일, 티아졸리딘-2-일, 티아졸리딘-4-일, 티아졸리딘-5-일, 이소티아졸리딘-3-일, 이소티아졸리딘-4-일, 이소티아졸리딘-5-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 피페라진-3-일, 2H-피란-2-일, 2H-피란-3-일, 2H-피란-4-일, 2H-피란-5-일, 2H-피란-6-일, 테트라하이드로피란-2-일, 테트라하이드로피란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 모폴린-2-일, 모폴린-3-일, 모폴린-4-일, 1,3-옥사지난-2-일, 1,3-옥사지난-3-일, 1,3-옥사지난-4-일, 1,3-옥사지난-2-온-6-일, 아제판-1-일, 아제판-2-일, 아제판-3-일, 및 아제판-4-일로부터 선택된 헤테로시클릴로부터 선택된 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a'} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0097] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{2a}는 1,3-옥사지난-2-온-6-일이다.
- [0098] 일 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R₃는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{2a'} 치환기로 선택적으로 치환된다.

는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된다.

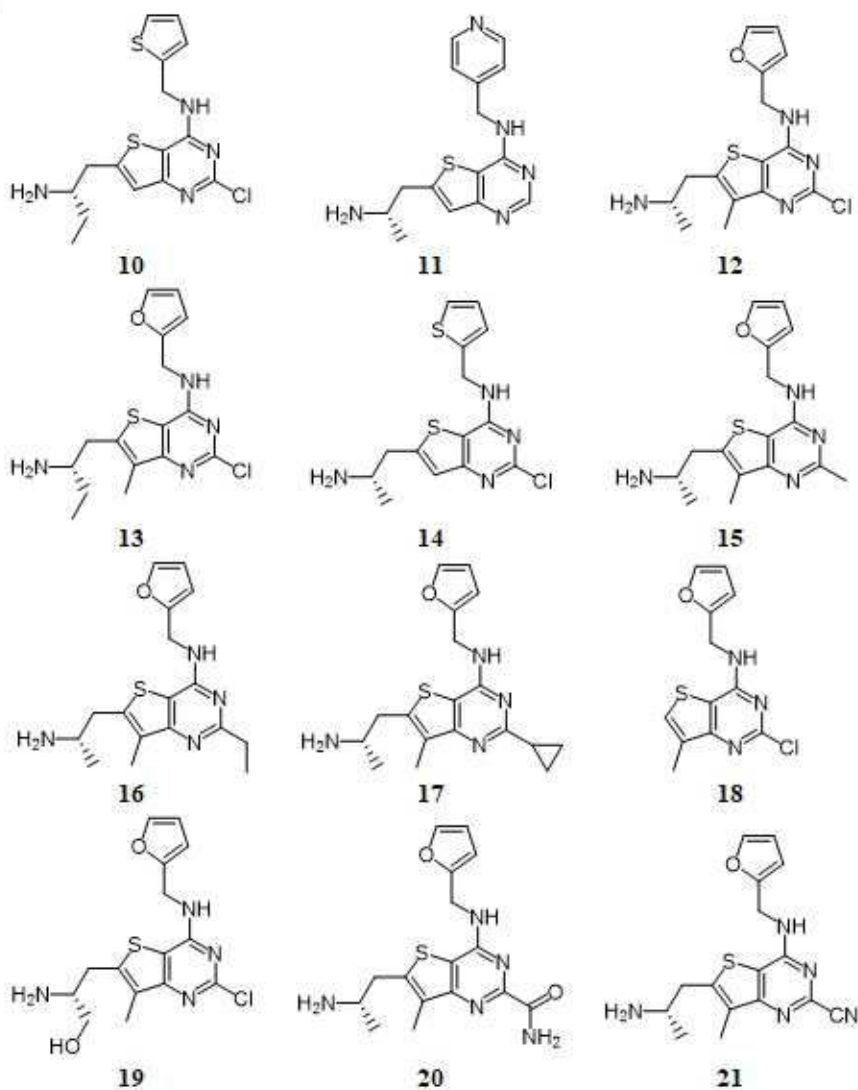
- [0099] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-10} 시클로알킬, 또는 아릴이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 또는 아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0100] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 수소이다.
- [0101] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 시아노이다.
- [0102] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도로부터 선택된 할로이다.
- [0103] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 브로모이다.
- [0104] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 하이드록시이다.
- [0105] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0106] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된, 메틸 및 에틸로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0107] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 및 tert-부톡시로부터 선택된 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0108] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 메톡시이다.
- [0109] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸로부터 선택된 C_{3-10} 시클로알킬이다.
- [0110] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다.
- [0111] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된, 페닐 및 나프틸로부터 선택된 아릴이다.
- [0112] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_3 는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R_{3a} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0113] 일 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{3a} 는 시아노, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0114] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{3a} 는 할로 또는 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0115] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{3a} 는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도로부터 선택된 할로이다.
- [0116] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{3a} 는 클로로이다.
- [0117] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{3a} 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 및 tert-부톡시로부터 선택된 C_{1-6} 알콕시이다.

- [0118] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_{3a} 는 메톡시이다.
- [0119] 일 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카바모일, C_{3-10} 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릴이다.
- [0120] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 수소, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, 카바모일, C_{3-10} 시클로알킬, 또는 아릴이다.
- [0121] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 수소이다.
- [0122] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 시아노이다.
- [0123] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도로부터 선택된 할로이다.
- [0124] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 클로로 및 브로모로부터 선택된 할로이다.
- [0125] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0126] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 메틸 및 에틸로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0127] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 할로- C_{1-6} 알킬이고 여기서 C_{1-6} 알킬은 가용 원자에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로젠 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택된다.
- [0128] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 할로- C_{1-6} 알킬이며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 3개의 플루오린 원자로 치환된 메틸이다.
- [0129] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 카바모일이다.
- [0130] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸로부터 선택된 C_{3-10} 시클로알킬이다.
- [0131] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 시클로프로필이다.
- [0132] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 페닐 및 나프틸로부터 선택된 아릴이다.
- [0133] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 R_4 는 페닐이다.

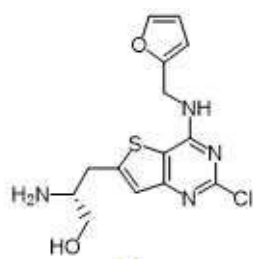
[0134] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 일 양태는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.



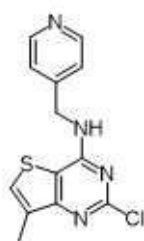
[0135]



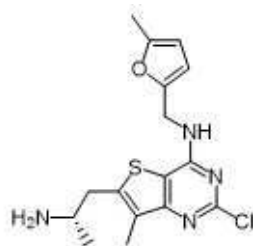
[0136]



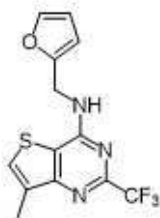
22



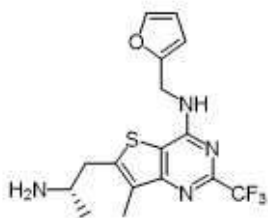
23



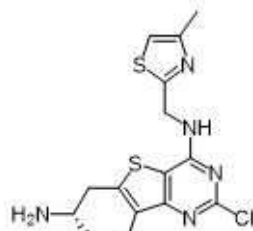
24



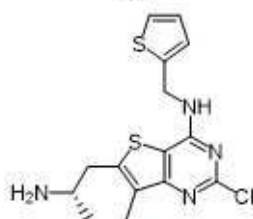
25



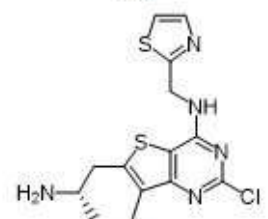
26



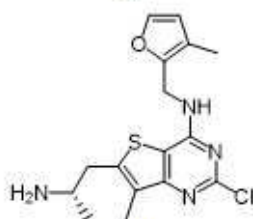
27



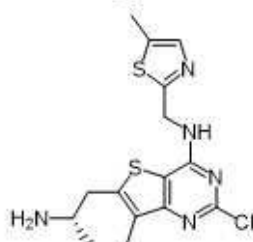
28



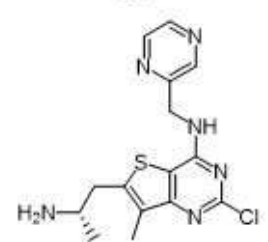
29



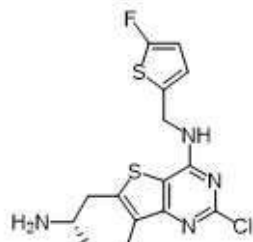
30



31

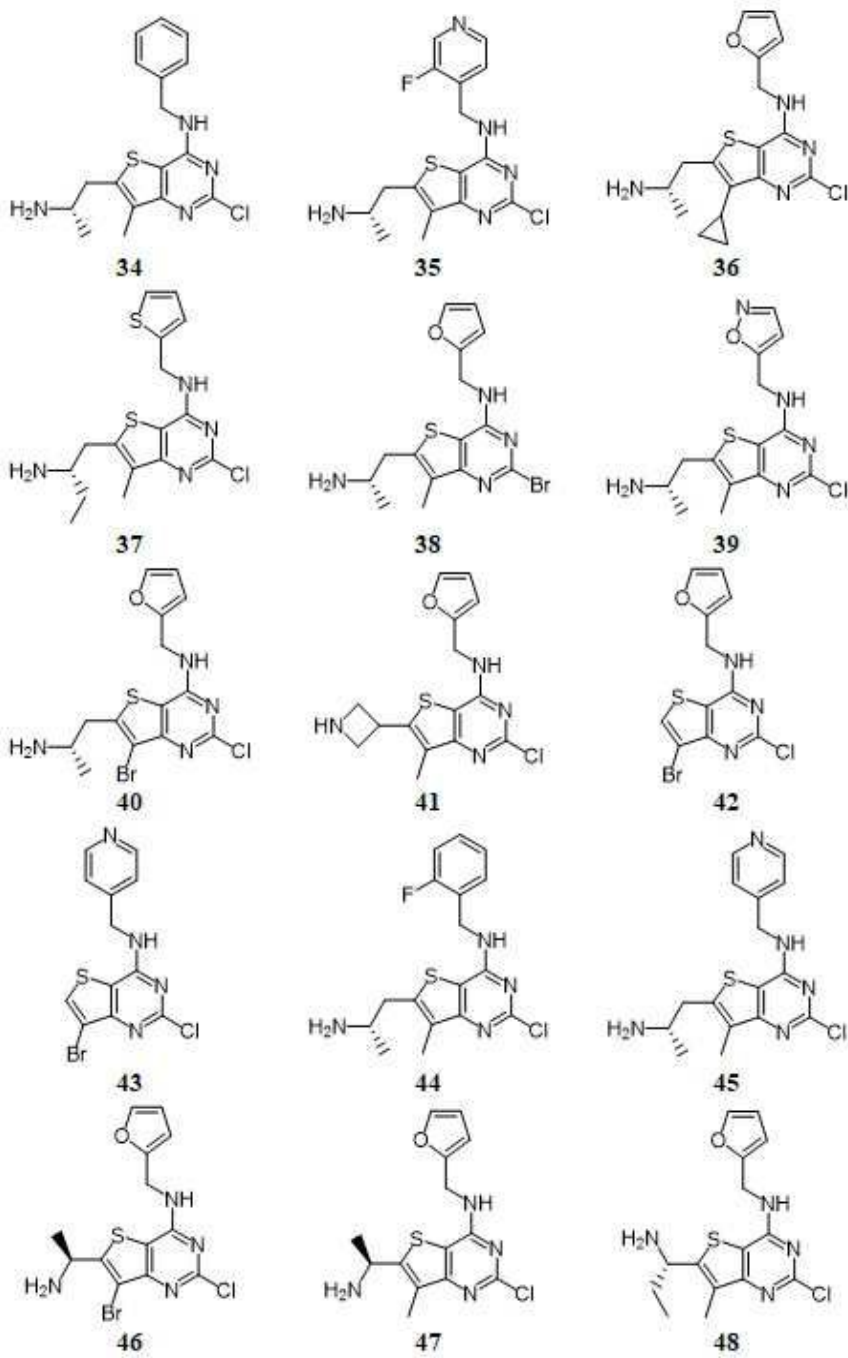


32

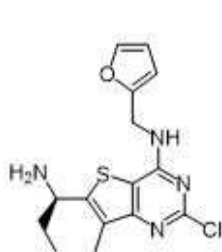


33

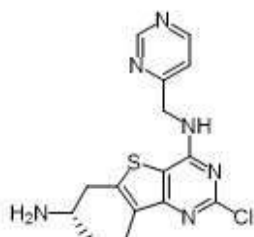
[0137]



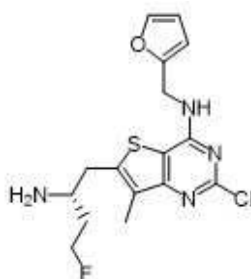
[0138]



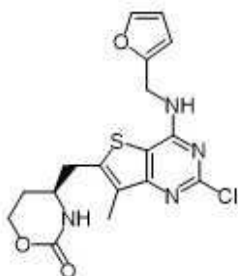
49



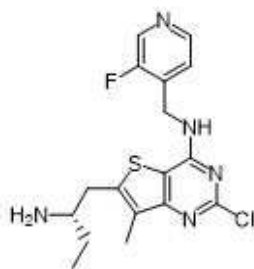
50



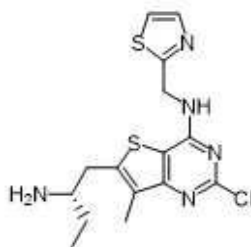
51



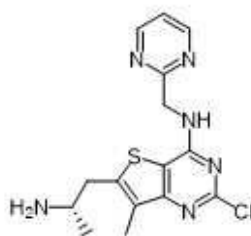
52



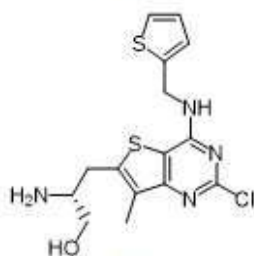
53



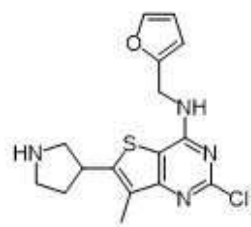
54



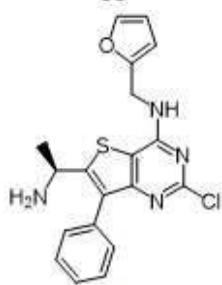
55



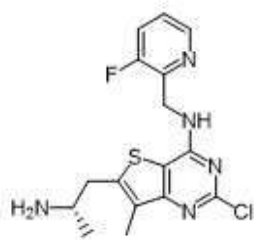
56



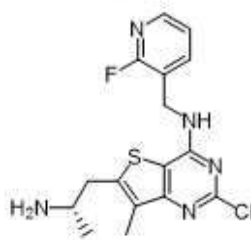
57



58

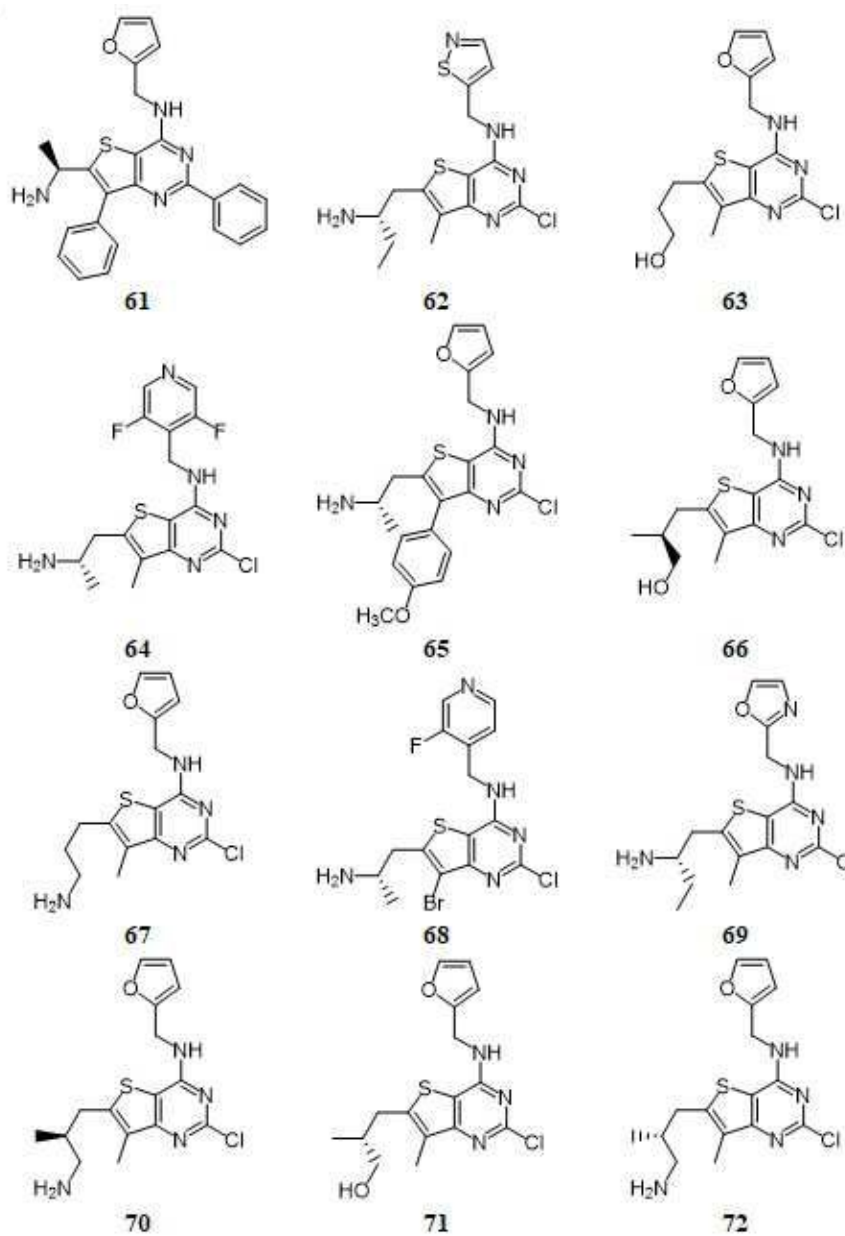


59

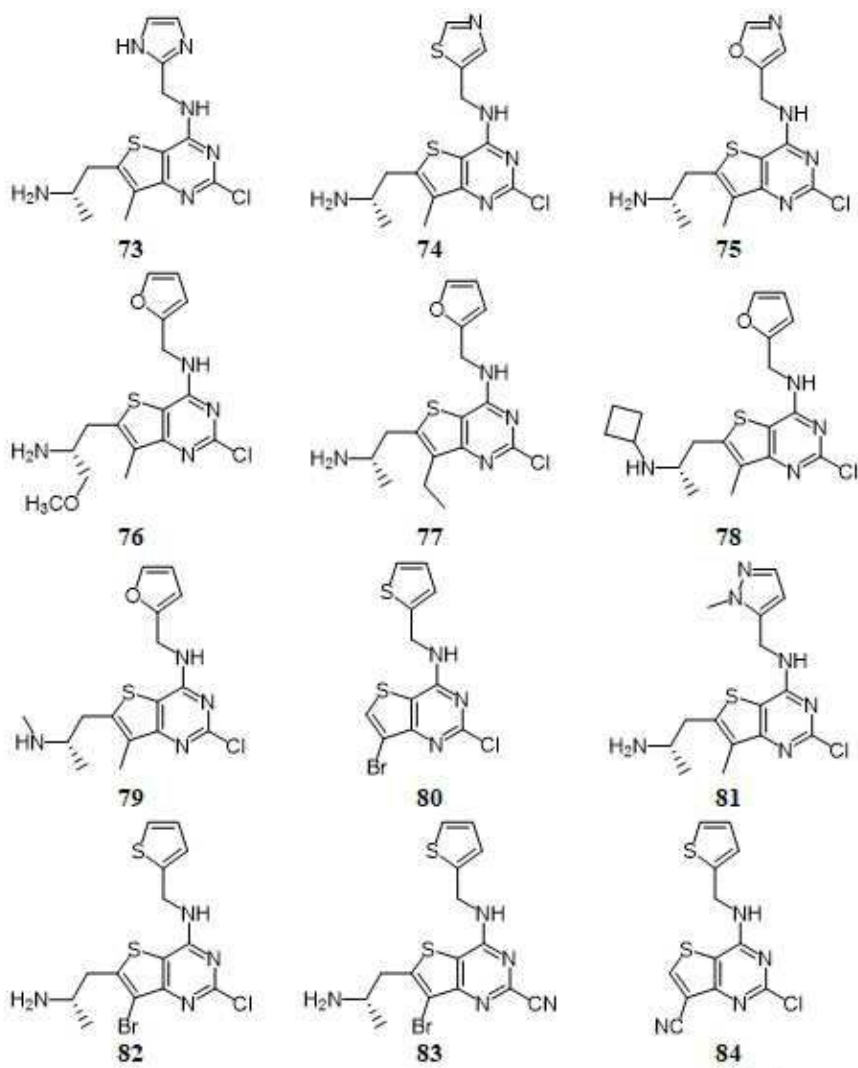


60

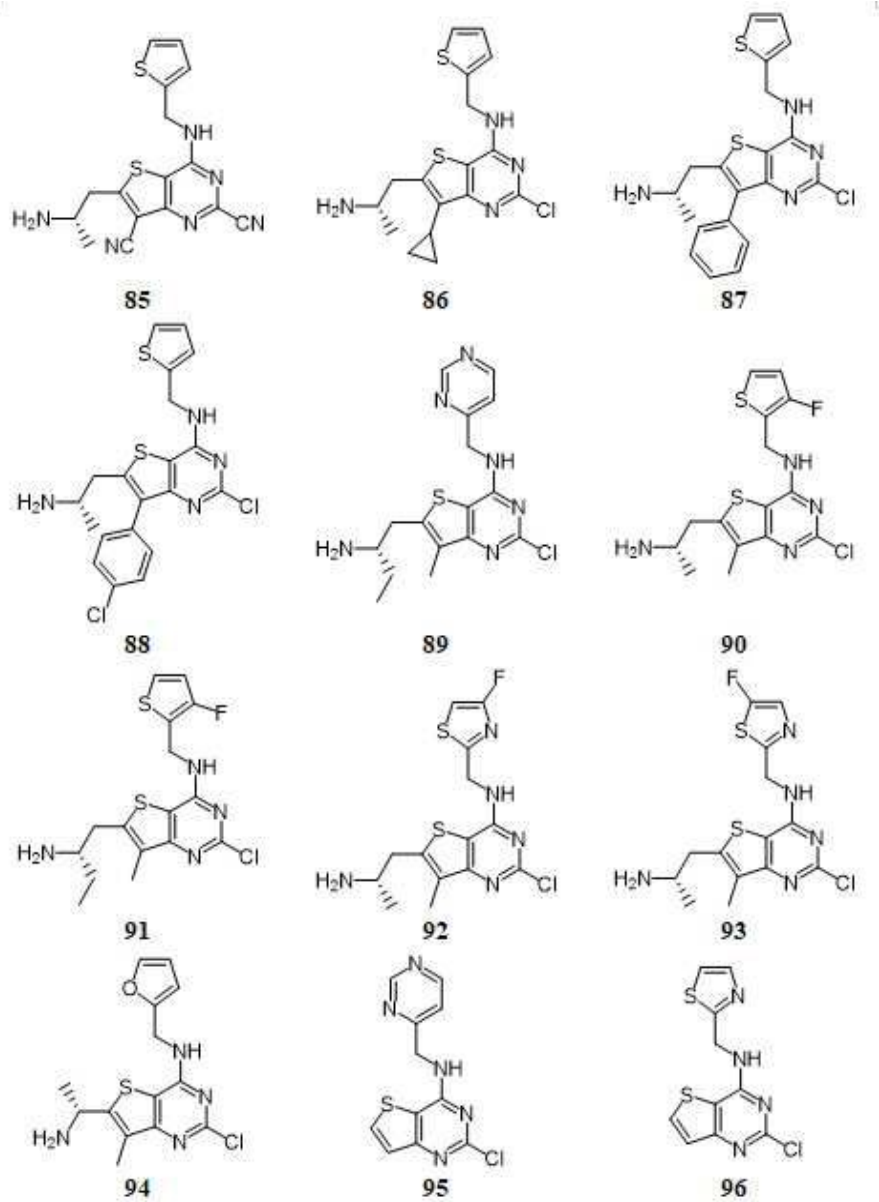
[0139]



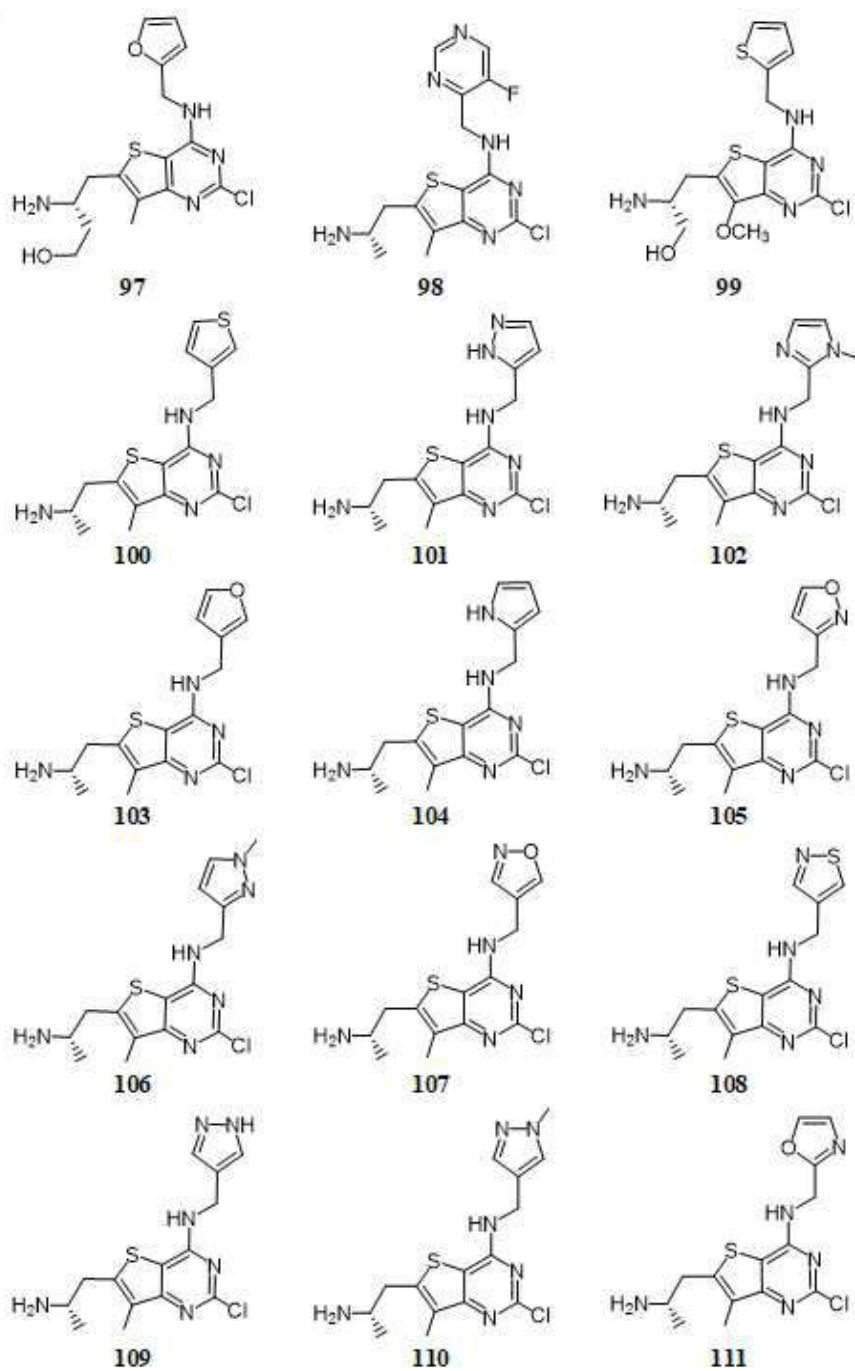
[0140]



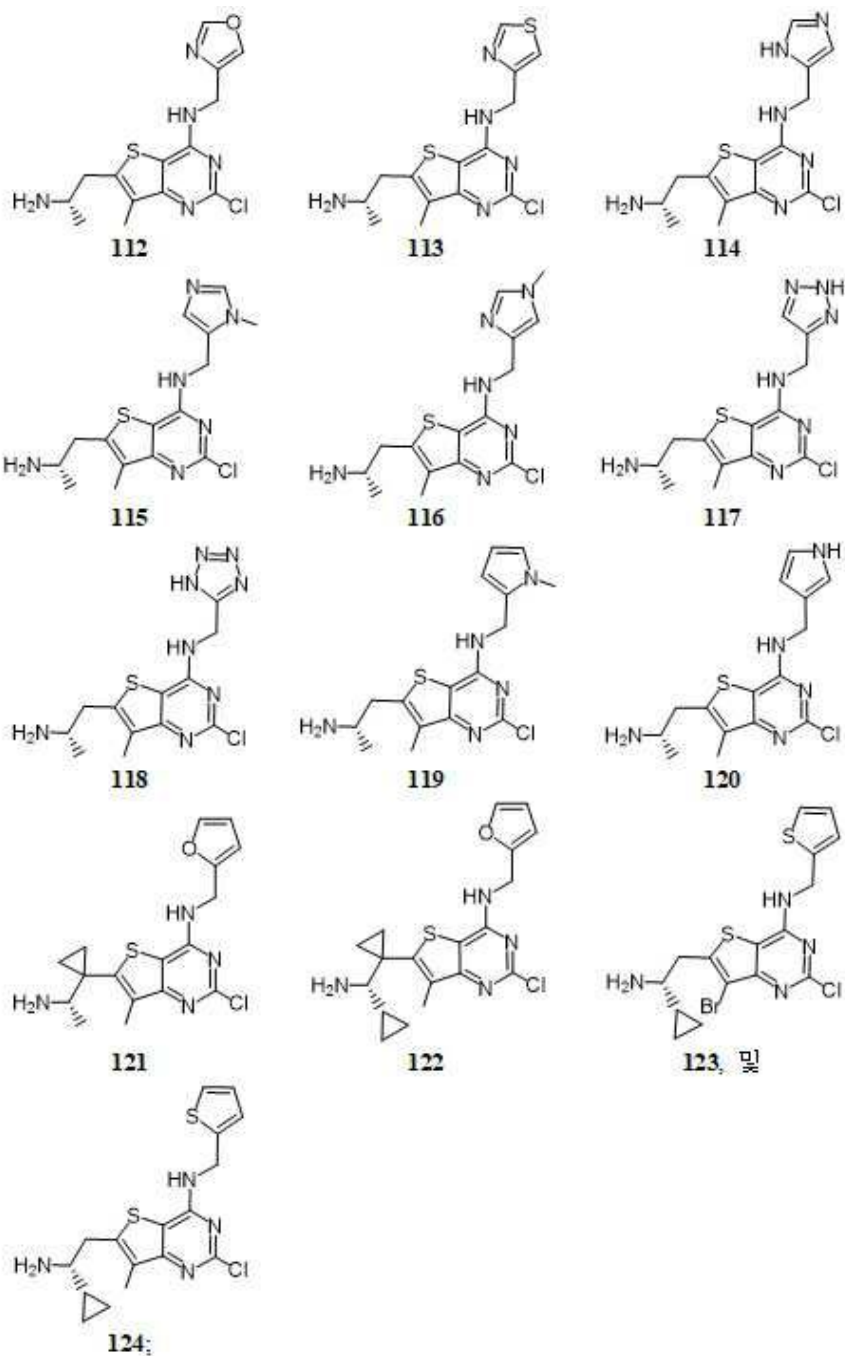
[0141]



[0142]



[0143]



[0144]

[0145]

여기서 화합물의 형태는 이의 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0146]

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 양태는 (여기서 화합물 번호 (#¹)는 염 형태가 유리되었음을 나타냄) 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다:

Cpd	Name
1	2-클로로-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
2	2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
3 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
4 ¹	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
5 ¹	6-[(2R)-2-아미노-3-메틸부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
6 ¹	6-[(2R,3S)-2-아미노-3-메틸펜틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
7 ¹	6-[(2R)-2-아미노-3,3-디메틸부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
8 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
9 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
10 ¹	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
11 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
12 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
13 ¹	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
14 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
15 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
16 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-메틸-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
17 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-시클로프로필-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
18 ¹	2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
19 ¹	(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-[[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]프로판-1-올
20 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카복사마이드
21 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보닐트릴
22	(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-[[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]프로판-1-올
23	2-클로로-7-메틸-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
24 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(5-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
25	N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0147]

Cpd	Name
26 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
27 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
28 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
29 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
30 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(3-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
31 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
32 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(피라진-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
33 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(5-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
34 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-벤질-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
35 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
36 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
37 ¹	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
38 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-브로모-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
39 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1,2-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
40 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
41 ¹	6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
42	7-브로모-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
43	7-브로모-2-클로로-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
44 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(2-플루오로페닐)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
45 ¹	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
46 ¹	6-[(1S)-1-아미노에틸]-7-브로모-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
47 ¹	6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
48 ¹	6-[(1S)-1-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0148]

Cpd	Name
49 ¹	6-[(1 <i>R</i>)-1-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
50 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
51 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노-4-플루오로부틸]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
52	(4 <i>S</i>)-4-[(2-클로로-4-[[[퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)메틸]-1,3-옥사지난-2-원
53 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노부틸]-2-클로로- <i>N</i> -[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
54 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
55 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(피리미딘-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
56 ¹	(2 <i>R</i>)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메틸-4-[[[티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)프로판-1-올
57 ¹	2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-(피롤리딘-3-일)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
58 ¹	6-[(1 <i>S</i>)-1-아미노에틸]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-페닐티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
59 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
60 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(2-플루오로피리딘-3-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
61 ¹	6-[(1 <i>S</i>)-1-아미노에틸]- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디페닐티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
62 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,2-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
63	3-(2-클로로-4-[[[퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)프로판-1-올
64 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(3,5-디플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
65 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
66	(2 <i>S</i>)-3-(2-클로로-4-[[[퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)-2-메틸프로판-1-올
67 ¹	6-(3-아미노프로필)-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
68 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로- <i>N</i> -[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
69 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,3-옥사졸-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
70 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민

[0149]

Cpd	Name
71	(2 <i>R</i>)-3-(2-클로로-4-((퓨란-2-일)메틸)아미노)-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)-2-메틸프로판-1-올
72 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
73 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
74 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,3-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
75 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,3-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
76 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-아미노-3-메톡시프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
77 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
78 ¹	2-클로로-6-[(2 <i>S</i>)-2-(시클로부틸아미노)프로필]- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
79 ¹	2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-[(2 <i>S</i>)-2-(메틸아미노)프로필]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
80	7-브로모-2-클로로- <i>N</i> -[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
81 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
82 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로- <i>N</i> -[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
83 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-7-브로모-4-[[티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-2-카보니트릴
84	2-클로로-4-[[티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-7-카보니트릴
85 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-4-[[티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-2,7-디카보니트릴
86 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필- <i>N</i> -[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
87 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-페닐- <i>N</i> -[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
88 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-(4-클로로페닐)- <i>N</i> -[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
89 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
90 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
91 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노부틸]-2-클로로- <i>N</i> -[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
92 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(4-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
93 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(5-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민

[0150]

Cpd	Name
94 ¹	6-[(1 <i>R</i>)-1-아미노에틸]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
95	2-클로로- <i>N</i> -[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
96	2-클로로- <i>N</i> -[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
97 ¹	(3 <i>S</i>)-3-아미노-4-(2-클로로-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노)-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)부탄-1-올
98 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(5-플루오로피리미딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
99 ¹	(2 <i>R</i>)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메톡시-4-[(티오펜-2-일)메틸]아미노)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-6-일)프로판-1-올
100	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(티오펜-3-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
101	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -피라졸-5-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
102	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
103	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-3-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
104	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -피롤-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
105	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,2-옥사졸-3-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
106	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
107	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,2-옥사졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
108	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,2-티아졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
109	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -피라졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
110	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
111	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,3-옥사졸-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
112	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,3-옥사졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
113	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1,3-티아졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
114	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
115	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
116	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민

[0151]

Cpd	Name
117	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(2 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
118	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -테트라졸-5-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
119	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1-메틸-1 <i>H</i> -피롤-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
120 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -피롤-3-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
121 ¹	6-[(<i>S</i>)-(1-(1-아미노에틸)시클로프로필)-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
122 ¹	6-[(<i>S</i>)-(1-(1-아미노(시클로프로필)메틸)시클로프로필)-2-클로로- <i>N</i> -[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
123 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-7-브로모-2-클로로- <i>N</i> -[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민, 및
124 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-2-클로로-7-메틸- <i>N</i> -[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민;

[0152]

[0153]

여기서 화합물의 형태는 이의 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0154] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 또 다른 양태는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 염이다:

Cpd	Name
3	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
4	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
5	6-[(2R)-2-아미노-3-메틸부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
6	6-[(2R,3S)-2-아미노-3-메틸펜틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
7	6-[(2R)-2-아미노-3,3-디메틸부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
8	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
9	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
10	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
11	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
12	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
13	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
14	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
15	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
16	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-메틸-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
17	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-시클로프로필-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
18	2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
19	(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올 디하이드로클로라이드
20	6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카복사마이드 트리플루오로아세트레이트
21	6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보네이트 트리플루오로아세트레이트
24	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(5-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
26	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
27	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드

[0155]

Cpd	Name
28	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
29	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트
30	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(3-메틸퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
31	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
32	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피라진-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
33	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(5-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
34	6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-벤질-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
35	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
36	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트
37	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
38	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-브로모-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트
39	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,2-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
40	6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
41	6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트
44	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(2-플루오로페닐)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
45	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
46	6-[(1S)-1-아미노에틸]-7-브로모-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
47	6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
48	6-[(1S)-1-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
49	6-[(1R)-1-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
50	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
51	6-[(2S)-2-아미노-4-플루오로부틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드

[0156]

Cpd	Name
53	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
54	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-티아졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
55	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(피리미딘-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
56	(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메틸-4-[(티오펜-2-일)메틸]아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올 디하이드로클로라이드
57	2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-(피롤리딘-3-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포에이트
58	6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포에이트
59	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
60	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(2-플루오로피리딘-3-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
61	6-[(1S)-1-아미노에틸]-N[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포에이트
62	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(1,2-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포에이트
64	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(3,5-디플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
65	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포에이트
67	6-(3-아미노프로필)-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
68	6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
69	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-옥사졸-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
70	6-[(2S)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
72	6-[(2R)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
73	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N[(1H-이미다졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
74	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-티아졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
75	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(1,3-옥사졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
76	6-[(2R)-2-아미노-3-메톡시프로필]-2-클로로-N[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
77	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드

[0157]

Cpd	Name
78	2-클로로-6-[(2S)-2-(시클로부틸아미노)프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트
79	2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-6-[(2S)-2-(메틸아미노)프로필]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
81	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
82	6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
83	6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-4-[[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴 포메이트
85	6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-2,7-di카보니트릴 하이드로클로라이드
86	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-시클로프로필-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트
87	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-페닐-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
88	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-(4-클로로페닐)-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
89	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(피리미딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
90	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
91	6-[(2S)-2-아미노부틸]-2-클로로-N-[(3-플루오로티오펜-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
92	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(4-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
93	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(5-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드
94	6-[(1R)-1-아미노에틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
97	(3S)-3-아미노-4-(2-클로로-4-[[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]부탄-1-일) 디하이드로클로라이드
98	6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(5-플루오로피리미딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트
99	(2R)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메톡시-4-[[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]프로판-1-일) 디하이드로클로라이드
121	6-[(S)-1-(1-아미노에틸)시클로프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트
122	6-[(S)-1-(1-아미노(시클로프로필)메틸)시클로프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 포메이트
123	6-[(2R)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-7-브로모-2-클로로-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및
124	6-[(2R)-2-아미노-2-시클로프로필에틸]-2-클로로-7-메틸-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드;

[0158]

[0159]

본 출원은 본 원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 더 제공한다.

[0160]

본 출원은 가족성 자율신경실조증, 하나 이상의 pre-mRNA 스플라이싱 결손과 관련된 중추 및 말초 신경계의 질병 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법을 더 제공하고, 이러한 방법은 치료학적으로 유효한 양의 본 원에 제공된 화합물, 또는 이의 치료학적으로 허용가능한 염을 대상체에 투여하는것을 포함한다.

[0161]

달리 정의하지 않는 한, 본 원에 사용된 모든 기술적, 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는 자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 재료는 본 개시에서 사용하기 위해 본 원에 기재되고; 공지의 다른 적합한 방법 및 재료 또한 사용될 수 있다.

[0162]

재료, 방법 및 예시는 단지 예시적일 것일 뿐, 제한하려는 의도는 아니다. 본 출원에서 언급한 모든 간행물, 특허출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참조로서 포함된다. 상충된 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선된다.

[0163]

화학적 정의

[0164]

상기 및 본 원의 설명 전반 걸쳐 사용된 화학적 용어는, 달리 정의하지 않는 한, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는 자는 하기의 지시된 의미를 갖는 것으로 이해할 것이다.

[0165]

본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 구조로 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 메틸, 에틸, n-프로필(또한, 프로필 또는 프로파닐로도 지칭됨), 이소프로필, n-부

틸(또한, 부틸 또는 부타닐로도 지칭됨), 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸(또한, 펜틸 또는 펜타닐로도 지칭됨), n-헥실(또한, 헥실 또는 헥사닐로도 지칭됨) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, C₁₋₆알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₂알킬 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C₁₋₆알킬 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0166] 본 원에 사용된 용어 "듀테로" 또는 "듀테로-C₁₋₆알킬"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 구조로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 하나 이상의 탄소 원자 구성원은 구조적 안정성에 의해 허용되는 경우 듀테로-메틸, 듀테로-에틸, 듀테로-프로필, 듀테로-부틸, 듀테로-펜틸, 듀테로-헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 듀테륨 원자로 치환된다. 특정 양태에서, 듀테로-C₁₋₆알킬은 듀테로-C₁₋₄알킬 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 듀테로-C₁₋₆알킬 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0167] 본 원에 사용된 용어 "헤테로-C₁₋₆알킬"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 구조로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 O, S 또는 N 원자와 같은 하나 이상의 헤테로 원자는 쇠의 구성원으로 헤테로-메틸, 헤테로-에틸, 헤테로-프로필, 헤테로-부틸, 헤테로-펜틸, 헤테로-헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, 헤테로-C₁₋₆알킬은 헤테로-C₂₋₆알킬, 헤테로-C₁₋₄알킬, 헤테로-C₂₋₄알킬 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로-C₁₋₆알킬 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0168] 본 원에 사용된 용어 "C₂₋₆알케닐"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 구조의 2 내지 8개의 탄소 원자 및 그 안에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 에테닐(비닐로도 지칭됨), 알릴, 프로페닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, C₂₋₆알케닐은 C₂₋₆알케닐, C₂₋₄알케닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C₂₋₆알케닐 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0169] 본 원에 사용된 용어 "C₂₋₆알키닐"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 구조의 2 내지 8개의 탄소 원자 및 그 안에 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 에티닐(아세틸렌으로도 지칭됨), 프로피닐, 부티닐 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 양태에서, C₂₋₆알키닐은 C₂₋₆알키닐, C₂₋₄알키닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C₂₋₆알키닐 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0170] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알콕시"는 일반적으로 화학식: -O-의 C₁₋₆알킬의 직쇄 또는 분지쇄 구조의 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, C₁₋₆알콕시는 C₁₋₆알콕시, C₁₋₄알콕시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C₁₋₆알콕시 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0171] 본 원에서 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 화학식: =O의 라디칼을 지칭한다.

[0172] 본 원에서 사용한 바와 같이, 용어 "카복실"은 화학식: -COOH, -C(O)OH 또는 -CO₂H의 라디칼을 지칭한다.

[0173] 본 원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카바모일"은 화학식: -C(O)NH₂의 라디칼을 지칭한다.

[0174] 본 원에 사용된 용어 "C₃₋₁₀시클로알킬"은 일반적으로 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 사이 클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 1H-인다닐, 인데닐, 테트라하이드로-나프탈레닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, C₃₋₁₀시클로알킬은 C₃₋₈시클로알킬, C₅₋₈시클로알킬, C₃₋₁₀시클로알킬 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C₃₋₁₀시클로알킬 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0175] 본 원에 사용된 용어 "아릴"은 일반적으로 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 탄소 원자 고리 구

조 라디칼을 지칭하며, 나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 아줄레닐, 페난트레닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아릴 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종류로 선택적으로 치환된다.

[0176] 본 원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며 여기서 하나 이상의 탄소 원자 환원은, 구조적 안정성에 의해 허용되는 경우, 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 O, S 또는 N 원자로 대체되고, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 1,3-티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 벤조이미다졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 1,3-벤조옥사졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 치환기 종류로 탄소 또는 질소 원자 환원 상에서 선택적으로 치환된다.

[0177] 특정 양태에서, 헤테로아릴 라디칼에 대한 명명법은 상이할 수 있는데, 예컨대 비-제한적인 예에서 퓨라닐이 퓨릴로도 지칭될 수 있고, 티오펜이 티에닐로도 지칭될 수 있고, 피리디닐이 피리딜로도 지칭될 수 있고, 벤조티오펜이 벤조티에닐로도 지칭될 수 있고, 1,3-벤조옥사졸릴이 1,3-벤조옥사졸릴로도 지칭될 수 있다.

[0178] 특정 다른 양태에서, 헤테로아릴 라디칼에 대한 용어는 또한 다른 위치 이성질체를 포함할 수 있는데, 예컨대 비-제한적인 예에서 용어 피롤릴은 또한 2H-피롤릴, 3H-피롤릴 등을 포함할 수 있고, 용어 피라졸릴은 또한 1H-피라졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 이미다졸릴은 또한 1H-이미다졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 트리아졸릴은 또한 1H-1,2,3-트리아졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 옥사디아졸릴은 또한 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 테트라졸릴은 또한 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 인돌릴은 또한 1H-인돌릴 등을 포함할 수 있고, 용어 인다졸릴은 또한 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 벤조이미다졸릴은 또한 1H-벤조이미다졸릴을 포함할 수 있고, 용어 퓨리닐은 또한 9H-퓨리닐 등을 포함할 수 있다.

[0179] 본 원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴" 일반적으로 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 탄소 원자 고리 구조 라디칼로 지칭되며 여기서 하나 이상의 탄소 원자 환원은, 구조적 안정성에 의해 허용되는 경우, 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 O, S 또는 N 원자로 대체되고, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소옥사졸리닐, 이소옥사졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 트리아졸리닐, 트리아졸리디닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 테트라졸리닐, 테트라졸리디닐, 피라닐, 디하이드로-2H-피라닐, 테트라하이드로피라닐, 티오피라닐, 1,3-옥사닐, 1,3-옥사지나닐, 1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-벤조디옥사닐, 1,4-벤조디옥사닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클릴 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 치환기 종류로 탄소 또는 질소 원자 고리 환원 상에서 선택적으로 치환된다.

[0180] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬-아미노"는 화학식: -NH-C₁₋₆알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0181] 본 원에 사용된 용어 "할로-C₁₋₆알킬-아미노"는 화학식: -NH-C₁₋₆알킬의 라디칼로 지칭되며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 할로겐 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.

[0182] 본 원에 사용된 용어 "듀테로-C₁₋₆알킬-아미노"는 화학식: -NH-C₁₋₆알킬의 라디칼로 지칭되며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 듀테륨 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.

[0183] 본 원에 사용된 용어 "(C₁₋₆알킬)₂-아미노"는 화학식: -N(C₁₋₆알킬)₂의 라디칼을 지칭한다.

[0184] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬-카복실-아미노"는 화학식: -NH-C(O)-의 라디칼을 지칭한다.

[0185] 본 원에 사용된 용어 "아릴-아미노"는 화학식: -NH-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0186] 본 원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴-아미노"는 화학식: -NH-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0187] 본 원에 사용된 용어 "헤테로아릴-아미노"는 화학식: -NH-헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다.

- [0188] 본 원에 사용된 용어 “C₁₋₆알킬-티오” 화학식: -S-C₁₋₆알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0189] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬-술폰닐" 화학식: -SO₂-C₁₋₆알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0190] 본 원에 사용된 용어 “할로” 또는 “할로겐”은 일반적으로 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함하는 할로겐 원자 라디칼을 지칭한다.
- [0191] 본 원에 사용된 용어 “할로-C₁₋₆알콕시”는 화학식: -O-C₁₋₆알킬-할로의 라디칼을 지칭하며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.
- [0192] 본 원에 사용된 용어 “할로-C₁₋₆알킬” 화학식: -C₁₋₆알킬-할로의 라디칼을 지칭되며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.
- [0193] 본 원에 사용된 용어 “뉴테로-C₁₋₆알킬”은 화학식: -C₁₋₆알킬-뉴테로의 라디칼을 지칭되며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 뉴테롬 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.
- [0194] 본 원에 사용된 용어 “하이드록시-C₁₋₆알킬”은 화학식: -C₁₋₆알킬-OH의 라디칼을 지칭되며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.
- [0195] 본 원에 사용된 용어 "치환기"는 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 한, 지정된 원자에서 치환된 코어 분자의 원자 상의 위치 변수를 의미하고 지정된 원자 상에서 하나 이상의 수소를 대체한다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. 해당 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 자는 본 원에 기재되거나 도시된 바와 같이 만족스럽지 않은 것으로 보이는 원자가를 갖는 헤테로원자뿐만 아니라 임의의 탄소가 기재되거나 도시된 원자가를 만족시키기에 충분한 수의 수소 원자(들)를 갖는 것으로 가정된다는 점을 유의해야 한다. 특정 예에서, 부착 지점으로서 이중 결합(예를 들어, "옥소" 또는 "=O")을 갖는 하나 이상의 치환기는 본 원에서 치환기 군 내에 기재되거나 표시되거나 열거될 수 있으며, 여기서 구조는 화학식(I)의 코어 구조에 대한 부착 지점으로 단일 결합만을 나타낼 수 있다. 해당 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 자는 단일 결합만이 나타나 있지만, 이중 결합이 해당 치환기를 위한 것임을 이해할 것이다.
- [0196] 본 원에 제공된 화학적 용어의 정의와 관련하여 본 원에 사용된 용어 "등"은 당업자에 의해 예상될 수 있는 화학 구조의 변화가 이성질체(체, 분지 또는 위치 구조 이성질체 포함), 고리 시스템의 수화(모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 구조의 포화 또는 부분 불포화 포함) 및 가용 원자가에 의해 허용되는 경우의 모든 다른 변형을 포함하지만, 이에 제한되지 않음을 의미한다.
- [0197] 본 개시의 목적을 위해, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 하나 이상의 치환기 변수가 화학식(I)의 화합물에 포함된 기능성을 포함하는 경우, 개시된 화합물 내 임의의 위치에서 나타나는 각각의 기능성은 독립적으로 선택될 수 있고, 적절한 경우 독립적으로 그리고/또는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0198] 본 원에 사용된 용어 "독립적으로 선택된" 또는 "각각 선택된"은 화학식(I)의 구조 상에서 1회 이상 발생할 수 있는 치환기 목록의 기능적 변수를 지칭하며, 각 발생 시의 치환 패턴은 임의의 다른 발생 시의 패턴과 무관하다. 본 원에 기재된 화합물에 대한 임의의 화학식 또는 구조 상에서 총칭의 치환기 변수의 사용은 총칭의 치환기를 예를 들어 아릴이 페닐 또는 나프탈레닐 등으로 대체될 수 있고, 그리고 생성된 화합물이 본 원에 기재된 화합물의 범위 내에 포함되는 특정 속에 포함된 종 치환기로 대체하는 것을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0199] 본 원에 사용된 용어 "각 경우의" 또는 "각 경우에, 존재할 때"는 "...C₃₋₁₀시클로알킬, C₃₋₁₀시클로알킬-C₁₋₄알킬, 아릴, 아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴-C₁₋₄알킬"과 같은 구절에 선행하여 사용하는 경우 각각이 단독으로 또는 치환기로서 존재할 때 C₃₋₁₀시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 고리 시스템을 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0200] 본 원에 사용된 용어 "선택적으로 치환된"은 특정 치환기 변수, 기, 라디칼 또는 모이어티에 의한 선택적 치환을 의미한다.
- [0201] 화합물의 형태
- [0202] 본 원에 사용된 용어 "형태"는 이의 유리산, 유리 염기, 전구 약물, 염, 수화물, 용매화물, 포접물,

동위원소체, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 다형체 및 호변이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된 형태를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 의미한다.

- [0203] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리산, 유리 염기 또는 염이다.
- [0204] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태는 이의 염이다.
- [0205] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태는 이의 동위원소체이다.
- [0206] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태는 이의 입체이성질체, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다.
- [0207] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태는 이의 호변이성질체이다.
- [0208] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태는 약학적으로 허용 가능한 형태이다.
- [0209] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태는 사용을 위해 분리된다.
- [0210] 본 원에 사용된 용어 "분리된"은 본 원에 기재되거나 당업자에게 잘 알려진 표준 분석 기술로 특정화하기에 충분한 순도로 분리 또는 정제 공정 또는 본 원에 기재되거나 또는 당업자에게 잘 알려진 공정(예컨대, 크로마토그래피, 재결정화 등)에 따라 (예컨대, 반응 혼합물로부터) 합성 공정 또는 천연 공급원 또는 이들의 조합으로부터 분리 및/또는 정제된 후의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 물리적인 상태를 의미한다.
- [0211] 본 원에 사용된 용어 "보호된"은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 작용기가 화합물이 반응할 때 보호된 부위에서 원치않는 부반응을 방지하도록 변형된 형태로 있음을 의미한다. 적합한 보호기는 예를 들어 문헌 [T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York]과 같은 표준 텍스트북을 참고할 뿐만 아니라 당업자에 의해 인식될 것이다. 이러한 작용기는 하이드록시, 페놀, 아미노 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시 또는 페놀에 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴 (예를 들어, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질, 치환된 벤질, 메틸, 메톡시메탄올 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 카복실산에 적합한 보호기는 알킬, 알릴 또는 알릴알킬 에스테르를 포함한다. 특정 양태에서, 보호기는 또한 Wang 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수 있다. 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있고 본 원에 기재된 표준 기술에 따라 추가되거나 제거될 수 있다. 본 원에 기재된 화합물의 이러한 보호된 유도체는 그 자체로 약리학적 활성을 갖지 않을 수 있지만, 이들은 대상체에 투여된 후 체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 본 원에 기재된 화합물을 형성할 수 있음을 당업자는 또한 인식할 것이다. 따라서 이러한 유도체는 "전구 약물"로 기재될 수 있다. 본 원에 기재된 화합물의 모든 전구 약물은 본 원에 기재된 사용 범위 내에 포함된다.
- [0212] 본 원에 사용된 용어 "전구 약물"은 화학식 (I)의 활성 화합물 또는 이의 형태를 수득하기 위해 생체 내에서 변형된 주어진 화합물 (예를 들어, 약물 전구체)의 형태를 의미한다. 변형은 다양한 메커니즘에 의해 (예를 들어, 대사 및/또는 비-대사 화학 공정에 의해), 예컨대 예를 들어 혈액, 간 및/또는 다른 기관 및 조직 에서 가수분해 및/또는 대사에 의해 발생할 수 있다. 전구 약물의 용도에 대한 논의는 문헌 T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에 의해 제공된다.
- [0213] 일 예에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태가 카복실산 작용기를 포함하는 경우, 전구 약물은 산기의 수소 원자를 알킬 등과 같은 작용기로 대체하여 형성된 에스테르를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 하이드록실 작용기를 포함하는 경우, 하이드록실의 수소 원자를 알킬, 알킬카보닐 또는 포스포네이트 에스테르 등과 같은 또 다른 작용기로 대체하여 전구 약물 형태를 제조될 수 있다. 또 다른 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 아민 작용기를 포함하는 경우, 하나 이상의 아민 수소 원자를 알킬 또는 치환된 카보닐과 같은 작용기로 대체하여 전구약물 형태를 제조할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 약학적으로 허용가능한 전구약물은 적절한 경우, 하나 이상의 하기 군: 카복실산 에스테르, 술포네이트 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스포이트 에스테르 및 모노-, 디- 또는 트리포스포이트 에스테르 또는 알킬 치환기로 치환된 화합물을 포함한다. 본 원에 기재된 바와 같이, 해당 기술 분야의 지식을 가지는 자는 이러한 치환기 중 하나 이상이 사용되어 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 전구 약물로서 제공할 수 있음을 이해한다.

- [0214] 본 원에 기재된 하나 이상의 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매로 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있으며, 본 원의 설명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 모두를 포함하도록 의도된다.
- [0215] 본 원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 원에 기재된 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 결합을 의미한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서 용매화물은 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 분리될 수 있을 것이다. 본 원에서 사용되는 "용매화물"은 용액-상 및 분리가능한 용매화물을 모두 포함한다. 적합한 용매화물의 비-제한적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다.
- [0216] 본 원에 사용된 용어 "수화물"은 용매화물을 의미하고 여기서 용매 분자는 물이다. 화학식 (I)의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이는 본 개시의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 본 원에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 언급은 달리 명시되지 않는 한 이의 염 형태에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본 원에 사용된 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기산으로 형성된 산성 염뿐만 아니라 무기 및/또는 유기 염으로 형성된 염기성 염을 의미한다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 제한없이 아민 모이어티와 같은 염기성 모이어티 및 카복실산과 같지만 이에 제한되지 않는 산성 모이어티 모두를 함유하는 경우, 양쪽성 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며, 본 원에서 사용되는 용어 "염(들)"내에 포함된다.
- [0217] 본 원에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 염(들)"은 포유동물에서 사용하기에 안전하고 효과적(즉, 무독성, 생리학적으로 허용 가능)이고, 그리고 생물학적 활성을 갖는 본 원에 기재된 화합물의 염을 의미하지만, 다른 염들도 유용하다. 화학식 (I)의 화합물의 염은 예를 들어 염이 침전되는 매질 내에서 또는 수용성 매질 내에서 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를, 예컨대 균등량의 산 또는 염기의 양과 반응시킨 후 동결건조에 의해 형성될 수 있다.
- [0218] 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 원에 기재된 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 하나 이상의 염을 포함한다. 산 부가 염의 특정 양태는 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 비타르테이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 클로라이드, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 에탄술포네이트, 포메이트, 푸마레이트, 젠티시네이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 글루타메이트, 아이오다이드, 이소니코티네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르테이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트(또한 토실레이트로 공지되어 있음), 트리플루오로아세테이트 염 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 산 부가 염의 특정한 구체적인 양태는 클로라이드 또는 디클로라이드를 포함한다.
- [0219] 부가적으로, 일반적으로 염기성 약학적 화합물로부터 약학적으로 유용한 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은 예를 들어 문헌 P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical γ s. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)에 의해 논의된다. 이들 개시내용은 그에 대한 참조로 본 원에 포함된다.
- [0220] 적합한 염기성 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0221] 모든 이러한 산 염 및 염기 염이 본 원에 기재된 바와 같은 약학적으로 허용 가능한 염의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 또한, 이러한 모든 산 및 염기 염은 본 개시의 목적을 위해 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0222] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 형태는 추가로 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 이러한 호변이성질체 형태가 고려되고 본 원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위 내에 포함되도록 의도된다.
- [0223] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 의도되며, 라세미 혼합물을 포함한다.

- [0224] 본 원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있고, 그 자체가 라세미 혼합물(*R/S*) 또는 실질적으로 순수한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물은 또한 (하나의 키랄 중심이 존재할 때) 실질적으로 순수한 (*R*) 또는 (*S*) 거울상 이성질체로 존재할 수 있다. 한 특정 양태에서, 본 원에 기재된 화합물은 (*S*) 이성질체이고, 실질적으로 (*S*) 이성질체만을 포함하는 거울상 이성질체적으로 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 또 다른 특정 양태에서, 본 원에 기재된 화합물은 (*R*) 이성질체이고, 실질적으로 (*R*) 이성질체만을 포함하는 거울상 이성질체적으로 순수한 조성물로 존재할 수 있다. 당업자가 인식하게 되는 바와 같이, 하나 초과 키랄 중심이 존재할 때, 본 원에 기재된 화합물은 또한 IUPAC 명명법 권고에 정의된 바와 같이, (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) 또는 (*S,S*) 이성질체로서 존재할 수 있다.
- [0225] 본 원에서 사용된 용어 "키랄"은 4개의 이중 치환기에 결합된 탄소 원자를 지칭한다. 본 원에 사용된 입체화학적 정의 및 규칙은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994에 따른다. 광학 활성 화합물을 설명하는 데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 *R* 및 *S*는 키랄 중심에 대한 분자의 절대 구조를 나타내는데 사용된다. 고려 중인 키랄 중심에 부착된 치환기는 Cahn, Ingold 및 Prelog. (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511)의 배열 규칙에 따라 순서가 정해진다.
- [0226] 본 원에 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 실질적으로 단일 이성질체의 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%와 같은 양으로 구성된 화합물을 지칭한다.
- [0227] 본 원의 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%와 같은 양으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*S*) 거울상 이성질체 형태이다.
- [0228] 본 원의 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%와 같은 양으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*R*) 거울상 이성질체 형태이다.
- [0229] 본 원에 사용된 "라세미체"는 비제한적으로 약 50/50, 약 60/40, 약 70/30의 비율로, 또는 약 80/20의 비율의 혼합물을 포함하여, "거울상 이성질체적으로 순수하지" 않은 등척성 형태의 임의의 혼합물이다.
- [0230] 또한, 본 개시는 모든 기하학적 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 이중 결합 또는 융합 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 뿐만 아니라 혼합물도 발명의 범위 내에 포함된다. 부분입체이성질체 혼합물은 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화와 같은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 이들의 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 키랄 HPLC 칼럼 또는 당업자에게 공지된 다른 크로마토그래피 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 또한 적절한 광학 활성 화합물(예를 들어, 키랄 알코올 또는 모서 산 클로라이드와 같은 키랄 보조제)과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환(예를 들어, 가수분해)함으로써 분리될 수 있다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 중 일부는 회전장애 이성질체(예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 개시의 일부로 간주된다.
- [0231] 본 화합물(화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구 약물뿐만 아니라 전구 약물의 염, 용매화물 및 에스테르의 입체 이성질체들 포함)의 모든 입체이성질체(예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등)는, 예컨대 다양한 치환기 상에 비대칭 탄소로 인해 존재할 수 있으며, 거울상이성질체 형태(비대칭 탄소 부재시에도 존재할 수 있음), 회전 이성질체 형태, 회전장애 이성질체 및 부분입체 이성질체 형태를 포함하는 것으로 본 개시의 범위 내에서 위치이성질체(예컨대 예를 들어, 4-피리딜 및 3-피리딜)로 고려된다. 본 원에 기재된 화합물의 개별 입체 이성질체는, 예를 들어 실질적으로 다른 이성질체가 없을 수 있거나, 상기 기재된 바와 같이 라세미 혼합물에 존재할 수 있다.
- [0232] "염", "용매화물", "에스테르", "전구 약물" 등의 용어 사용은 해당 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체, 라세미체 또는 동위원소체의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구 약물에 동일하게 적용되도록 의도된다.
- [0233] 용어 "동위원소체"는 하나 이상의 원자가 보통 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 번호와 상이한 원자 질량 또는 질량 번호를 갖는 원자로 대체된다는 사실 외에는 본 원에 인용된 것과 동일한, 본 원에 기재된 동위원

소-풍부한 화합물을 지칭한다. 본 원에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl 및 ^{36}Cl 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함하며, 이들 각각은 또한 본 개시의 범위 내에 있다.

[0234] 본 원에 기재된 특정 동위원소-풍부한 화합물(예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조 용이성과 검출가능성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성(예를 들어, 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 요구량 감소)으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으므로 일부 상황에서 선호될 수 있다.

[0235] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 염, 용매화물, 수화물, 에스테르 및 전구약물의 다형체 결정형 및 무정형 형태는 본 개시에 포함되는 것으로 더 의도된다.

[0236] 화합물의 용도

[0237] 질병 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 본 원에서 제공된다. 본 원에서 사용된 용어 "대상체"는 임의의 동물을 지칭하며 포유류를 포함한다, 예를 들어 생쥐, 쥐, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류 및 인간 등이 있다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 양태에서, 방법은 치료학적으로 유효한 양의 본 원에 제공된 화합물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 특정 양태에서, 질병은 가족성 자율신경실조증, 하나 이상의 pre-mRNA 스플라이싱 결손과 관련된 중추 및 말초 신경계 질병이다.

[0238] 본 출원은 가족성 자율신경실조증 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 치료학적으로 유효한 양의 본 원에 제공된 화합물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물)을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0239] 본 원에 제공된 방법의 일부 양태에서, 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0240] 일부 양태에서, IKBKAP 유전자의 pre-mRNA 스플라이싱을 개선하는 방법은 (예컨대, 세포 또는 유전자 발현 물질 내) 유전자를 본 원에 제공된 화합물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물)과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0241] 본 원에서 사용된, 관용구 "치료학적으로 유효한 양"은 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 연구자, 수의사 의사 또는 기타 의료인이 추구하는 생물학적 또는 의학적인 반응을 이끌어 내는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 지칭한다. 일부 양태에서, 대상체 또는 개체에 투여되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 약 1mg 내지 약 2g, 약 1mg 내지 약 1000mg, 약 1mg 내지 500mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 또는 약 50mg 내지 약 500mg 이다.

[0242] 본 원에서 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료는" 다음 중 하나 이상을 지칭한다. (1) 질병 예방; 예컨대, 질병, 상태 또는 장애의 소인이 있을 수 있지만 아직 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 개인의 질병, 상태 또는 장애 예방; (2) 질병 억제; 예컨대, 질병, 상태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개인의 질병, 상태 또는 장애 억제(즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발달 정지); 및 (3) 질병 개선; 예컨대, 질병, 상태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개인의 질병의 중증도 감소 또는 질병의 하나 이상의 증상 감소 또는 완화와 같은 질병, 상태 또는 장애 개선(예컨대, 병리 및/또는 증상의 역전).

[0243] 또한, 본 원에서 IKBKAP(ELP1 이라고도함) 단백질 발현의 증가가 필요한 환자에서 이를 증가시키는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 본 원에 제공된 화합물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 이러한 방법은 환자의 혈청 샘플 내 IKBKAP 단백질 발현을 증가시키는 것을 포함한다. 또한 본 원에서 IKBKAP 단백질 발현의 평균 백분율을 증가가 필요한 환자에서 이를 증가시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 본 원에 제공된 화합물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0244] 또한, 본 원에서 (예컨대, 생체 외 또는 생체 내) 세포 내에서 IKBKAP 단백질 발현을 증가시키기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 세포를 치료학적으로 유효한 양의 본 원에 제공된 화합물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 이 방법은 생체 외 방법이다. 일부 양태에서, 이 방법은 시험관 내 방법이다. 일부 양태에서, IKBKAP 단백질 발현량은 폐 세포, 근육

세포, 간 세포, 심장 세포, 뇌 세포, 신장 세포 및 신경 세포 (예: 좌골 신경 세포 또는 삼차 신경 세포), 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 세포 내에서 증가된다. 이의 일부 양태에서, 혈장 내에서 IKBKAP 단백질 발현 양이 증가된다.

[0245] 또한 본 원에서 IKBKAP 단백질 레벨 증가를 필요로하는 환자에서 이를 증가시키기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 이러한 방법은 환자의 혈청 샘플 내 IKBKAP 단백질 레벨을 증가시키는 것을 포함한다. 또한, 본 원은 IKBKAP 단백질 레벨의 평균 백분율을 증가가 필요한 환자에서 이를 증가시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0246] 또한, 본 원에서 (예컨데, 생체 외 또는 생체 내) 세포 내에서 IKBKAP 단백질 레벨을 증가시키기 위한 방법이 제공하며, 이 방법은 세포를 치료학적으로 유효한 양의 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0247] 일부 양태에서, 방법은 시험관 내 방법이다. 일부 양태에서, 방법은 생체 내 방법이다. 일부 양태에서, IKBKAP 단백질 레벨의 양은 폐 세포, 근육 세포, 간 세포, 심장 세포, 뇌 세포, 신장 세포 및 신경 세포(예: 좌골 신경 세포 또는 삼차 신경 세포), 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 세포 내에서 증가된다. 이의 일부 양태에서, IKBKAP 단백질 레벨의 양은 혈장 내에서 증가된다.

[0248] 또한, 본 원에서 전장 IKBKAP mRNA의 증가가 필요한 환자에서 이를 증가시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 이러한 방법은 환자의 혈청 샘플내 전장 IKBKAP mRNA 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한, 본 원에서 평균 백분율 엑손 함유 함유 (예컨데, 정확하게 스플라이스된 또는 전장 IKBKAP mRNA)의 증가가 필요한 환자에서 이를 증가시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0249] 일부 양태에서, 전장 IKBKAP mRNA는 혈청, 예를 들어 본 원에 제공된 바와 같은 화합물을 환자에게 투여하기 전에 환자로부터 채취한 혈액 샘플 및 본 원에 제공된 바와 같은 화합물을 환자에게 투여한 후 환자로부터 채취한 혈액 샘플에서 측정될 수 있다. 일부 양태에서, 혈액 샘플은 본 원에 제공된 바와 같은 화합물의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 14일, 20일, 28일 및/또는 30일 후에 채취된다. 예컨데, F.B. Axelrod et al., *Pediatr Res* (2011) 70(5): 480-483; 및 R.S. Shetty et al., *Human Molecular Genetics* (2011) 20(21): 4093-4101를 참조로 하며, 양자 모두는 그 전체가 참조로 포함된다.

[0250] 또한 본 원에서 세포 내에서 전장 IKBKAP mRNA를 증가시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 이 방법은 세포를 치료학적으로 유효한 양의 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물)과 접촉시키는 것을 포함한다. 치료된 세포 내 전장 IKBKAP mRNA의 양은 본 원에 제공된 화합물이 부재하는 대상체의 세포와 비교해 증가된다. 세포 내 전장 IKBKAP mRNA의 양을 증가시키는 방법은 세포를 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)과 접촉시켜 생체 외에서 수행될 수 있고, 이로써 생체 내 세포의 전장 IKBKAP mRNA의 양을 증가시킨다. 이러한 전장 IKBKAP mRNA의 양을 증가시키는 생체 내 방법은 스크리닝 분석에서의 사용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다 (예를 들어, 여기서 본 원에 제공된 화합물은 전장 IKBKAP mRNA의 양을 증가시키는데 있어서 활성 또는 효능이 알려지지 않은 화합물 또는 화합물들과 비교되는 양성 대조군 또는 표준으로서 사용된다).

[0251] 일부 양태에서, 전장 IKBKAP mRNA의 양은 폐 세포, 근육 세포, 간 세포, 심장 세포, 뇌 세포, 신장 세포 및 신경 세포 (예: 좌골 신경 세포 또는 삼차 신경 세포), 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 세포 내에서 증가된다. 이의 일부 양태에서, 전장 IKBKAP mRNA의 양은 혈장 내에서 증가된다.

[0252] 세포 내에서 전장 IKBKAP mRNA를 증가시키는 방법은, 예를 들어, 세포 (예컨데, 폐 세포, 근육 세포, 간 세포, 심장 세포, 뇌 세포, 신장 세포 및 신경 세포)를 본 원에 제공된 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)과 접촉시킴으로써 생체 내에서 수행되고, 이로써 생체 내 대상체에서 전장 IKBKAP mRNA 양을 증가시킬 수 있다. 접촉은 본 원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태가 전장 IKBKAP mRNA 양의 증가를 달성하기 위한 유효량으로 대상체에 존재하게 함으로써 달성된다. 이는, 예를 들어, 유효량의 본 원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에 투여하여 달성될

수 있다. 이러한 전장 IKBKAP mRNA의 양을 증가시키는 생체 내 방법의 용도는 IKBKAP mRNA 양의 증가는 유익한 질병 또는 상태를 치료 하는 방법에서의 사용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0253] 이의 일부 양태에서, 전장 IKBKAP mRNA의 양은, 예를 들어 본 원에 개시된 질병 또는 장애 (예컨데, 가족성 자율신경실조증)를 앓고 있는 환자의, 폐 세포, 근육 세포, 간 세포, 심장 세포, 뇌 세포, 신장 세포 및 신경 세포 (예: 좌 골 신경 세포 또는 삼차 신경 세포), 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 세포에서 증가된다. 이 방법은 바람직하게는 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 가족성 자율신경실조증을 앓고 있는 대상체에 투여함으로써 수행된다.

[0254] 일부 양태에서, 본 원에 제공된 하나 이상의 화합물은 적어도 하나의 부가적 약학적 제제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 부가적 약학적 제제는 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물)이다.

[0255] 본 원에 개시된 질병의 치료를 위한 본 출원의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 부가적 약학적 제제의 추가적인 예시는 항산화제, 항염증제, 스테로이드, 면역억제제 또는 치료학적 항체와 같은 기타 제제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 본 원에 제공된 화합물은 가족성 자율신경실조증 치료를 위해 적어도 하나 이상의 부가적 약학적 제제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 부가적 약제학적 제제는 포스파티딜세린이다.

[0256] 치료학적 제제로서 채용된 경우, 본 원에 제공된 화합물은 약학적 조성물 형태로 투여될 수 있다; 따라서, 본 원에 설명된 방법은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 본 원 또는 다른 곳에서 설명된 바와 같이 제조될 수 있으며, 국소 또는 전신 치료 바람직성 여부 및 치료할 부위에 따라 다양한 경로로 투여될 수 있다. (예컨데, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 주입에 의해 폐, 경구 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 주사 또는 투입; 또는 두개 내 (예컨데, 척 수강내, 안구내 또는 뇌실내) 투여를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 비경구 투여는 단일 일시 투여의 형태일 수 있으며, 또는 예를 들어 지속적인 관류 펌프에 의한 투여일 수 있다. 통상의 약학적 담체, 수용성 분말 또는 유성 기제, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 일부 양태에서, 본 원에 제공된 화합물은 경구 및 비경구 투여에 적합하다. 일부 양태에서, 본 원에 제공된 화합물은 경구 투여에 적합하다. 일부 양태에서, 본 원에 제공된 화합물은 비경구 투여에 적합하다. 일부 양태에서, 본 원에 제공된 화합물은 정맥내 투여에 적합하다. 일부 양태에서, 본 원에 제공된 화합물은 경피 투여 (예컨데, 패치 또는 미세바늘을 사용한 투여)에 적합하다. 국소 투여용 약학적 조성물은 (예컨데, 일반 또는 전기자극된) 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적약, 좌약, 액제 및 산제를 포함할 수 있다. 통상의 약학적 담체, 수용성 분말 또는 유성 기제, 점증제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다.

[0257] 또한, 유효 성분으로 본 원에 제공된 화합물 (예컨데, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 (부형제)와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다. 본 원에 제공된 조성물을 제조하는데 있어서, 유효 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되고, 부형제로 희석되거나, 예를 들어 캡슐, 새세이(sachet), 종이 또는 기타 용기의 형태로 이러한 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제의 역할을 하는 경우, 이는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있으며, 유효 성분의 운반체, 담체 또는 매질 역할을 한다. 따라서, 조성물은 정제, 산제, 로렌지, 새세이, 캡슐, 엘릭시르제, 현탁액, 유제, 액제, 시럽, (고체 또는 액상 매질) 에어로졸, 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사제 및 멸균 포장된 산제의 형태일 수 있다.

[0258] 적합한 부형제의 일부 예시는 제한 없이 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 맨니톨, 전분, 검 아카시아, 인산 칼슘, 알긴산, 트래거캔스, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 제형은 추가적으로, 제한 없이, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 광유 등의 윤활제; 습윤제; 유화 및 현탁제; 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미료; 향미제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0259] 활성 화합물은 광범위의 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있고 일반적으로 약제학적으로 유효한 양으로 투여된다. 투여되는 화합물의 양 및 투여 일정은 통상 치료할 상태, 선택된 투여 경로, 실제 투여된 화합물, 개별 대상체의 나이, 몸무게 및 반응성, 대상체 증상의 중증도 등을 포함하는 해당 상황에 따라 의사가 결정하는 것으로 이해될 것이다.

[0260] 또한, 본 원은 본 원에 제공된 화합물, 보다 구체적으로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능

한 염을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시예에서, 키트는 예컨대 본 원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 하나 이상의 운반체 및 키트의 사용 지침 (예컨대, 대상체 치료 지침)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 키트는 본 원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 본 원에 제공된 하나 이상의 추가적인 제제를 포함할 수 있다.

[0261] 일부 양태에서, 키트는 본 원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 화합물 또는 부가적 약학적 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 그리고 가족성 자율신경실조증 치료에 사용된 표준 치료제 또는 보조제에 내성을 갖는 대상에 투여되는 내용물을 표시하는 라벨을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 부가적 약학적 제제는 포스파티딜세린이다. 다른 양태에서, 키트는 본 원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 그리고 비정상인 IKBKAP pre-mRNA 스플라이싱을 발현하는 세포를 갖는 대상체에 투여되는 내용물을 표시하는 라벨을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 키트는 본 원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 부가적 약학적 제제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 그리고 비정상적인 pre-mRNA 스플라이싱으로 인한 중추 신경계 또는 말초 신경계 질병을 앓고 있는 대상체에 투여되는 내용물을 표시하는 라벨을 포함할 수 있다.

[0262] 또 다른 양태에서, 키트는 본 원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 부가적 약학적 제제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 그리고 가족성 자율신경실조증을 앓고 있는 대상체에 투여되는 내용물을 표시하는 라벨을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 키트는 본 원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 그리고 본 원에 제공된 하나 이상의 부가적 약학적 제제와 함께 투여되는 내용물을 표시하는 라벨을 포함할 수 있다.

[0263] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 관련하여 관찰된 농도-생물학적 효과 관계는 대략 $0.001 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 내지 대략 $50 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 대략 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 내지 대략 $20 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 대략 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 내지 대략 $10 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 또는 대략 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 내지 대략 $5 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 범위의 표적 혈장 농도를 나타낸다. 이러한 혈장 농도를 달성하기 위해, 본 원에 기재된 화합물은 예를 들어, 제한 없이, 1.0 ng 내지 $10,000 \text{ mg}$ 과 같이 다양한 투여량으로 투여될 수 있다.

[0264] 일 양태에서, 유효한 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 투약량은 대상체 또는 환자의 특정 요인에 따라 투여될 수 있으며, 여기서 몸무게에 기초하여 투여되는 투약량은 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 3500 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 3000 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 2500 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 2000 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 1500 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 1000 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 500 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 250 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 200 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 150 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 100 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 75 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 50 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 25 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 1 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 0.5 mg/kg/day , 또는 약 0.001 mg/kg/day 내지 약 0.1 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 3500 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 3000 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 2500 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 2000 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 1500 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 1000 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 500 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 250 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 200 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 150 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 100 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 75 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 50 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 25 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 1 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 0.5 mg/kg/day , 또는 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 0.1 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 3500 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 3000 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 2500 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 2000 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 1500 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 1000 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 500 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 250 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 200 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 150 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 100 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 75 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 50 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 25 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 1 mg/kg/day , 또는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 0.5 mg/kg/day 의 범위일 수

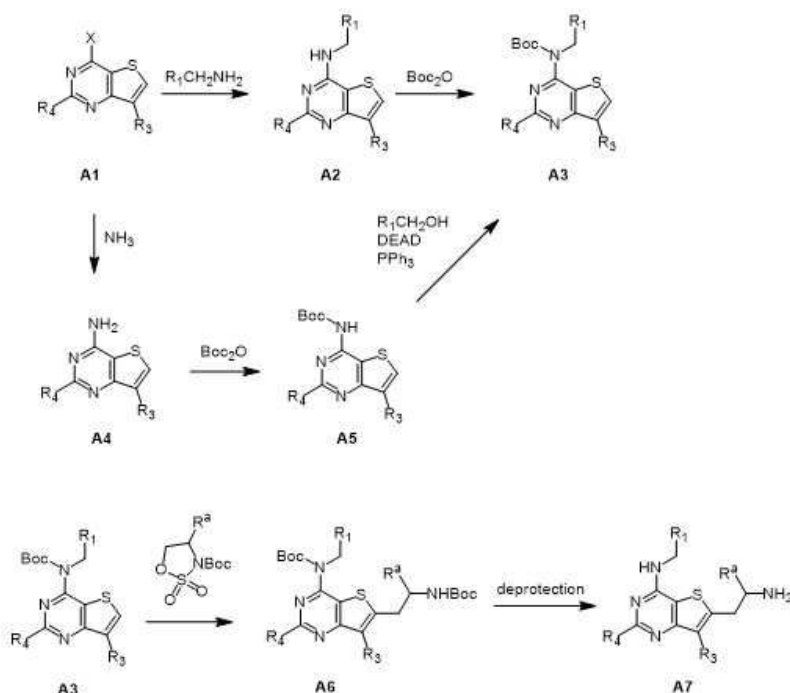
있다.

- [0265] 주어진 대상체에 대한 유효량은 대상과 관련된 요인에 비추어 임상의 또는 당업자의 기술 및 판단 내에 있는 임상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 투여량 및 투여는 조절되어 충분한 수준의 활성 제제를 제공하거나 또는 원하는 효과를 유지할 수 있다. 고려될 요인으로 유전자 스크리닝, 질병 상태의 중증도, 질병 진행 상태, 대상체의 일반적인 건강, 인종, 나이, 몸무게, 성별, 식단, 하루 중 투여 시간 및 회수, 약물 조합(들), 반응 민감도, 다른 치료요법 이력 및 치료요법에 대한 내성/반응성이 포함된다.
- [0266] 유효한 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 투여량은 매일 1회(대략 24시간에 1회; 즉, "q.d."), 2회(대략 12시간에 1회; 즉, "b.i.d." 또는 "q.12h"), 3회(대략 8시간에 1회; 즉, "t.i.d." 또는 "q.8h") 또는 4회(대략 6시간에 1회; 즉 "q.d.s.", "q.i.d." 또는 "q.6h") 경구 투여될 수 있다.
- [0267] 특정 양태에서, 유효 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 투여량은 또한 약 40 내지 약 200 kg 범위의 체중을 갖는 환자 또는 대상체에 대해 단일, 분할 또는 연속 투여량으로 투여될 수 있다 (이 투여량은 이 범위 이상 또는 이하의 환자 또는 대상체, 특히 40kg 미만의 아동에 대해 조정될 수 있다). 일반 성인 대상체는 약 70kg 범위의 중간 체중을 가질 것으로 예상되고, 지속성 약학적 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 매 주 1회 2, 3 또는 4일, 또는 매 2주 1회 투여될 수 있다.
- [0268] 본 원에 기재된 화합물 및 조성물은 당업계에 공지된 임의의 약물 전달 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 비제한적인 예로 경구, 안구, 직장, 협측, 국소, 비강, 설하, 경피, 피하, 근육 내, 정맥 내 (볼루스 및 주 입), 두개 내 및 폐 투여 경로를 포함할 수 있다.
- [0269] 또 다른 양태에서, 투여되는 투여량은 약 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09, 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 3.0, 5.0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 또는 4000 mg/day로 전달하기 위해 제형화된 본 원에 기재된 투여 형태에 기초하여 조정될 수 있다.
- [0270] 임의의 화합물의 경우, 유효량은 초기에 세포 배양 분석 또는 마우스, 기니피그, 침팬지, 마모셋 또는 타마린 동물 모델과 같은 해당 동물 모델에서 추정될 수 있다. 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정하기 위해 해당 동물 모델이 사용될 수도 있다. 그런 다음 이러한 정보를 이용하여 인간에게 투여하기 위한 유용한 투여 및 경로를 결정할 수 있다. 치료 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약학적 절차, 예컨대 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량) 및 LD₅₀(집단의 50%에 대한 치사량)에 의해 결정될 수 있다. 치료 효과와 독성 효과 간의 투여량 비율은 치료 지수이며, LD₅₀/ED₅₀ 비율로 표현될 수 있다. 특정 양태에서, 유효량은 큰 치료 지수가 달성되도록 한다. 특정 양태에서, 유효량은 큰 치료 지수가 달성되는 양이다. 추가의 특정 양태에서, 투여량은 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라 질 수 있다.
- [0271] 본 개시의 범위 내 포함되는 다른 양태는 본 원에 제공된 화합물의 생체 내 대사 산물의 용도이다. 이러한 산물은, 예를 들어 주로 효소적 과정으로 인해 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로 인해 생성될 수 있다. 따라서, 본 개시는 본 원에 제공된 화합물을 이의 대사산물을 수득하기에 충분한 기간 동안 포유류의 조직 또는 포유류와 접촉시키는 것을 포함하는 공정에 의해 생성된 화합물의 용도를 포함한다.
- [0272] 이러한 산물은 전형적으로 본 원에 제공된 화합물의 방사성-표지 동위원소 (예컨대, ¹⁴C 또는 ³H)를 제조하고, 검출가능한 투여량 (예컨대, 약 0.5 mg/kg 초과)의 방사성-표지 화합물을 쥐, 생쥐, 기니피그, 개, 원숭이 또는 인간과 같은 포유류에 투여하여 대사가 일어나기에 충분한 시간 (일반적으로 약 30초 내지 약 30시간)을 투여하고, 그리고 소변, 담즙, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 대사 전환 산물을 확인하는 단계에 의해 확인된다. 전환 산물은 동위원소가 풍부하여 "방사성 표지"가 되기 때문에 쉽게 분리된다 (다른 물질은 대사에 남아있는 항원 결정기에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리된다). 대사물 구조는 통상의 방식, 예컨대 MS 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당업자에게 잘 알려진 통상의 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행될 수 있다. 전환 산물은 생체 내에서 달리 발견되지 않는 한, 자체 생물학적 활성이 없더라도 본 원에 기재된 화합물의 치료적 투여를 위한 진단 분석에 유용하다.
- [0273] 화합물의 제조
- [0274] 일반적인 합성 예시

[0275] 본 원에 개시된 바와 같이, 본 원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 제조하는 방법은 통상적으로 표준, 공지, 표준 합성 방법을 이용한다. 많은 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하고 또는 당업자에게 알려진 기술을 이용에 따르는 특정 합성 예시에서 제조될 수 있다. 치환기를 변경하기 위한 기능적 변형은 화학적으로 가능한 경우 수행될 수 있고 일반적인 반응식 및 해당 분야의 일반적인 지식을 갖는 자의 지식의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기 반응식에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0276] 반응식 A:

[0277] 화학식(I)의 화합물은 하기의 반응식 A에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.



[0278]

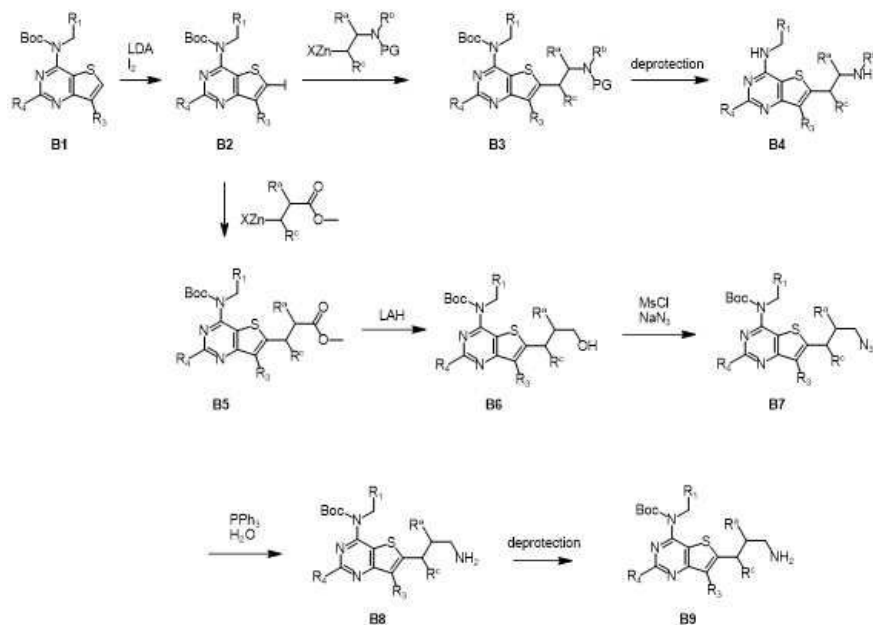
[0279] 화합물 A1 (X=할로젠)을 적절한 온도에서 (DMSO 등과 같은) 적합한 용매를 사용하여 (TEA 등과 같은) 염기의 존재하에 선택적으로 치환된 아릴/헤테로아릴메틸아민으로 처리하여 화합물 A2를 제공한다.

[0280] 촉매제로서 DMAP의 존재 하에 Boc_2O 로 A2를 보호화하여 A3를 제공한다. 대안적으로, 화합물 A1을 암모니아로 처리하여 화합물 A4를 제공하고, 이는 촉매제로서 DMAP의 존재 하에 Boc_2O 로 후속 보호화하여 A5를 제공한다. (THF 등과 같은) 적합한 용매에서 (DEAD/ PPh_3 등과 같은) 대표적인 미츠노부 반응 조건 하에 선택적으로 치환된 아릴/헤테로아릴메틸 알콜과의 A5의 반응으로 A3를 제공한다.

[0281] 화합물 A3를 선택적으로 치환된 시클릴 술파마이드트와 반응시킬 수 있으며, $-78^{\circ}C$ 와 같은 적합한 온도에서 (THF 등과 같은) 적합한 용매에서 (LDA 등과 같은) 강염기의 존재 하에 대응하는 아미노 알콜로부터 제조되어 A6를 제공한다. (HCl 등과 같은) 산으로 처리하여 탈보호화가 달성될 수 있어 화합물 A7을 제공한다.

[0282] 반응식 B:

[0283] 화학식(I)의 화합물은 하기의 반응식 B에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.



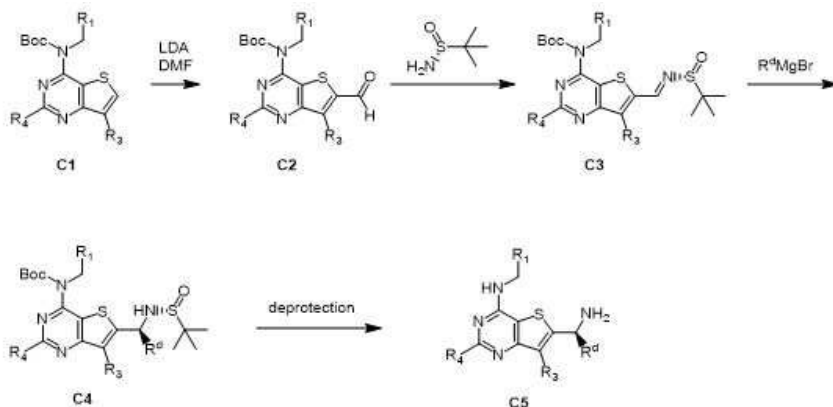
[0284]

[0285] 화합물 **B1**을 -78°C 와 같은 적합한 온도에서 (THF 등과 같은) 적합한 용매에서 (LDA와 같은) 강염기의 존재 하에 아이오다인과 반응시켜 **B2**를 제공한다. 화합물 **B2**를 적합한 온도에서 (THF와 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호화된 아미노-함유 알킬/시클로알킬 아연 시약으로 네기시 반응시켜 화합물 **B3**로 전환시킬 수 있다. (디옥산 또는 TFA 중 HCl과 같은) 산으로 **B3**를 처리하여 화합물 **B4**를 제공한다.

[0286] 대안적으로, 화합물 **B2**를 적절한 온도에서 (THF와 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호화된 에스테르-함유 알킬/시클로알킬 아연 시약으로 네기시 반응시켜 화합물 **B5**로 전환시킬 수 있다. 화합물 **B5**를 (THF와 같은) 적합한 용매에서 (LAH와 같은) 환원 시약에 의해 상응하는 알콜 **B6**로 추가로 전환시킬 수 있다. 또한, 알콜 **B6**을 (DCM과 같은) 적합한 용매에서 (TEA와 같은) 염기의 존재 하에 메실 클로라이드와 반응시킨 후 (DMF와 같은) 적절한 용매에서 소듐 아자이드와 반응시켜 아지드 **B7**로 변형시킬 수 있다. 아자이드 **B7**를 슈타우딩거 반응 조건 (물 및 THF 중 PPh₃)에 두어 상응하는 아민 **B8**를 제공하고, 이는 (디옥산 또는 TFA 중 HCl과 같은) 산으로 탈보호화될 수 있어 화합물 **B9**를 제공한다.

[0287] 반응식 C:

[0288] 화학식(I)의 화합물은 하기의 반응식 C에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.



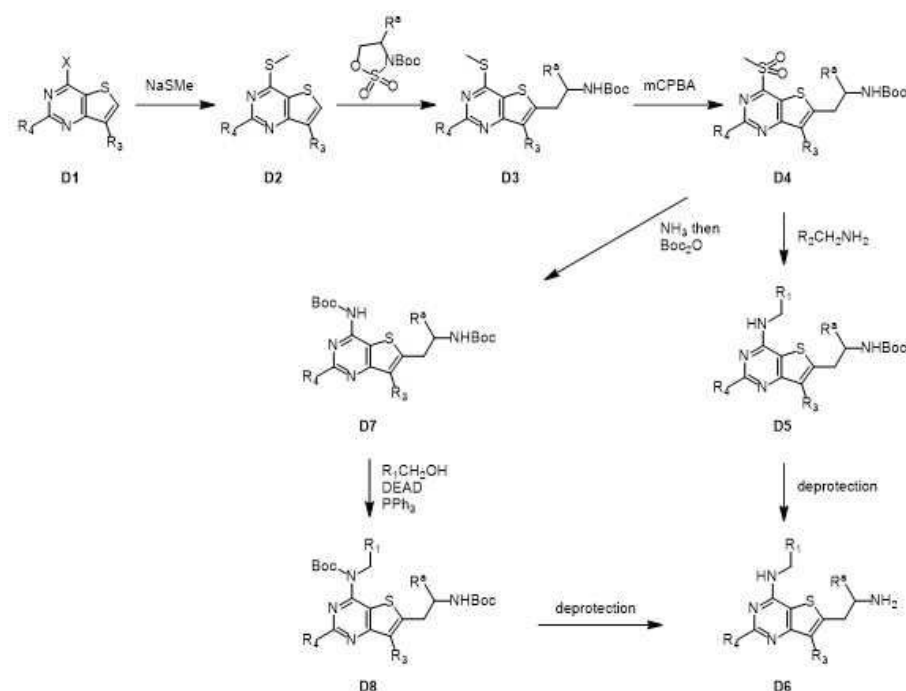
[0289]

[0290] 화합물 **C1**을 -78°C 와 같은 적합한 온도에서 (LDA와 같은) 강염기로 처리하고, 이어 (THF와 같은) 적합한 용매에서 상응하는 알데히드 **C2**로 전환시킬 수 있다. 화합물 **C2**를 적절한 온도에서 (DCE와 같은) 적합한 용매에서 (CuSO₄와 같은) 루이스 산의 존재 하에 엘만 술펜아미드로 농축시킬 수 있어 화합물 **C3**를 제공한다. 를 (THF와

같은) 적합한 용매에서 그리나드 시약과 반응시켜 화합물 **C4**를 제공하고, 이는 (디옥산 또는 TFA 중 HCl과 같은) 산으로 추가로 탈보호화될 수 있어 화합물 **C5**를 제공할 수 있다.

[0291] 반응식 D:

[0292] 화학식(I)의 화합물은 하기의 반응식 D에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.



[0293]

[0294] 화합물 **D1** (**X**=할로겐)을 적절한 온도에서 (THF와 같은) 적합한 용매에서 소듐 티오메톡시드와 반응시켜 전환시킨다. 화합물 **D2**를 선택적으로 치환된 시클릭 술폰아미드와 반응시켜 -78°C 와 같은 적합한 온도에서 THF와 같은 적합한 용매에서 (LDA와 같은) 강염기의 존재 하에 상응하는 아미노알콜로부터 제조하여 화합물 **D3**를 제공한다. 그런 다음 화합물 **D3**를 (DCM과 같은) 적합한 용매에서 (mCPBA와 같은) 산화제에 의해 **D4**로 산화시킨다. **D4**를 적절한 온도에서 적합한 용매를 사용하여 (TEA와 같은) 염기의 존재 하에 선택적으로 치환된 아릴/헤테로아릴메틸아민과 반응시켜 화합물 **D5**를 제공한다. (디옥산 또는 TFA 중 HCl과 같은) 산으로 처리하여 **D5**를 탈보호화시켜 화합물 **D6**를 제공한다.

[0295] 대안적으로, 화합물 **D4**를 디옥산과 같은 용매에서 암모니아로 처리할 수 있고, 이어 촉매제로서 DMAP의 존재 하에 Boc_2O 로 보호화시켜 **D7**를 제공한다. **D7**를 (THF와 같은) 적합한 용매에서 (DEAD/ PPh_3 와 같은) 전형적인 미츠노부 반응 조건 하에 선택적으로 치환된 아릴/헤테로아릴메틸 알콜과 반응시켜 **D8**를 제공하고, 이는 (디옥산 또는 TFA 중 HCl 등과 같은) 산을 사용하여 탈보호화될 수 있어 화합물 **D6**를 제공한다.

[0296] 화합물의 제조

[0297] 특정 합성 예시

[0298] 보다 상세하게 기재하고 이해를 돕기 위해, 본원에 기재된 화합물의 범위를 보다 완전하게 설명하기 위해 하기의 비-제한적 실시예가 제공되며, 그의 범위를 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 현재 알려지거나 나중에 개발될 수 있는 본원에 기재된 화합물의 이러한 변형은 당업자의 범위 내에서 확인될 것이며, 본원에 기재되고 이후 청구되는 화합물의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 이러한 예는 특정 화합물의 제조를 설명한다. 당업자는 이들 실시예에 기재된 기술이, 당업자에 의해 기재된 바와 같이, 합성 실행에서 잘 기능하고, 따라서 그 실행을 위한 바람직한 모드를 구성한다는 것을 이해할 것이다. 다만, 당업자는 본 개시에 비추어 볼 때 개시된 특정 방법에서 많은 변경이 이루어질 수 있고 여전히 본 개시의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 비슷하거나 유사한 결과를 얻을 수 있는 것으로 인식해야 함을 이해해야 한다.

[0299] 구현된 화합물의 하기 실시예 외에, 달리 명시하지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 반응 조건, 실험 데이터 등을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 변형된 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 이러한 모든 숫자는 반응에 의해 또는 다양한 실험 조건의 결과로 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근

사치를 나타낸다. 따라서, 실험 재현성의 예상 범위 내 결과 데이터의 맥락에서 용어 "약"은 평균과의 표준 편차에 따라 달라질 수 있는 제공된 데이터의 범위를 의미한다. 또한 제공된 실험 결과의 경우, 결과 데이터를 반올림하거나 내림하여 유효 숫자의 손실 없이 데이터를 일관되게 표시할 수 있다. 적어도, 그리고 청구범위의 범주에 대한 등가 교리의 적용을 제한하려는 시도가 아니라, 각 수치 매개변수는 당업자가 사용하는 유효 자릿수 및 반올림 기법을 고려하여 해석되어야 한다.

[0300] 본 개시의 넓은 범위를 제시하는 수치 범위 및 매개변수는 근사치이지만, 하기 제시된 실시예에 제시된 수치는 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나 모든 수치는 본질적으로 각 테스트 측정에서 발견된 표준 편차로 인해 필연적으로 발생하는 특정 오류를 포함한다.

[0301] 화합물 예시

[0302] 상기 및 본 기재내용 전체에서 사용된 바와 같이, 달리 명시하지 않는 한, 하기 약어들은 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

약어	의미
Δ	가열 (화학), 결실 (생물학), 결여 (생물학)
AcOH or HOAc	아세트산
Ac ₂ O	아세트산 무수화물
Ar	아르곤
ACN or CH ₃ CN	아세토니트릴
atm	분위기
Boc	tert-부톡시-카보닐
Boc ₂ O	디-tert-부틸 디카보네이트
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -부틸 리튬
<i>t</i> -Bu.PBF ₄	tri- <i>t</i> -부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트
°C	섭씨온도
CaCl ₂	염화칼슘
Celite [®] or Celite	규조토
Cs ₂ CO ₃	세슘 카보네이트
CuI	구리 (I) 요오드
CuSO ₄	구리 (II) 황산염
d/h/hr/hrs/min/s	일(d)/시(h, hr 또는 hrs)/분(min)/초(s)
DABCO	1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM or CH ₂ Cl ₂	디클로로메탄
DEAD	디에틸 아조디카복실레이트
DMA	<i>N,N</i> -디메틸아닐린
DMAP	4-(디메틸아미노)피리딘 또는 <i>N,N</i> -디메틸피리딘-4-아민
DMF	디메틸포름아이드
DMSO	디메틸설폭사이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Et ₂ O	디에틸 에테르
Et ₂ Zn	디에틸아연
eq.	당량
HCl	염산
H ₂ SO ₄	황산
K ₂ CO ₃	탄산 칼륨
LC/MS, LCMS or LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분광법
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
<i>m</i> CPBA	메타-클로로퍼옥시벤조익 산
MeOH	메탄올
MgSO ₄	황산 마그네슘
MS	질량 분광법
MSH	메탄설포닉 산
MTBE	메틸 <i>t</i> -부틸 에테르
NBS	<i>N</i> -브로모숙신이미드
NEt ₃	트리에틸아민

[0303]

약어	의미
NH ₄ Cl	염화 암모늄
NaBH ₄	소듐 보로하이드라이드
NaH	소듐 하이드라이드
NaHCO ₃	소듐 비카보네이트
NaIO ₄	소듐 퍼아이오데이트
NaOEt	소듐 에톡시드
NaOH	소듐 하이드록시드
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
N ₂	질소
NH ₄ Cl	염화 암모늄
NMM	N-메틸 모폴린
NMR	핵 자기 공명
1. Pd(dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
2. Pd(dppf)Cl ₂ or Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(I), 디클로로메탄 복합체
PhMe or PhCH ₃	톨루엔
POCl ₃	포스포릴 클로라이드 또는 포스포러스(V) 옥시클로라이드
psi	평방 인치당 파운드 압력
PTFE	폴리테트라플루오로에틸렌
PPh ₃	트리페닐포스핀
Rt or rt	실온
RT	체류 시간
RuCl ₃	루테늄 (III) 클로라이드
SO ₂ Cl ₂	설파릴 클로라이드
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오리드
TBSCl	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
TEA, Et ₃ N or NEt ₃	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박막 크로마토그래피
TMS	트리메틸실릴
TMSCl	트리메틸실릴 클로라이드
t-Bu	tert-부틸
XantPhos	4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐

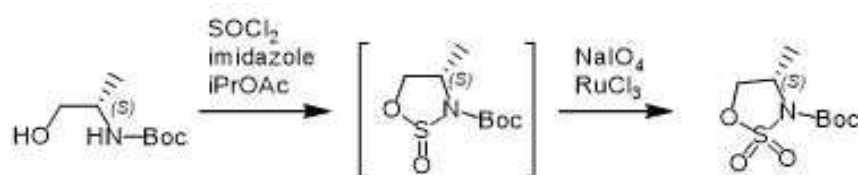
[0304]

[0305]

중간생성물 1

[0306]

tert-부틸 (S)-4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2,2-디옥사이드



[0307]

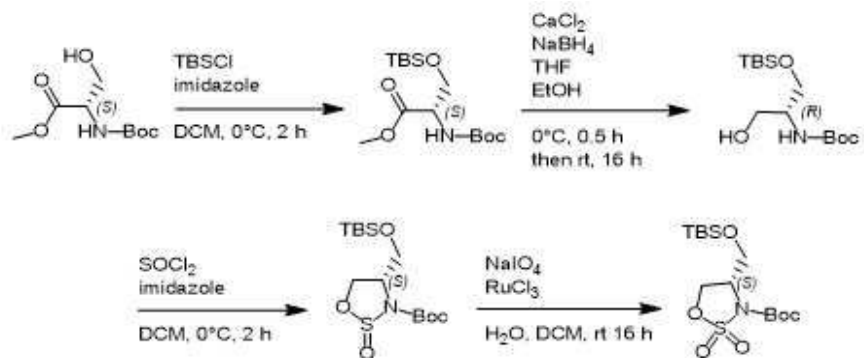
[0308]

30L 둥근 바닥 플라스크 내 i-PrOAc (10L) 중 이미다졸 용액 (3108g, 45.66mol, 8.0eq.)을 드라이 아이스/아세톤 용기에서 -20℃ 내지 -25℃로 냉각시키고, 여기에 15분에 걸쳐 SOCl₂ (2040 g, 17.13 mol, 3.0 eq.)를 적가하고, 이어서 i-PrOAc (10 L) 중 tert-부틸 (S)-(1-하이드록시프로판-2-일)카바메이트 (1000g, 5.71mol, 1.0eq.)를 20분에 걸쳐 적가하였다. 온도를 15℃ 내지 25℃로 상승시킨 후, 혼합물을 15시간 동안 해당 온도에서 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 7.5kg의 얼음과 1.5kg의 물에 부었다. 유기상을 분리하여 소금물 (5L x 2)로 세척하였다. 생성된 유기상을 50L 자켓 반응기로 이동시켜 여기에 MeCN(17L) 및 H₂O (3L)를 첨가하였다. 혼합물을 4℃로 냉각시키고, 여기에 RuCl₃ · 3H₂O (29.8g, 0.11mol, 0.02eq)를 첨가 하고, 이어서, 온도를 8℃ 내지 10℃로 유지하면서 1시간에 걸쳐 NaIO₄ (1342g, 6.2 mol, 1.1 eq.)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 물 (10L)에 부었다. 유기상을 분리하여 aq. 20% Na₂SO₃ (5L x 2) 및 소금물 (5L x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조한 다음 실리카 겔 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 증발시켜 고체 잔류물을 제공하고, 이는 30분 동안 MTBE/페트롤리엄 에테르 (v/v = 1:1, 1.2L)로 분쇄하여 부호너 깔때기를 통해 여과하였다. 고체 케이크를

CH₂Cl₂ (5.4L)에 재용해된 페트폴리움 에테르 (1 L)로 세척하고, 용액을 실리카 겔 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 43℃에서 MTBE (1000mL x 2)를 사용하여 공비증발시켜 *tert*-부틸 (S)-4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2,2-디옥사이드 (1040g, 76.8% 수율)를 백색 고체로 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.69 (dd, *J*= 9.2, 6.0 Hz, 1 H), 4.47 - 4.40 (m, 1 H), 4.22 (dd, *J*= 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 1.53 (s, *J*= 6.4 Hz, 3H).

[0309] 중간생성물 2

[0310] *tert*-부틸 (S)-4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2,2-디옥사이드



[0311]

[0312] 단계 1: *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-O-(*tert*-부틸디메틸실릴)-L-세리네이트

[0313] CH₂Cl₂(250mL) 중 메틸(*tert*-부톡시카보닐)-L-세리네이트 (25g, 114.0mmol)에 0℃에서 이미다졸(62.1g, 912 mmol) 및 TBSCl (32g, 205.9mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후 CH₂Cl₂ (300mL) 및 물 (200mL)의 혼합물에 부었다. 유기상을 분리하여, 물 (2 x 100mL) 및 소금물 (1 x 100mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-O-(*tert*-부틸디메틸실릴)-L-세리네이트 (35.5g, 93.3% 수율)를 오일로 제공하였다. LC-MS: *m/z*: 356.2 [M+Na]⁺.

[0314] 단계 2: *tert*-부틸 (R)-1-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3-하이드록시프로판-2-일)카바메이트

[0315] THF(200 mL) 및 EtOH(100 mL) 중 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-O-(*tert*-부틸디메틸실릴)-L-세리네이트 (35.5g, 106mmol) 용액에 CaCl₂ (23.6g, 213mmol)를 첨가하고, 이어서 0℃에서 NaBH₄ (16.1g, 426mmol)를 첨가하였다.

[0316] 혼합물 0.5시간 동안 0℃에서, 실온에서 16시간 동안 교반한 후 EtOAc (200 mL) 및 물 (150mL)의 혼합물에 부었다. 유기상을 분리하여 물 (2 x 200mL) 및 소금물 (1 x 150mL)로 세척하고, 무수의 Na₂SO₄ 상에서 건조하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축시켜 *tert*-부틸 (R)-1-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3-하이드록시프로판-2-일)카바메이트 (30g, 92.3% 수율) 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: *m/z*: 328.2 [M+Na]⁺; RT=1.93 min.

[0317] 단계 3: *tert*-부틸 (4S)-4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2-옥사이드

[0318] 0℃에서 CH₂Cl₂(300mL) 중 이미다졸 (54g, 785.3mmol) 용액에 OC1₂ (12.9mL, 176.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하고 *tert*-부틸 (R)-1-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3-하이드록시프로판-2-일)카바메이트 (30g, 98.2mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 더 교반한 다음 EtOAc(500mL) 및 물 (400mL)의 혼합물에 부었다. 유기층을 분리하여 물(2 x 800mL) 및 소금물 (800mL)의 혼합물로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축시켜 *tert*-부틸 (4S)-4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2-옥사이드 (32.6g, 94.4% 수율)를 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: *m/z*: 374.1 [M+Na]⁺; RT=2.08 min.

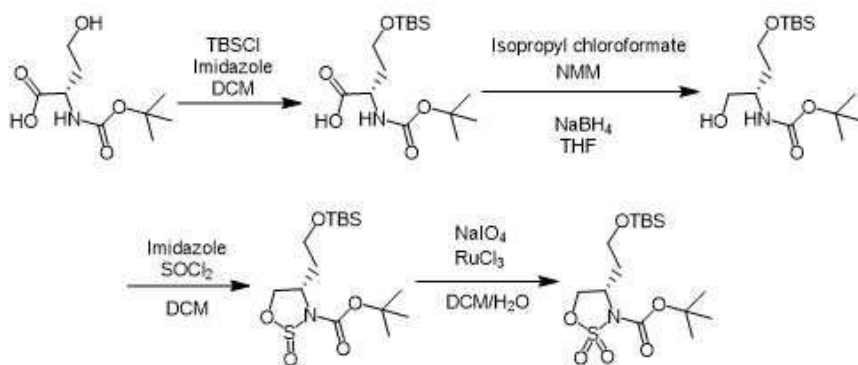
[0319] 단계 4: *tert*-부틸 (4S)-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트

[0320] 물(300mL) 및 CH₂Cl₂(300mL) 중 *tert*-부틸 (4S)-4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-

카복실레이트 2-옥사이드 (32.6g, 92.7mmol) 용액에 실온에서 NaIO_4 (31.8g, 148.0mmol) 및 RuCl_3 (1.94g, 9.3mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음 CH_2Cl_2 ($3 \times 500\text{mL}$)로 추출하였다. 결합된 유기상을 포화된 NaHSO_3 (aq. 500mL)로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)로 정제하고, CH_2Cl_2 /헥산(50-100%)로 용리하여 *tert*-부틸 (4*S*)-4-[[*tert*-부틸 (디메틸)실릴]옥시메틸]-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 (18g, 52.8% 수율)를 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: m/z : 390.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; RT=2.05 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.53-4.51 (m, 2 H), 4.2 (s, 1 H), 3.76-3.69 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 0.81 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

[0321] 중간생성물 3

[0322] *tert*-부틸 (S)-4-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2,2-디옥사이드



[0323] 단계 1: *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-O-(*tert*-부틸디메틸실릴)-L-호모세린

[0324] CH_2Cl_2 (210mL) 중 (*tert*-부톡시카보닐)-L-호모세린(21g, 96.0mmol) 및 이미다졸(52g, 770mmol) 용액에 TBSCl(23g, 153mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음 물(100mL)을 첨가하고, 유기상을 분리하여 소금물(80mL)로 세척하고, 무수의 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공 농축하여 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-O-(*tert*-부틸디메틸실릴)-L-호모세린(31.9g, 99% 수율)을 무색 오일로 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.85 (d, 1H), 4.22 (m, 1 H), 3.69-3.75 (m, 2 H), 1.93-2.01 (m, 2 H), 1.36 (s, 9H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); COOH 미관찰.

[0325] 단계 2: *tert*-부틸 (S)-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-하이드록시부탄-2-일)카바메이트

[0326] 0°C에서 THF(300mL) 중 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-O-(*tert*-부틸디메틸실릴)-L-호모세린 (31.9g, 96mmol) 및 *N*-메틸 모폴린(10.7g, 105mmol)의 용액에 이소프로필 클로로포메이트 (12.8g, 105mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반한 다음 여과하였다. 여과물을 0°C로 냉각시키고, 여기에 물 중 NaBH_4 (4g, 105.0mmol)용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음 물 (100mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하여 소금물 ($2 \times 100\text{mL}$)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 *tert*-부틸 (S)-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-하이드록시부탄-2-일)카바메이트 (20g, 57% 수율)를 무색 오일로 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.41 (s, 1 H), 3.75-3.79 (m, 1 H), 3.66 (t, 1H), 3.55-3.58 (m, 2 H), 1.69-1.99 (m, 2 H), 1.85-1.66 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

[0327] 단계 3: *tert*-부틸 (4*S*)-4-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2-옥사이드

[0328] 0°C에서 CH_2Cl_2 (200mL) 중 이미다졸(2 g, 31 mmol) 용액에 SOCl_2 (13.5g, 113 mmol)를 첨가하였다. 혼합물 1시간 동안 실온에서 교반하고 0°C로 냉각시키고 CH_2Cl_2 (100mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-하이드록시부탄-2-일)카바메이트 (20g, 62.7mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 물(100mL)로 희석시켰다. 유기상을 분리하여 소금물 (10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축시켜 *tert*-부틸 (4*S*)-4-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실

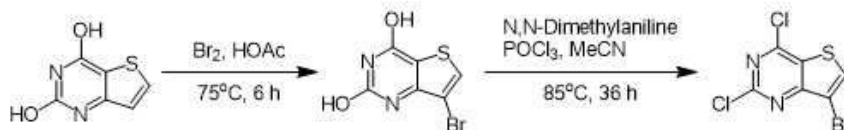
레이트 2-옥사이드를 무색 오일로 제공하였다 (23g, 99% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.83-4.05 (m, 1 H), 3.62-3.69 (m, 2 H), 3.53-3.59 (m, 2 H), 1.60-1.78 (m, 2 H), 1.36 (d, 9 H), 0.81 (d, 9 H), 0.02 (d, 6 H).

[0330] 단계 4: *tert*-부틸 (*S*)-4-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2,2-디옥사이드

[0331] CH_2Cl_2 (300mL) 및 물(310mL) 중 *tert*-부틸 (4*S*)-4-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2-옥사이드 (23g, 62.7mmol) 및 NaIO_4 (31g, 144mmol) 혼합물에 RuCl_3 (0.83g, 4mmol)를 첨가하였다. 반응물을 5시간동안 실온에서 교반하였다. 유기상을 분리하고 10% NaHSO_3 (4 × 150mL) 및 소금물(150mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 페트콜리움 에테르 및 에틸 아세테이트(20:1)로 용리하여 *tert*-부틸 (*S*)-4-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 2,2-디옥사이드를 백색 고체로 제공하였다 (5g, 21% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.95 (q, 2 H), 4.30-3.35 (m, 1 H), 3.64-3.77 (m, 2 H), 1.96-2.11 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

[0332] 중간생성물 4

[0333] 7-브로모-2,4-디클로로티에노[3,2-*d*]피리미딘



[0334]

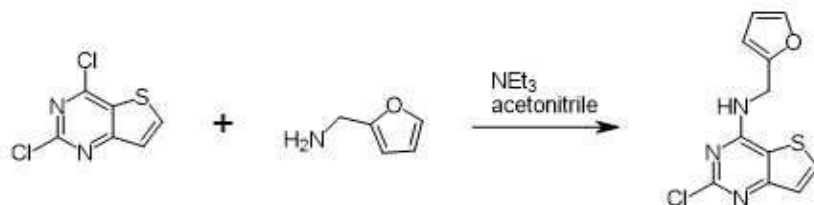
[0335] N_2 기체 하에 16 내지 20°C에서 5L 둥근 바닥 플라스크에 티에노[3,2-*d*]피리미딘-2,4-디올 (250.0g; 1.48mol, 1.00eq.) 및 AcOH (3.0L)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 가열하고, 여기에 60분에 걸쳐 Br_2 (594.0g, 3.71mol, 2.5eq.)를 적가하였다. 반응물을 16°C로 냉각시키기 전에 6시간 동안 이 온도에서 이를 지속시켰다. 혼합물을 물 (8L) 중 Na_2SO_3 (856.8g, 6.8mol, 5.00eq.)의 교반용액에 부었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 여과하여, 여과 케이크를 물로 세척한 다음, 12시간 동안 90°C에서 공기 돌풍 건조용 오븐에서 건조하여 7-브로모티에노[3,2-*d*]피리미딘-2,4-디올 (328 g, 89% 수율)을 황백색 고체로 제공한다. LC-MS: m/z = 248.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (83.6% purity (UV 214 nm, 1.64 min); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.54 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

[0336] 단계 2: 7-브로모-2,4-디클로로티에노[3,2-*d*]피리미딘

[0337] 20°C에서 MeCN (2.7L) 중 7-브로모티에노[3,2-*d*]피리미딘-2,4-디올(297.0g, 1.20mol, 1.00eq.) 혼합물에 30분 동안 *N,N*-디메틸아닐린 (98.00g, 0.82mol, 0.68eq.) 및 POCl_3 (1836.6g, 5.95mol, 5.5eq.)를 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 85°C로 가열하여, 36시간 동안 해당 온도에서 교반한 다음, 냉각시켜 20분에 걸쳐 교반 얼음 (4kg)에 부었다. 추가 30분 동안 10°C에서 교반한 후에, 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 물로 세척하여 12시간 동안 60°C에서 공기 돌풍 건조용 오븐에서 건조하여 7-브로모-2,4-디클로로티에노[3,2-*d*]피리미딘 (272 g, 80% 수율)을 황백색 고체로 제공하였다. LC-MS: m/z 284.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (88.0% 순도, RT =3.66min); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.85 (s, 1H).

[0338] 예시 1 (화합물 2)

[0339] 2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0340]

[0341] 단계 1: 2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0342] 아세트ونی트릴 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 6.40 (qd, J= 3.4, 1.3 Hz, 2H), 5.43 (br s, 1H), 4.88 (d, 0.5 ml) 중 2,4-디클로로티에노[3,2-d]피리미딘 (59mg, 0.28mmol, 1.0eq.), 2-퓨릴메탄아민 (33mg, 0.030ml, 0.33mmol, 1.2eq.) 및 NEt₃ (85mg, 0.12ml, 0.84mmol, 3.0eq.)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석시켜 물 및 소금물로 세척하여, 건조 및 증발시켰다. 아세트ونی트릴 (0.5ml) 중 아민 (33mg, 0.030ml, 0.33mmol, 1.2eq.) 및 NEt₃ (85mg, 0.12ml, 0.84mmol, 3.0eq.)을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석시켜 물 및 소금물로 세척하여, 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (0 내지 10% 구배) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 2-클로로-N-[(2-퓨릴)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (71mg, 96% 수율)을 제공하였다. MS m/z 266.0, 268.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.77 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J= 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.3J= 5.4 Hz, 2H).

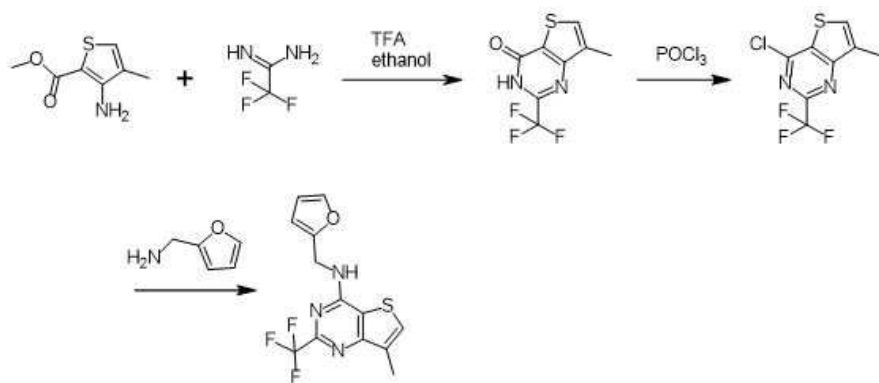
[0343] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 1의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
1	MS m/z 275.1, 277.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.00 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.3 Hz, 2H), 8.23 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 4.72 (d, J=6.0 Hz, 2H).
18	MS m/z 280.2, 282.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 7.90 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); 1 NH 미관찰.
23	MS m/z 291.1, 293.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 8.52 - 8.58 (m, 2H), 7.40 (d, J= 0.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 4.80 - 4.97 (m, 2H), 2.44 (d, J= 0.9 Hz, 3H); 1 NH 미관찰.
42	MS m/z 344.1, 346.1, 348.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.39-7.44 (m, 1H), 7.22 (d, J=0.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.38-5.51 (m, 1H), 4.83 (d, J=5.2 Hz, 2H).
43	MS m/z 355.1, 357.1, 359.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR δ: (DMSO-d ₆) δ: 9.22 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (d, J= 5.8 Hz, 2H), 4.74 (d, J= 6.0 Hz, 2H).
80	MS m/z 359.9, 361.9, 363.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 8.10 (s, 1H), 7.30 (dd, J=5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=5.0, 3.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H); 1 NH not observed.
95	MS m/z 278.2, 280.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.74 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.39, (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.69-4.83 (m, 2H).
96	MS m/z 283.1, 285.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.27 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J=6.0 Hz, 2H).

[0344]

[0345] 예시 2 (화합물 25)

[0346] *N*-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민



[0347]

[0348] 단계 1: 7-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3H-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-원

[0349] 에탄올(12 mL) 중 메틸 3-아미노-4-메틸티오펜-2-카복실레이트 (1770mg, 10.0mmol, 1.0eq.), 2,2,2-트리플루오로아세트아미딘 (2640mg, 20.0mmol, 2.0eq.) 및 TFA (2280mg, 1.53mL, 20.0mmol, 2.0eq.)의 혼합물을 4시간 동안 150°C에서 교반한 다음 냉각시켰다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 처리하였다. 유기층을 분리하여 물 및 소금물로 세척한 다음 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (0 내지 10% 구배) 중 메탄올로 실리카 겔 상에서 정제하여 7-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3H-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-원 (830mg, 35% 수율)을 제공하였다. MS m/z : 235.1 $[M+H]^+$.

[0350] 단계 2: 4-클로로-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘

[0351] 7-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3H-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-원 (560mg, 2.4mmol, 1.0eq.) 및 POCl₃ (4900mg, 3.0mL, 32mmol, 13eq.)의 혼합물을 8시간 동안 105°C에서 교반한 다음 증발시켰다.

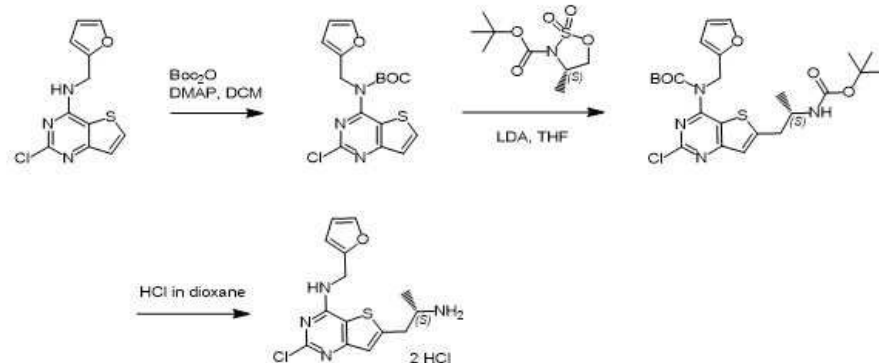
[0352] 잔류물을 에틸 아세테이트 및 aq. 소듐 바이카보네이트 사이에서 구획하였다. 유기층을 분리하여, 소금물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 헥산 (3 내지 15% 구배) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 4-클로로-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘 (170 mg, 28% 수율)을 제공하였다. MS: m/z : 253.1, 255.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H).

[0353] 단계 3: *N*-(2-퓨릴메틸)-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민

[0354] 아세트니트릴(2.0mL) 중 4-클로로-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘 (170mg, 0.67mmol, 1.0eq.)의 용액에 푸르푸릴아민 (330mg, 0.3 mL, 3. mmol, 5. eq.)을 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 교반한 후 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켜 물 및 소금물로 세척한 후, 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 헥산 (5 내지 30% 구배) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔상에서 정제하여 *N*-(2-퓨릴메틸)-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민을 제공하였다. MS: m/z : 314.1 $[M+H]^+$. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.91 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

[0355] 예시 3 (화합물 3)

[0356] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0357]

[0358] 단계 1: *tert*-부틸 (2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0359] 예시 1의 절차에 따라 제조된 2-클로로-N-(2-퓨릴메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (0.265g, 1.0mmol, 1.0eq.)의 혼합물을 디클로로메탄 (3.0mL)에 용해시키고, 이어서 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (0.467g, 2.12mmol, 2.0 q.) 및 4-디메틸아미노피리딘 (13mg, 0.11mmol, 0.1eq.) 첨가하여 완료될 때까지 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시켜 물 및 소금물로 세척하고, 건조하여 증발시켰다. 물질을 헥산 (5 내지 25% 구배) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (0.374g, 96.6% 수율)를 제공하였다. MS m/z 366.2, 368.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 14.0, 3.2, 1.2 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

[0360]

단계 2: *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트

[0361]

-78°C에서 THF(1.0mL) 중 *tert*-부틸 (2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (128mg, 0.35mmol, 1.0eq.)의 용액에 LDA (2.0M, 0.24mL, 0.49mmol, 1.4eq.)를 적가하였다. 15분 후, THF (0.5mL) 중 *tert*-부틸 (4S)-4-메틸-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 (103mg, 0.42mmol, 1.2 q.)의 용액을 첨가하고 1시간에 걸쳐 온도를 0°C 높였다. 반응물을 1.0M 시트릭산으로 퀀칭하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 포화된 NaHCO₃ 용액 및 소금물로 세척한 다음, 건조 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (0 내지 10% 구배) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (51mg, 28% 수율)를 제공하였다. MS m/z 545.2, 547.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.30 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.28 - 6.33 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.32 - 4.56 (m, 1H), 3.95 - 4.10 (m, 1H), 3.14 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.43 - 1.47 (m, 9H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0362]

단계 3: *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(2,4-디클로로티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트

[0363]

디옥산 중 HCl을 사용한 일반적인 Boc 제거 과정. *tert*-부틸N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (21mg, 0.040mmol), 아니솔 (0.25mL) 및 디옥산 (4.0 N, 1.0 mL) 중 HCl의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 에테르로 희석시켜 여과하였다. 고체를 수집하고 건조하여 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(2,4-디클로로티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (15mg, 94% 수율)를 제공하였다. MS m/z 323.2, 325.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올-*d*₄) δ : 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.31 (m, 1H), 6.38 - 6.43 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.31 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0364] 하기의 화합물을 적합한 시약 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 3의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
4	MS m/z 337.3, 339.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.47 (d, $J=1.07$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.41 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H), 6.39 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 3.57 (quin, $J=6.56$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.44 (m, 1 H), 3.34 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 2 H), 1.09 (t, $J=7.55$ Hz, 3 H); 2 Hs 물 피크에 의해 불명료, 3 NHs 미관찰.
5	MS m/z 351.3, 353.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.47 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.41 (m, 1 H), 6.43 (d, $J=3.20$ Hz, 1 H), 6.40 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 1.12 (t, $J=7.48$ Hz, 6 H); 3 NHs 미관찰.
6	MS m/z 365.4, 367.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.47 (d, $J=1.07$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.41 - 6.43 (m, 1 H), 6.39 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 3.60 (dt, $J=9.12, 4.52$ Hz, 1 H), 3.42 (dd, $J=15.72, 4.58$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J=6.26$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.91 (m, 1 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 1.24 - 1.36 (m, 1 H), 1.10 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 1.02 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H); 2 Hs 물 피크에 의해 불명료, 3 NHs 미관찰.
7	MS m/z 365.4, 367.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.47 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.42 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 6.39 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J=15.79, 2.37$ Hz, 1 H), 3.46 (br dd, $J=10.76, 2.52$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J=15.79, 10.60$ Hz, 1 H), 1.15 (s, 9 H); 2 Hs 물 피크에 의해 불명료, 3 NHs 미관찰.
9	MS m/z 334.3, 336.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 8.82 (d, $J=6.56$ Hz, 2 H), 8.11 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.69 - 3.75 (m, 1 H), 3.36 - 3.42 (m, 1 H), 3.27 - 3.29 (m, 1 H), 1.40 (d, $J=6.56$ Hz, 3 H); 3 NHs 미관찰.
10	MS m/z 353.3, 355.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 - 7.32 (m, 1 H), 7.14 (br d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J=4.96, 3.59$ Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 2 H), 1.09 (t, $J=7.50$ Hz, 3 H); 1 H MeOD 피크에 의해 불명료, 3 NHs 미관찰.
12	MS m/z 337.3, 339.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.44 - 7.51 (m, 1H), 6.35 - 6.46 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
13	MS m/z 351.1, 353.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.36-7.44 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.71-4.75 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 3H); 3 NHs 미관찰.
14	MS m/z 339.2, 341.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 8.20 (dd, $J=5.11, 0.99$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=3.20$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J=5.04, 3.51$ Hz, 1 H), 5.62 (d, $J=5.80$ Hz, 2 H), 4.28 - 4.35 (m, 1 H), 4.09 (dd, $J=14.65, 5.95$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J=14.65, 7.78$ Hz, 1 H), 2.04 (d, $J=6.41$ Hz, 3 H); 3 NHs 미관찰.

[0365]

화합물	스펙트럼 데이터
26	MS m/z 371.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.43 (t, J =1.3 Hz, 1H), 6.33 - 6.38 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.62 - 3.72 (m, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (d, J =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
36	MS m/z 363.2, 365.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.42 (dd, J =1.83, 0.76 Hz, 1H), 6.34 (dd, J =3.20, 1.83 Hz, 1H), 6.31 (dd, J =3.20, 0.76 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.28 (m, 1H), 1.82 - 1.86 (m, 1H), 1.36 (d, J =6.56 Hz, 3H), 1.17 - 1.20 (m, 2H), 0.99 - 1.01 (m, 2H); 3 NHs 미관찰.
38	MS m/z 381.0, 383.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.44 (dd, J =1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.40 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.27 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.36 (d, J =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
40	MS m/z 401.0, 403.0, 405.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.46 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.35 (m, 1H), 1.40 (d, J =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
82	MS m/z 417.0, 419.0, 421.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.31 (dd, J =5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, J =3.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J =5.0, 3.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 1.39 (d, J =6.7 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
123	MS m/z 443.0, 445.0, 447.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.30 (d, J =5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (t, J =5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 1.05-1.10 (m, 1H), 0.60-0.75 (m, 2H), 0.45-0.52 (m, 1H), 0.16-0.22 (m, 1H); 3 NHs 미관찰.
124	MS m/z 379.1, 381.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.33 (d, J =5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (t, J =5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.00-1.15 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 2H), 0.49-0.52 (m, 1H), 0.10-0.20 (m, 1H); 3 NHs 미관찰.

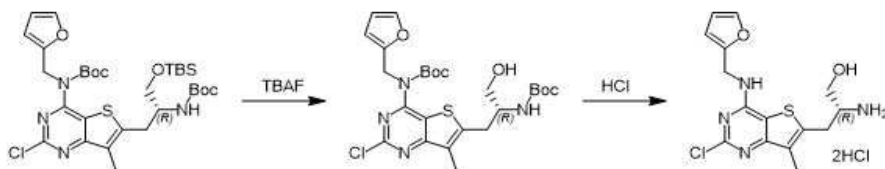
[0366]

[0367]

예시 4 (화합물 19)

[0368]

(2*R*)-2-아미노-3-[2-클로로-4-((푸릴메틸)아미노)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]프로판-1-올 디하이드로클로라이드



[0369]

[0370]

단계 1: *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-[[2-클로로-4-(2-푸릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]메틸]-2-하이드록시-에틸]카바메이트

[0371]

0℃에서 THF(0.5mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-[2-클로로-4-(2-푸릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]에틸]카바메이트 (50mg, 0.088mmol, 1.0eq., 예시 3의 절차, 단계 2)에 따라 제조된)의 용액에 TBAF (THF 중 1.0 M)(0.18mL, 0.18mmol, 2.0eq.)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후에, 혼합물을 에테르로 희석시키고, 물 및 소금물로 세척하여, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 헥산 (5 내지 50% 구매) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-[[2-클로로-4-(2-푸릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]메틸]-2-하이드록시-에틸]카바메이트 (31mg, 78% 수율)를 제공하였다. MS m/z 575.5, 577.5 [M+Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.29 (s, 1H), 6.26 - 6.31 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.86 - 5.00 (m, 1H), 3.88 - 3.99 (m, 1H), 3.70 - 3.77 (m, 1H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 3.22 (d, J =7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1 OH 미관찰.

[0372]

단계 2: (2*R*)-2-아미노-3-[2-클로로-4-(2-푸릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]프로판-1-올 디하이드로클로라이드

[0373] 디옥산 중 HCl을 사용한 일반적인 탈-Boc 절차에 따라 (2R)-2-아미노-3-[2-클로로-4-(2-퓨틸메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]프로판-1-올 디하이드로클로라이드 (10mg, 34% 수율)를 제공하였다. MS m/z 353.3, 355.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.23 - 7.37 (m, 1H), 6.17 - 6.27 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 3.21 - 3.26 (m, 1H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); 3 NHs 및 1 OH 미관찰.

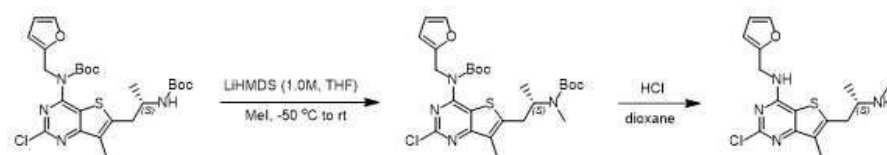
[0374] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 4의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
22	MS m/z 339.2, 341.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.42 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.31-6.37 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.56 (dd, $J=10.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.89-2.99 (m, 1H); 3 NHs 및 1 OH 미관찰.
56	MS m/z 369.1, 371.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.28-7.36 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 4.97-5.03 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 2.40 (s, 3H); 3 NHs 및 1 OH 미관찰.
97	MS m/z 367.2, 369.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.43 - 7.52 (m, 1H), 6.35 - 6.46 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 3.72 - 3.79 (m, 2H), 3.36 - 3.41 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88 - 1.95 (m, 2H); 3 NHs 및 1 OH 미관찰.

[0375]

[0376] 예시 5 (화합물 79)

[0377] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드



[0378]

[0379] 단계 1: *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0380] THF(1mL) 중 *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (111mg, 0.21 mmol, 1.0 eq., 예시 3의 절차, 단계 2)에 따라 제조됨)의 용액에 -50°C에서 LiHMDS (THF 중 1.0M, 0.23mL, 1.1eq.)를 적가하였다. 30분 후에, THF (1mL) 중 MeI (35mg, 0.25mmol, 1.2eq.)를 첨가하였고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 서서히 가온하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 실온에서 교반하고 -50°C로 냉각시켜 시트릭산 몇 방울로 토크하였다. 실온으로 가온한 후에, 반응물을 물 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 물, 소금물로 세척하고 소듐 술페이트 상에서 건조하여 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, CH_2Cl_2 중 0-10% EtOAc로 용리하여 미반응 시작 물질 및 원하는 산물의 혼합물을 제공하고, 이는 prep-HPLC 상에서 추가로 정제되고, 0.1%의 포름산을 포함하는 물 중 20-100% CH_3CN 로 용리하여 *tert*-부틸(S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (67mg, 59 % 수율)를 백색 고체로 제공한다. MS m/z 573.3, 575.3 $[M+Na]^+$.

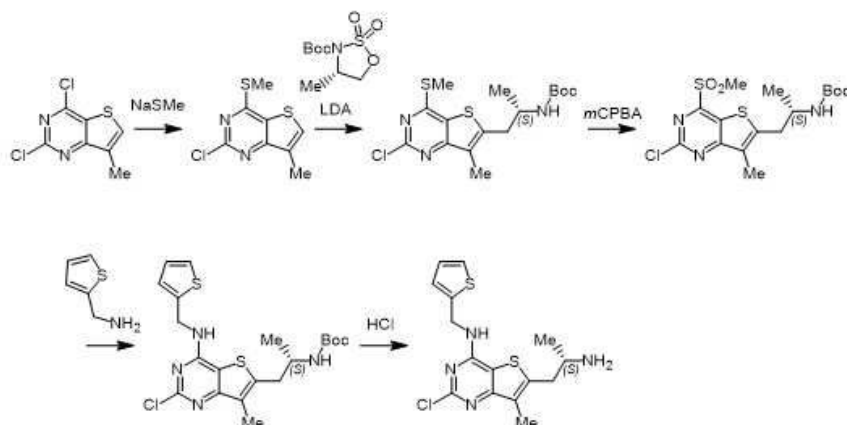
[0381] 단계 2: (S)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸-6-(2-(메틸아미노)프로필)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0382] (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (67mg, 0.12mmol)를 1시간 동안 실온에서 HCl (4 M in 디옥산, 1 mL)의 용액 중 교반하고, 그런 다음 유기 휘발물질을 제거하였다. 미정제 고체를 디에틸 에테르로 분쇄시켜 여과하여 (S)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸-6-(2-(메틸아미노)프로필)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (33mg, 50% 수율)을 하이드로클로라이드

이드 염으로 제공하였다. MS m/z 351.1, 353.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.46 (dd, $J=1.8$, 0.9 Hz, 1H), 6.32-6.45 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.27-1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.

[0383] 예시 6 (화합물 28)

[0384] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0385]

[0386] 단계 1: 2-클로로-7-메틸-4-메틸술파닐-티에노[3,2-d]피리미딘

[0387] 2,4-디클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘 (3.0g, 14mmol, 1.0eq.) 및 소듐 메탄에티올레이트(1.1g, 14mmol, 1.05eq.)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 진공 하에 두고 그런 다음 질소로 충전하였다. THF (55mL)를 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 5.5시간 동안 35°C에서 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 증발시키고 진공 하에 건조하여 2-클로로-7-메틸-4-메틸술파닐-티에노[3,2-d]피리미딘 (2.8g, 84% 수율)을 제공하고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. MS m/z 231.0, 233.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.52 (d, $J=0.92$ Hz, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 2.48 (d, $J=1.07$ Hz, 3 H).

[0388] 단계 2: *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술파닐-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트

[0389] -78°C에서 THF (9.0 mL) 중 2-클로로-7-메틸-4-메틸술파닐-티에노[3,2-d]피리미딘(500mg, 2.16mmol, 1.0eq.)의 용액에 LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2.0 M)(1.3mL, 2.60mmol, 1.2eq.)를 적가하였다. 15분 후, THF (9.0mL) 중 *tert*-부틸 (4S)-4-메틸-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 (617.1mg, 2.60mmol, 1.2eq.)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 -78°C에서 교반한 다음 1.0M 시트릭산으로 퀘칭하고, 이어서 15분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물, 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 술페이트 상에서 건조하여, 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 헥산(2- 25%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸N-[(1S)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술파닐-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (605mg, 72% 수율)를 백색 고체로 제공하였다. MS m/z 388.4, 390.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 4.42 - 4.50 (m, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 3.05 - 3.21 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.19 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H).

[0390] 단계 3: *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술폰닐-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트

[0391] CH_2Cl_2 (25mL) 중 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술파닐-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (605mg, 1.6mmol, 1.0eq.) alc mCPBA (1435mg, 6.2mmol, 4.0eq.)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시켜 aq. 소듐 티오술페이트, 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 술페이트 상에서 건조하여 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 디클로로메탄(0 - 10%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술폰닐-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (286mg, 44% 수율)를 항백색 고체로 제공하

였다. MS m/z 442.1, 444.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 4.44 - 4.61 (m, 1 H), 4.05 (br d, $J=5.65$ Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.15 - 3.22 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.42 - 1.45 (m, 9 H), 1.23 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H).

[0392] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[2-클로로-7-메틸-4-(2-티에닐메틸아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

[0393] DMF(1.5mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술폰닐-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (147mg, 0.35mmol, 1.0eq.)의 용액에 2-티에닐메탄아민 (79 g, 0.70mmol, 2.0eq.)을 첨가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시켜 포화 NH_4Cl , 물 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 술페이트 상에서 건조하고 여과한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 헥산 (10 - 50%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[2-클로로-7-메틸-4-(2-티에닐메틸아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (120mg, 76% 수율)를 황색 고체로 제공하였다. MS m/z 453.2, 455.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.26 (dd, $J=5.11$, 1.14 Hz, 1 H), 7.07 (d, $J=2.90$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J=5.11$, 3.43 Hz, 1 H), 4.90 (d, $J=5.49$ Hz, 2 H), 3.85 - 3.94 (m, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H), 1.17 (d, $J=7.20$ Hz, 3 H); 2 NHs 미관찰.

[0394] 단계 5: 6-[(2*S*)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-*N*-(2-티에닐메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민

[0395] *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[2-클로로-7-메틸-4-(2-티에닐에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (120mg, 0.26mmol, 1.0eq.)를 포함하는 반응 튜브에 디옥산 (4.0M, 2.5mL) 중 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르로 희석시켜 여과하고 추가의 디에틸 에테르로 행구었다. 고체를 24시간 동안 진공 하에 두어 6-[(2*S*)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-메틸-*N*-(2-티에닐메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (90mg, 96% 수율)을 백색고체로 제공하였다. MS m/z 353.1, 355.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.32 (dd, $J=5.11$, 1.14 Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=2.59$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J=5.04$, 3.51 Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 1.36 (d, $J=6.56$ Hz, 3 H); 3 NHs 미관찰.

[0396] 하기의 화합물을 적합한 시약 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 6의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
24	MS m/z : 351.2, 353.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 6.24 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
27	MS m/z : 368.2, 370.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 7.52 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
29	MS m/z : 354.2, 356.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 7.74 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
30	MS m/z : 351.2, 353.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 7.31 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.24-3.26 (m, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.17-3.20 (m, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
31	MS m/z : 368.2, 370.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 7.76 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
32	MS m/z : 349.2, 351.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.70 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 8.59 (t, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.21-3.24 (m, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H), 1 H MeOD 피크에 의해 불명확 3 NHs 미관함.
33	MS m/z : 371.1, 373.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 6.73 (t, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> =4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 3.19-3.22 (m, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
34	MS m/z : 347.2, 349.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 7.37-7.40 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.19-3.22 (m, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
35	MS m/z : 366.1, 368.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.70 (br s, 1H), 8.45-8.50 (m, <i>J</i> =3.8 Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
37	MS m/z : 367.1, 369.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 7.29 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> =5.2, 3.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.24-3.26 (m, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.66-1.83 (m, 2H), 1.08 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
39	MS m/z : 338.3, 340.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.33 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.

[0397]

화합물	스펙트럼 데이터
44	MS m/z : 365.4, 367.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 7.45 (td, <i>J</i> =7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, <i>J</i> =7.7, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
45	MS m/z : 348.3, 350.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.79 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 3.22-3.25 (m, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
50	MS m/z : 349.3, 351.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.26 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.
53	MS m/z : 380.4, 382.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.98 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.04 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.51 (quin, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.66-1.86 (m, 2H), 1.09 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H), 1.1 H MeOD 피크에 의해 불명확; 3 NHs 미관함.
54	MS m/z : 368.3, 370.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.06 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.51 (quin, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.67-1.85 (m, 2H), 1.09 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H), 1.1 H MeOD 피크에 의해 불명확; 3 NHs 미관함.
55	MS m/z : 349.3, 351.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.81 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 7.47 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.1 H MeOD 피크에 의해 불명확; 3 NHs 미관함.
59	MS m/z : 366.3, 368.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.44 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.21-3.23 (m, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H), 1.1 H MeOD 피크에 의해 불명확; 3 NHs 미관함.
60	MS m/z : 366.4, 368.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.12 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 7.29 (ddd, <i>J</i> =7.1, 5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.1 H MeOD 피크에 의해 불명확; 3 NHs 미관함.
69	MS m/z : 352.2, 354.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.08 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.09 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H), 1.1 H MeOD 피크에 의해 불명확.
73	MS m/z : 337.1, 339.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.08-9.15 (m, 1H), 8.23-8.31 (m, 3H), 7.63 (s, 2H), 4.92-4.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
74	MS m/z : 354.1, 356.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.21-3.23 (m, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관함.

[0398]

화합물	스펙트럼 데이터
75	MS m/z , 338.1, 340.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 8.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.28-3.29 (m, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.20-3.22 (m, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
81	MS m/z , 351.3, 353.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 8.81-8.93 (m, 1H), 8.22-8.34 (m, 3H), 7.27-7.39 (m, 1H), 6.12-6.31 (m, 1H), 4.64-4.75 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.06-3.16 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).
89	MS m/z , 363.3, 365.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 9.47 (s, 1H), 9.07 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.72 - 1.88 (m, 2H), 1.12 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
90	MS m/z , 371.1, 373.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.25 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
91	MS m/z , 385.2, 387.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.28 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.48 (quin, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.26-3.29 (m, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.08 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1 H obscured by MeOD peak; 3 NHs 미관찰.
100	MS m/z , 352.8 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 8.62 (t, $J=5.87$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=4.95, 3.00$ Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=4.89, 1.22$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=5.87$ Hz, 2H), 3.09 (sxt, $J=6.31$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J=6.48$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (br s, 2H), 1.02 (d, $J=6.24$ Hz, 3H).
101	MS m/z , 336.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 12.61 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.04-3.27 (m, 1H), 2.87 (br d, $J=6.38$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.03 (d, $J=6.25$ Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.
102	MS m/z , 350.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 7.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.74-4.82 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (d, $J=6.38$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
103	MS m/z , 337.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 8.50 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=5.13$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.48 (br d, $J=5.38$ Hz, 2H), 3.02-3.26 (m, 1H), 2.85 (br d, $J=6.25$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (br s, 2H), 1.02 (br d, $J=6.13$ Hz, 3H).
104	MS m/z , 335.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ : 6.68 (dd, $J=2.63, 1.63$ Hz, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 6.00 (t, $J=3.00$ Hz, 1H), 4.62-4.80 (m, 2H), 3.08-3.29 (m, 1H), 2.84-3.03 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.13 (d, $J=6.38$ Hz, 3H); 4 NHs 미관찰.

[0399]

화합물	스펙트럼 데이터
105	MS m/z, 337.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (클로로포름-d) δ: 8.40 (d, J=1.59 Hz, 1H), 6.46 (d, J=1.59 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.96 (d, J=5.62 Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 2.84-3.01 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.24 Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.
106	MS m/z, 350.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.29-7.35 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (br s, 1H), 2.99 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (br d, J=4.4 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
107	MS m/z, 337.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.88 (s, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H), 8.52-8.57 (m, 1H), 4.51 (d, J=5.38 Hz, 2H), 3.05-3.16 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.48 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.24 Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.
108	MS m/z, 353.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (클로로포름-d) δ: 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.94 (d, J=5.87 Hz, 2H), 3.25-3.34 (m, 1H), 2.83-3.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.24 Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.
109	MS m/z, 336.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 12.66 (br s, 1H), 8.46 (t, J=5.63 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 4.49 (d, J=5.63 Hz, 2H), 3.08 (q, J=6.34 Hz, 1H), 2.84 (d, J=6.38 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51-2.09 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.38 Hz, 3H).
110	MS m/z, 350.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.46 (t, J=5.74 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.45 (d, J=5.62 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.48 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (br s, 2H), 1.01 (d, J=6.24 Hz, 3H).
111	MS m/z, 337.8 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.82 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.77 (br d, J=5.38 Hz, 2H), 2.78-3.11 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (s, 1H), 1.17-1.29 (m, 1H), 1.09 (br s, 3H).
112	MS m/z, 337.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.59 (t, J=5.69 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.55 (d, J=5.62 Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.86 (d, J=6.36 Hz, 2H), 2.20 (s, 5H), 1.02 (d, J=6.24 Hz, 3H).
113	MS m/z, 353.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (메탄올-d4) δ: 8.97 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.96 Hz, 1H), 4.58 (br d, J=1.83 Hz, 2H), 3.01 (br t, J=7.40 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.36 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
114	MS m/z, 336.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 11.77-12.01 (m, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.53 (d, J=5.50 Hz, 2H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.36 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.01 (d, J=6.36 Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.
115	MS m/z, 350.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.51-8.55 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.61 (d, J=5.14 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.24 Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.
116	MS m/z, 351.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.49 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.49 (br d, J=5.50 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.98-3.22 (m, 1H), 2.85 (br d, J=6.50 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (br d, J=5.75 Hz, 3H); 2 NHs 미관찰.

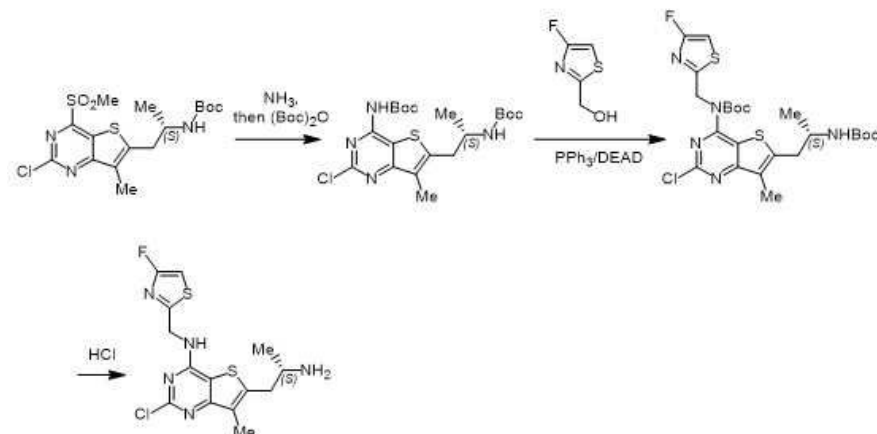
[0400]

화합물	스펙트럼 데이터
117	MS m/z, 337.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (메탄올-d4) δ: 7.76 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.9-3.05 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.38 Hz, 3H); 4 NHs 미관찰.
118	MS m/z, 338.9 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (메탄올-d4) δ: 4.96-5.06 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.10-3.27 (m, 2H), 2.35 (br s, 3H), 1.34 (d, J=6.63 Hz, 3H); 4 NHs 미관찰.
119	MS m/z, 350.0 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (메탄올-d4) δ: 6.59-6.63 (m, 1H), 6.09 (dd, J=3.55, 1.83 Hz, 1H), 5.94-5.98 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.36 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
120	MS m/z, 336.0 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (메탄올-d4) δ: 6.77 (s, 1H), 6.66 (t, J=2.38 Hz, 1H), 6.14 (dd, J=2.57, 1.59 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.89-3.05 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.36 Hz, 3H); 4 NHs 미관찰.

[0401]

[0402] 예시 7 (화합물 92)

[0403] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(4-플루오로-1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0404]

[0405] 단계 1: *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

[0406] 디옥산 (10mL, 4.8mmol, 4.0eq.) 중 N-[(1S)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술폰닐-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (500mg, 1.2mmol, 1.0eq., 예시 6의 절차에 따라 제조됨) 및 암모니아 (0.5mol/L)를 포함하는 둥근바닥 플라스크를 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기 휘발물질을 질소 기류로 제거하였다. 그런 다음, 미정제 잔류물을 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해시키고, 여기에 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (660mg, 3.0mmol, 2.5 q.) 및 디메틸아미노피리딘 (15mg, 0.12mmol, 0.10eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 메탄올(10mL)에 용해시키고, 여기에 탄산칼륨 (700mg, 12mmol, 10eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하여 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 구획하였다. 유기층을 분리하고 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄(0 - 10%)으로 실리카겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (170mg, 31% 수율)를 백색 고체로 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.66 (br s, 1H), 4.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.02-3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0407] 단계 2: *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-[(4-플루오로티아졸-2-일)메틸]카바메이트

[0408] 0℃에서 THF(1 mL) 중 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (170mg, 0.37mmol, 1.0eq.), (4-플루오로티아졸-2-일)메탄올 (74mg, 0.56mmol, 1.5eq.), 및 PPh₃ (157 mg, 0.59 mmol, 1.6 eq.)의 용액에 DEAD (톨루엔 중 40%)(0.25mL, 0.59mmol, 1.5eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(0-20%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert* 부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-[(4-플루오로티아졸-2-일)메틸]카바메이트 (180mg, 84% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 572.2, 574.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.49 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.49 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 3.20 (br dd, J=14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0409] 단계 3: 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(4-플루오로티아졸-2-일)메틸]-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0410] *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-[(4-플루오로티아졸-2-일)메틸]카바메이트 (180mg, 0.31mmol, 1.0eq.)를 포함하는 반응 튜브에 디옥산(3 mL) 중 염산(4 mol/L)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하고 디에틸 에테르로 희석시켜 여과한 다음 디에틸 에테르로 행구었다. 고체를 진공 하에 건조하여 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(4-플루오로티아

줄-2-일)메틸]-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (60mg, 51% 수율)을 백색 고체로 제공하였다. MS m/z 372.1, 374.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 6.82 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.36-3.39 (m, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.26-3.29 (m, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

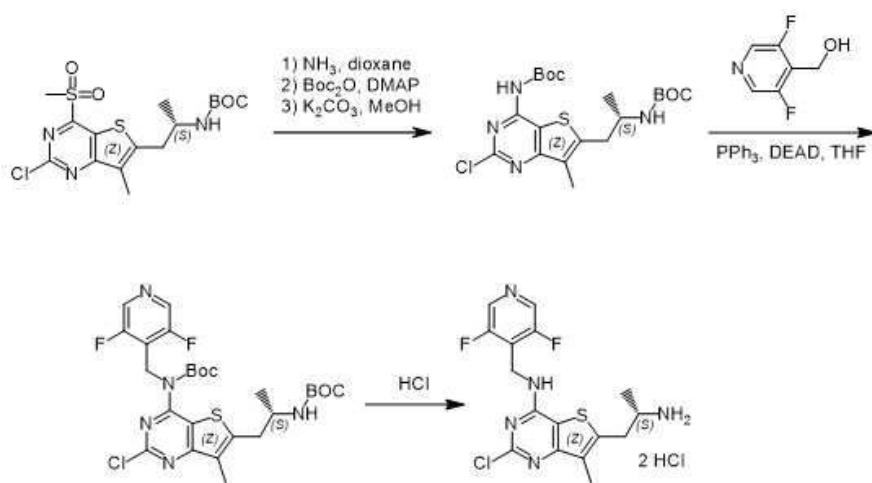
[0411] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 7의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
93	MS m/z 372.1, 374.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.37 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰

[0412]

[0413] 예시 8 (화합물 64)

[0414] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3,5-디플루오로피리딘-4-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드



[0415]

[0416] 단계 1: *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

[0417] 디옥산(10mL, 4.8mmol, 4.0eq.) 중 예시 6의 절차에 따라 제조된 *tert*-부틸N-[(1S)-2-(2-클로로-7-메틸-4-메틸술포닐-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (500mg, 1.2mmol, 1.0eq.) 및 암모니아 (0.5mol/L)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기 휘발물질을 질소 기류로 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (10 mL)에 지연시키고, 여기에 Boc_2O (660mg, 0.69mL, 3.0mmol, 2.5eq.) 및 DMAP (15mg, 0.12mmol, 0.10eq.)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후에 혼합물을 농축하였다. 그런 다음 유기 용매를 증발시켰다. 유기층을 분리하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄(0 내지 10% 구배)으로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸N-[(1S)-2-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (180 mg, 33% 수율)를 제공하였다. MS m/z 457.3, 455.4 $[M-H]^-$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.56 (br s, 1H), 4.44 - 4.58 (m, 1H), 3.95 - 4.11 (m, 1H), 2.99 - 3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

[0418] 단계 2: *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-[(3,5-디플루오로-4-피리딜)메틸]카바메이트

[0419] 0°C에서 THF (1.0mL) 중 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (40mg, 0.088mmol, 1.0eq.), (3,5-디플루오로-4-피리딜)메탄올 (19mg, 0.13mmol, 1.5eq.), 및 PPh_3 (37mg, 0.14mmol, 1.6eq.) 혼합물에 DEAD (톨루엔 중 40%)(0.060mL, 0.13mmol, 1.5eq.)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후에, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었고 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (0 내지 20% 구배) 중 에틸 아세테이트로 살리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-[(3,5-디플루오로-

4-피리딜)메틸]카바메이트 (51mg, 100% 수율)를 제공하였다. MS m/z 606.2, 608.3 $[M+Na]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.28 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.41 - 4.57 (m, 1H), 3.93 - 4.10 (m, 1H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.99 - 3.12 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0420] 단계 3: 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3,5-디플루오로-4-피리딜)메틸]-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드

[0421] *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-[(3,5-디플루오로-4-피리딜)메틸]카바메이트 (5 mg, 0.087mmol)를 2시간 동안 실온에서 디옥산 (1.0mL) 중 HCl로 처리한 다음, 에테르로 희석시켜 여과하였다. 고체를 수집하고 건조하여 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(3,5-디플루오로-4-피리딜)메틸]-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (40mg, 100% 수율)를 제공하였다. MS m/z 384.1, 386.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.57 (br s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

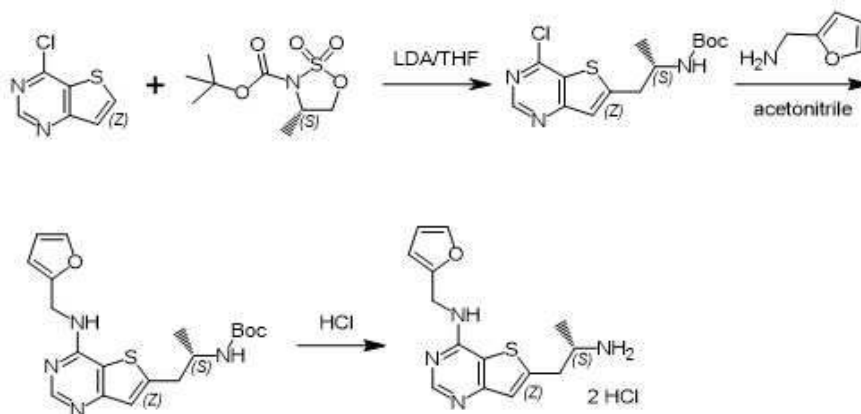
[0422] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 8의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
62	MS m/z 368.1, 370.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.50 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.64 - 1.87 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
98	MS m/z 367.2, 369.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.87 (d, J =2.7 Hz, 1H), 8.66 (d, J =2.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, J =14.6, 8.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.36 (d, J =6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0423]

[0424] 예시 9 (화합물 8)

[0425] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드



[0426]

[0427] 단계 1: *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트

[0428] -78°C에서 THF(8.0mL) 중 4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘 (340mg, 2.0mmol, 1.0eq.)의 용액에 LDA (2.0 M)(970mg, 1.2mL, 2.4mmol, 1.2eq.)를 첨가하였다. 30분 후에, THF (8.0mL) 중 *tert*-부틸 (4S)-4-메틸-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트(620mg, 2.6mmol, 1.3eq.)의 용액을 적가하였다. 온도를 천천히 -20°C로 가온하면서 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 1.0N 시트릭산을 첨가하여 퀀칭하였다. 혼합물을 90분 동안 실온에서 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물, 포화된 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척한 후 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(0 내지 15% 구배) 중 에틸아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-(4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트(160mg, 24% 수율)를 제공하였다. MS m/z 328.2, 330.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.86 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.36 - 4.53 (m, 1H), 3.90 - 4.06 (m, 1H), 3.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.7

Hz, 3H).

[0429] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-퓨릴메틸아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

[0430] 아세토니트릴(0.5mL) 중 *N*-[(1*S*)-2-(4-클로로티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)-1-메틸-에틸]카바메이트 (50mg, 0.15mmol, 1.0eq.) 및 2-퓨릴메탄아민 (74mg, 0.067mL, 0.76mmol, 5.0eq.)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. LC/MS는 천천히 진행되는 반응을 나타내었다. 그런 다음, 혼합물을 4시간 동안 70℃에서 가열하였다. 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 처리하였다. 유기층을 분리하여 물 및 소금물로 세척하고 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (0 내지 100% 구매) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-퓨릴메틸아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트를 제공하였다. MS m/z 389.4, 390.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.65 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.33 - 6.40 (m, 2H), 5.42 - 5.73 (m, 1H), 4.89 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.43 - 4.59 (m, 1H), 3.90 - 4.08 (m, 1H), 3.12 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0431] 단계 3: 6-[(2*S*)-2-아미노프로필]-*N*-(2-퓨릴메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드

[0432] 앞서 획득한 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-퓨릴메틸아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트를 아니솔 (0.2mL) 및 HCl (디옥산 중 4M)(2.0mL)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 대량의 에테르로 희석시켜 여과하였다. 고체를 수집하고 건조하여 6-[(2*S*)-2-아미노프로필]-*N*-(2-퓨릴메틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (2단계에 걸쳐 36mg, 65% 수율)를 제공하였다. MS m/z 289.3, 290.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.75 (s, 1H), 7.36 - 7.49 (m, 2H), 6.29 - 6.45 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.65 - 3.72 (m, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.29 - 3.35 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

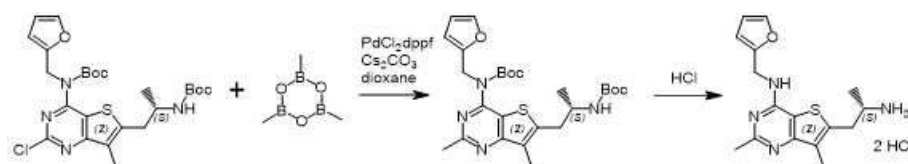
[0433] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 9의 절차에 따라 제조하였다.

Compound	Spectral Data
11	MS m/z 300.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.79 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.69 - 3.79 (m, 1H), 3.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.50 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3 NHs 미관찰.

[0434]

[0435] 예시 10 (화합물 15)

[0436] 6-[(2*S*)-2-아미노프로필]-*N*-[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드



[0437]

[0438] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-퓨릴메틸아미노)-2,7-디메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

[0439] 디옥산 (1.0mL) 및 물 (0.1mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[2-클로로-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (60mg, 0.14mmol, 1.0eq., 예시 3의 절차에 따라 제조됨), 트리메틸보록신 (35mg, 0.039mL, 0.27mmol, 2.0eq.), CS_2CO_3 (130mg, 0.41mmol, 3.0eq.) 및 $PdCl_2dppf$ CH_2Cl_2 복합체 (11mg, 0.014mmol, 0.10eq.)의 혼합물을 아르곤 하에서 2시간 동안 120℃에서 교반하였다. 냉각 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 소금물로 세척한 다음, 건조하여 농축하였다. 잔류물을 헥산(5 내지 50% 구매) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-퓨릴메틸아미노)-2,7-디메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (60mg, 100% 수율)를 제공하였다. MS m/z 417.5 $[M+H-Boc]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.26 (d, 1H), 6.23 - 6.27 (m, 1H), 6.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.40 - 4.58 (m, 1H), 3.94 - 4.11 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.99 - 3.11 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H),

1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0440] 단계 2: 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-(2-퓨릴메틸)-2,7-디메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드

[0441] *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2,7-디메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (60mg, 0.12mmol, 1.0eq.), 아니솔 (0.2mL) 및 HCl(디옥산 중 4M)(1.0mL)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올 몇 방울을 첨가하여 혼합물을 균질하게 만들고, 혼합물을 대량의 에테르로 희석시키기 전에 1시간 동안 더 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에테르로 세척하고 건조하여 6-[(2S)-2-아미노프로필]-N-(2-퓨릴메틸)-2,7-디메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (38mg, 84% 수율)를 제공하였다. MS m/z 317.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.36 (s, 1H), 6.26 - 6.37 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.27 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

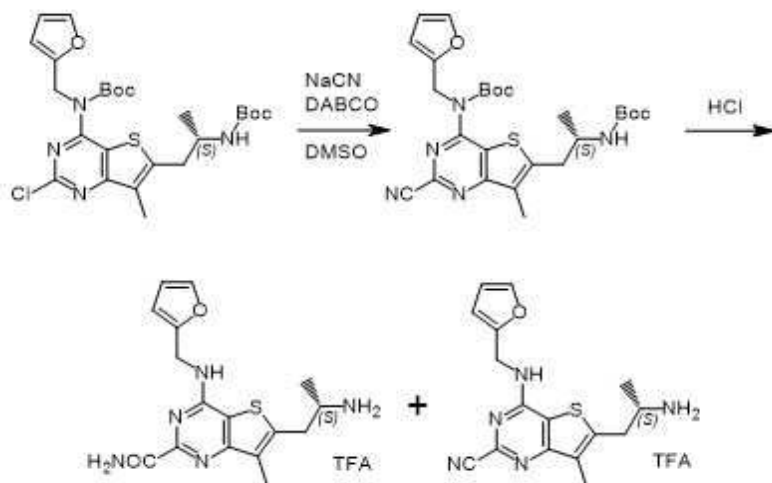
[0442] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 10의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼데이터
16	MS m/z 331.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.31 - 7.39 (m, 1H), 6.25 - 6.36 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 3.11 - 3.19 (m, 1H), 2.91 - 3.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 3H), 1.27 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
17	MS m/z 343.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.30 - 7.39 (m, 1H), 6.23 - 6.31 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.25 - 3.33 (m, 1H), 3.12 - 3.18 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.27 - 2.33 (m, 1H), 1.20 - 1.40 (m, 7H); 3 NHs 미관찰.

[0443]

[0444] 예시 11 (화합물 20 및 21)

[0445] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카복사마이드 트리플루오로아세트산 및 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-[[[(퓨란-2-일)메틸]아미노]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보닐트릴 트리플루오로아세트산



[0446]

[0447] 단계 1: *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[2-시아노-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

[0448] DMSO(1.0mL) 및 물(0.1mL) 중 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[2-클로로-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트(60mg, 0.14mmol, 1.0eq., 예시 3의 절차에 따라 제조됨), 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄 (16mg, 0.14mmol, 1.0eq.), 및 소듐 시아나이드 (10mg, 0.21mmol, 1.5eq.)의 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 그런 다음 4시간 동안 100℃에서 교반한 다음 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켜, 소금물로 세척하고, 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 N-[(1S)-2-[2-시아노-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

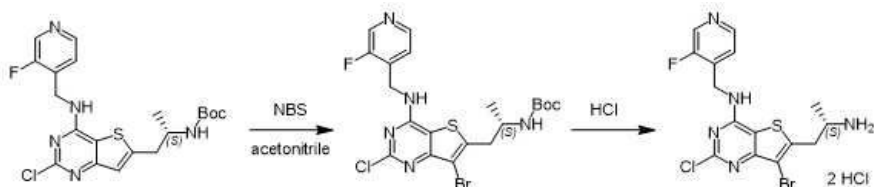
(29mg, 49% 수율)를 제공하였다. MS m/z 428.5 $[M+H]^+$.

[0449] 단계 2: 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-2-카복사마이드 2,2,2-트리플루오로아세트산 및 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세트산

[0450] *tert*-부틸 *N*-[(1S)-2-[2-시아노-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트를 2시간 동안 디옥산 (1.0mL) 중 HCl과 함께 교반한 다음, 에테르로 희석시켜 여과하였다. 고체를 수집하고 prep-HPLC로 정제하여 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-2-카복사마이드 2,2,2-트리플루오로아세트산 (4.8mg, 15% 수율)을 제공하고 [MS m/z 346.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.38 - 7.44 (m, 1H), 6.33 - 6.40 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.57 - 3.67 (m, 1H), 3.16 - 3.25 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1 H MeOD에 의해 불명확; 5 NHs 미관찰] 그리고 6-[(2S)-2-아미노프로필]-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세트산 (10.0mg, 33% 수율)을 제공하였다. MS m/z 328.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.38 - 7.44 (m, 1H), 6.31 - 6.38 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.54 - 3.64 (m, 1H), 3.28 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0451] 예시 12 (화합물 68)

[0452] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-*N*-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드



[0453]

[0454] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[(1S)-2-[7-브로모-2-클로로-4-[(3-플루오로-4-피리딜)메틸아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트

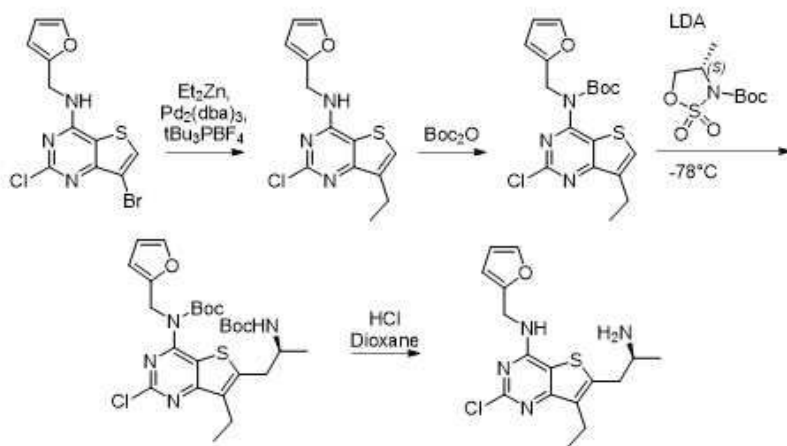
[0455] 아세토니트릴(0.1mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-2-[2-클로로-4-[(3-플루오로-4-피리딜)메틸아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (29mg, 0.064mmol, 1.0eq., 예시 6의 절차에 따라 제조됨), 및 NBS (14mg, 0.077mmol, 1.2eq.)의 혼합물을 8시간 동안 80°C에서 교반한 다음 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨 다음 소금물로 세척하여, 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-2-[2-시아노-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (29mg, 49% 수율)를 제공하였다. MS m/z 530.0, 531.9, 533.9 $[M+H]^+$.

[0456] 단계 2: 6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-*N*-[(3-플루오로-4-피리딜)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드

[0457] *N*-[(1S)-2-[7-브로모-2-클로로-4-[(3-플루오로-4-피리딜)메틸아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-메틸-에틸]카바메이트 (7.0mg, 0.01mmol, 1.0 q.) 및 HCl (디옥산 중 4M)(0.5mL, 2mmol, 200eq.)의 화합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 에테르로 희석시켜 여과하였다. 고체를 수집하고 건조하여 6-[(2S)-2-아미노프로필]-7-브로모-2-클로로-*N*-[(3-플루오로-4-피리딜)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (6.0mg, 90% 수율)를 제공하였다. ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 9.00-9.14 (m, 1H), 8.66-8.78 (m, 1H), 8.08-8.22 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 1.41 (d, J =6.4 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰. δ

[0458] 예시 13 (화합물 77)

[0459] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-에틸-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0460]

[0461] 단계 1: 2-클로로-7-에틸-N-(퓨란-2-일메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0462] 7-브로모-2-클로로-N-(2-퓨릴메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (400mg, 1.2 mmol, 1.0eq., 예시 1의 절차에 따라 제조됨), 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(15mg, 0.05mmol, 0.03eq.), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (24mg, 0.03mmol, 0.015eq.)을 20mL 설팅 유리병에 담았다. THF(5mL)를 첨가하고, 이어서 헥산 (1.3mL, 1.3mmol, 1.1eq.) 중 디에틸아연 (1.0mol/L)을 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후에, 반응물을 포화된 NaHCO₃로 키텅하여 H₂O에 부었다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 소금물로 세척하여 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하여 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하고 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리하여 2-클로로-7-에틸-N-(2-퓨릴메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (210mg, 62% 수율)을 백색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 293.9, 295.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.42 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.83-4.89 (m, 2H), 2.90 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); 1 NH 미관찰.

[0463] 단계 2: *tert*-부틸 (2-클로로-7-에틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0464] 2-클로로-7-에틸-N-(2-퓨릴메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (210mg, 0.7mmol, 1.0eq.), 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (200mg, 0.9mmol, 1.1eq.), 4-디메틸아미노피리 (25mg, 0.2mmol, 0.2eq.), 및 디클로로메탄 (2mL)의 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 감압 하에 농축한 후, 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하고 헥산 중 0-10% EtOAc로 용리하여 N-(2-클로로-7-에틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (260mg, 92% 수율)를 백색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 393.9, 395.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.59 (t, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.19-6.36 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.93 (qd, *J*=7.5, 0.9 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.35 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

[0465] 단계 3: *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2-클로로-7-에틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0466] -78°C에서 THF(4mL) 중 *tert*-부틸 N-(2-클로로-7-에틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (260mg, 0.7mmol, 1.0eq.)의 용액에 THF/헵탄/에틸헥젠 (0.36mL, 0.72mmol, 1.1 q.) 중 리튬 디이소프로필아미드 (2.0mol/L)를 첨가하였다. 1시간 동안 -78°C에서 교반한 후, THF (4 mL) 중 *tert*-부틸 (4S)-4-메틸-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 (216mg, 9.1mmol, 1.3eq.)를 적가하였다. 용기를 제거하여, 반응 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하고, 이 지점에서 1M 시트릭산 (4mL)으로 키텅하여 0.5시간 동안 실온에서 교반을 하였다. 반응 화합물을 EtOAc로 희석시키고 H₂O로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하여 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하고 디클로로메탄 중 0-10% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필]-2-클로로-7-에틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (226mg, 62% 수율)를 연황색 오일로 제공하였다. MS *m/z* 573.3, 575.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.28 (s, 1H), 6.26-6.29 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.95-4.07 (m, 1H), 3.18 (dd, *J*=14.3, 5.5 Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.87 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (t, *J*=7.5 Hz,

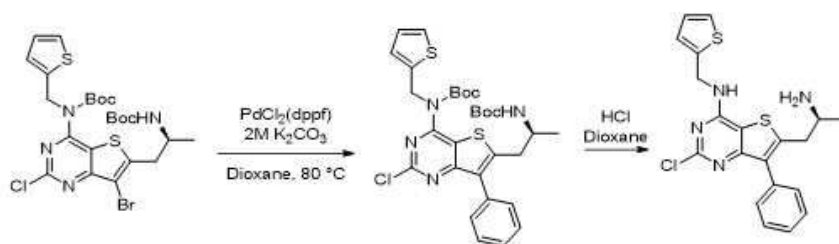
3H), 1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 1 NH 미관찰.

[0467] 단계 4: (S)-6-(2-아미노프로필)-2-클로로-7-에틸-N-(퓨란-2-일메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0468] HCl(디옥산 중 4M)(2mL) 중 *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-에틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (200mg, 0.4mmol, 1.0eq) 용액을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과하고 디에틸 에테르로 헹구어 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-에틸-N-(2-퓨릴메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 (137mg, 97% 수율)를 황백색 고체로 제공하였다. MS m/z 351.1, 353.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.80 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 3H), 7.59 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J=3.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.03-3.19 (m, 1H), 2.63-2.82 (m, 2H), 1.22 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

[0469] 예시 14 (화합물 87)

[0470] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-페닐-N-[(티오펜-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리



[0471]

[0472] 단계 1: *tert*-부틸 (S)-6-(2-((*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필)-2-클로로-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트

[0473] *tert*-부틸 N-[7-브로모-6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-티에닐메틸)카바메이트 (100mg, 0.2mmol, 1.0eq., 예시 3의 절차에 따라 제조됨), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (7mg, 0.008mmol, 0.04eq.), 페닐보로닉산 (23mg, 0.2mmol, 1.0eq.), 1,4-디옥산(1mL), 및 수성 탄산 칼슘 (2M)(0.25mL, 0.50mmol, 2.5eq.)의 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 가열하여, 냉각시키고, 그런 다음 에틸 아세테이트로 희석시켜, 소금물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하여, 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 상에서 정제하고 헥산 중 0-20% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-페닐-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-티에닐메틸)카바메이트 (7 mg, 75% 수율)를 미황색고체로 제공하였다. MS m/z 615.3, 617.4 $[M+H]^+$.

[0474] 단계 2: (S)-6-(2-아미노프로필)-2-클로로-7-페닐-N-(티오펜-2-일메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0475] HCl (디옥산 중 4M)(1mL) 중 *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-페닐-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-티에닐메틸)카바메이트 (75mg, 0.12mmol, 1.0eq.)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 농축하고 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하고 디클로로메탄 중 0-10% MeOH로 용리하여 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-7-페닐-N-(2-티에닐메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 (18mg, 25% 수율)를 연황색으로 제공하였다. MS m/z 415.3, 417.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.54 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

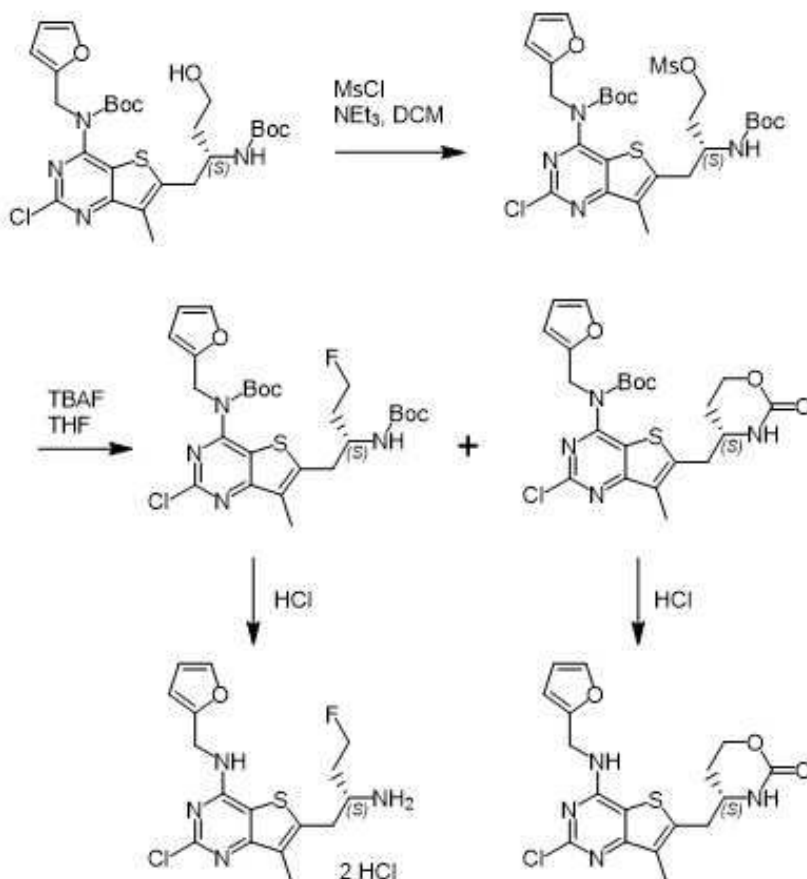
[0476] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 14의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
86	MS m/z : 379.1, 381.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.43 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 1H), 6.83 (dd, $J=5.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.78-4.80 (s, 2H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.03-1.14 (m, 2H), 0.83-0.95 (m, 2H); 3 NHs 미관찰.
88	MS m/z : 449.2, 451.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.48-7.55 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=5.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.92-4.95 (m, 2H), 3.48 (dt, $J=8.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0477]

[0478] 예시 15 (화합물 51 및 52)

[0479] 6-[(2S)-2-아미노-4-플루오로부틸]-2-클로로-*N*-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민디아이드로클로라이드 및 (4S)-4-[(2-클로로-4-[(퓨란-2-일)메틸]아미노)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)메틸]-1,3-옥사지난-2-원



[0480]

[0481] 단계 1: [(3S)-3-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-[4-[*tert*-부톡시카보닐(2-퓨릴메틸)아미노]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]부틸] 메탄술포네이트

[0482] 0°C로 냉각시킨 CH₂Cl₂ (2.0mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-하이드록시-부틸]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (125mg, 0.220mmol, 1.0 q., 예시 4의 절차에 따라 제조됨), 및 DIPEA (58.1mg, 0.0770mL, 0.441mmol, 2.0eq.)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (CH₂Cl₂ 중 1.0M) (490mg, 0.33mL, 0.331mmol, 1.50eq.)를 첨가하였다. LC/MS가 나타내는 바와 같이 반응물이 즉시 완료되었다. 혼합물을 차가운 물 및 CH₂Cl₂로 희석시키고, 1.0M KHSO₄, 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척하여, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 증발시켜 [(3S)-3-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-[4-[*tert*-부톡시카보닐

(2-퓨릴메틸)아미노]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]부틸 메탄술포네이트 (148mg, 104% 수율)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. MS m/z 646.0, 648.0 $[M+H]^+$.

[0483] 단계 2: *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-플루오로부틸)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 및 *tert*-부틸 (S)-(2-클로로-7-메틸-6-((2-옥소-1,3-옥사지난-4-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0484] [(3S)-3-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-[4-[*tert*-부톡시카보닐(2-퓨릴메틸)아미노]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]부틸] 메탄술포네이트 (88.0mg, 0.14mmol) 및 TBAF (1.0 M, 1.0 mL)의 용액을 1시간 동안 교반한 다음, 냉각시켜 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하고 디클로로메탄 (0 내지 10% 구배) 중 에틸 아세테이트로 용리하여 *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-플루오로부틸)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (20mg, 26% 수율)를 제공하고 MS m/z 569.1, 571.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.29-7.32 (m, 1H), 6.24-6.34 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.45-4.68 (m, 3H), 3.99-4.09 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 9H); 그리고 *tert*-부틸 (S)-(2-클로로-7-메틸-6-((2-옥소-1,3-옥사지난-4-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (2 mg, 30% 수율)를 제공하였다. [MS m/z 515.1, 517.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.30-7.34 (m, 1H), 6.25-6.35 (m, 2H), 5.55-5.69 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.08-3.21 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).

[0485] 단계 3: (S)-6-(2-아미노-4-플루오로부틸)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드

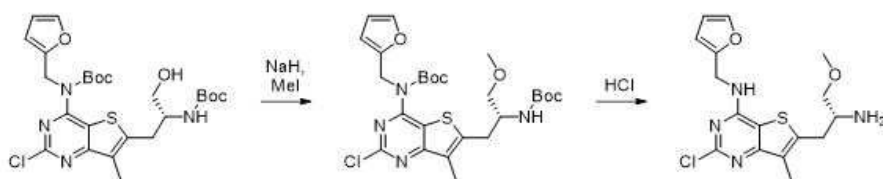
[0486] 디옥산 중 HCl을 사용한 일반적인 탈-Boc 절차를 *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-플루오로부틸)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트에 적용하여 (S)-6-(2-아미노-4-플루오로부틸)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (16mg, 90% 수율)를 제공하였다. MS m/z 369.1, 371.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.45 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.57-4.76 (m, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07-2.19 (m, 2H); 3 NHs 미관찰.

[0487] 단계 4: (S)-4-((2-클로로-4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1,3-옥사지난-2-원

[0488] 디옥산 중 HCl을 사용한 일반적인 탈-Boc 절차를 *tert*-부틸 (S)-(2-클로로-7-메틸-6-((2-옥소-1,3-옥사지난-4-일)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트에 적용하여 (S)-4-((2-클로로-4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)-1,3-옥사지난-2-원 (10mg, 63% 수율)을 제공하였다. MS m/z 393.1, 395.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.41 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.64 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.79 - 4.93 (m, 2H), 4.32 - 4.41 (m, 1H), 4.21 - 4.30 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.13 (d, J =6.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 1H).

[0489] 예시 16 (화합물 76)

[0490] 6-[(2*R*)-2-아미노-3-메톡시프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0491]

[0492] 단계 1: *tert*-부틸 (R)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-메톡시프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

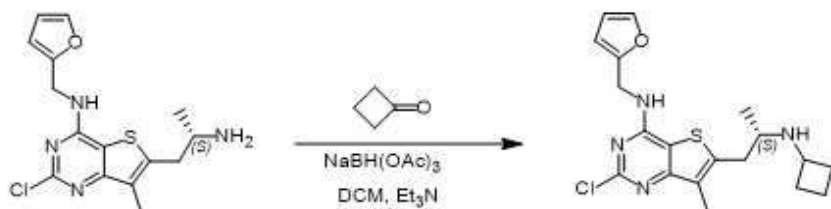
[0493] DMF (0.5mL) 및 THF (1.5mL)의 화합물 중 *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시-프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (100.0mg, 0.2mmol, 1.0eq., 예시 4의 절차에 따라 제조됨)의 교반된 혼합물에 0℃에서 무기 오일 (10mg, 0.25mmol, 1.3eq.) 중 소듐 하이드라이드 (60 mass%)를 첨가하였다. 30분 동안 0℃에서 교반한 후, *tert*-부틸 메틸 에테르 (100 μL, 0.20mmol, 1.1eq.) 중 아이오도메탄 (2.0M) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 12시간 동안 더 교반하였다. 반응물을 H₂O (~5 mL)로 킨칭한 다음 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 소금물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하고 헥산 중 10% 디클로로메탄 함유 0-30% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메톡시-프로필]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (49.0mg, 43% 수율)를 미황색 형태로 제공하였다. MS *m/z* 567.2, 569.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ: 7.36-7.45 (m, 1H), 6.27-6.36 (m, 2H), 5.17-5.24 (m, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 3H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.32-1.37 (m, 9H); 1 NH 미관찰.

[0494] 단계 2: (*R*)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필)-2-클로로-*N*-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민

[0495] 아니솔 (0.40mL, 3.6mmol, 57eq.) 중 *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-[[2-클로로-4-(2-퓨릴메틸아미노)-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]메틸]-2-메톡시-에틸]카바메이트 (30.0mg, 0.06mmol, 1.0eq.) 및 1,4-디옥산 (3.0mL) 중 염산 (4M)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에테르 (~10 mL)로 희석시키고 생성된 불균질 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과하고 디에틸 에테르로 세척하여 황백색 고체를 제공하였으며 이를 고압 하에 건조하여 6-[(2*R*)-2-아미노-3-메톡시-프로필]-2-클로로-*N*-(2-퓨릴메틸)-7-메틸-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (16.0mg, 57% 수율)를 황백색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 367.2, 369.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.72-8.84 (m, 1H), 8.19-8.24 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H), 6.40-6.44 (m, 1H), 6.32-6.35 (m, 1H), 4.67 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

[0496] 예시 17 (화합물 78)

[0497] 2-클로로-6-(2-(시클로부틸아미노)프로필)-*N*-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민

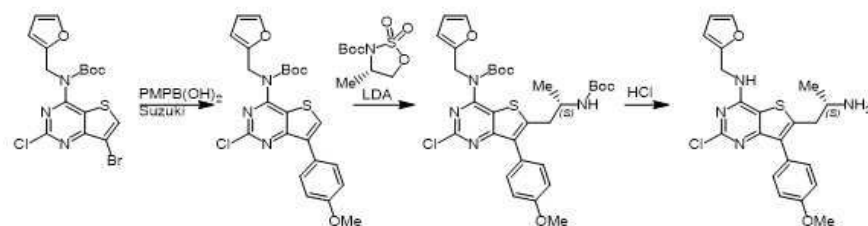


[0498]

[0499] 디클로로에탄(0.3mL) 중 (*S*)-6-(2-아미노프로필)-2-클로로-*N*-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (HCl 염, 63mg, 0.17mmol, 1.0eq. 예시 3의 절차에 따라 제조됨), 시클로부타논 (24mg, 0.34mmol, 2.0eq.), 트리에틸아민 (34mg, 2.0eq.) 및 아세트산 (31mg, 3.0eq.)의 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (111mg, 0.51mmol, 3.0eq.)를 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 냉각 후, 물(몇 방울)을 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 미정제 산물을 여과하고, 메탄올로 세척하였고, 여과물을 농축하여 prep-HPLC로 정제하고 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 5-60% CH₃CN로 용리하여 (*S*)-2-클로로-6-(2-(시클로부틸아미노)프로필)-*N*-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (36mg, 55% 수율)을 포름산 염으로 제공하였다. MS *m/z* 391.2, 393.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ: 8.43 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.18-6.30 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 5H), 1.78-1.93 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.04 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 2 NHs 미관찰.

[0500] 예시 18 (화합물 65)

[0501] 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0502]

[0503] 단계 1: *tert*-부틸 N-[2-클로로-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트

[0504] 예시 3의 절차에 따라 제조된 *tert*-부틸 N-(7-브로모-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (500mg, 1.1mmol, 1.0eq.), 4-메톡시페닐보로닉산 (193mg, 1.2mmol, 1.1eq.), 탄산칼슘 (3.0eq.), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노) 페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (94mg, 0.11mmol, 0.1eq.)의 혼합물에 디옥산 (5mL)을 첨가하고 반응물을 24시간 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하여 에틸 아세테이트로 희석시켜 물, 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 술페이트 상에서 건조시켜 여과하고 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 헥산 (0-2%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 여과하여 *tert*-부틸 N-[2-클로로-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (306mg, 57% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 472.4, 474.4 [M+H]⁺.

[0505] 단계 2: *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트

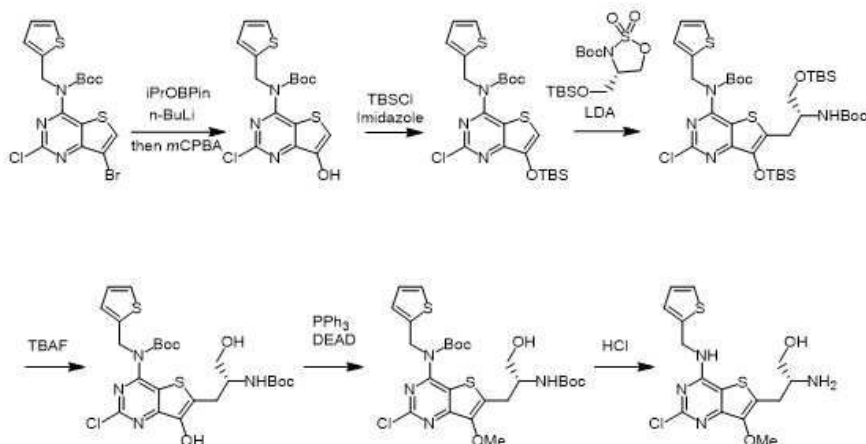
[0506] -78℃에서 THF (0.4mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-클로로-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (93mg, 0.19mmol, 1.0 q.)의 용액에 헥산 (0.08mL, 0.21mmol, 1.1eq.) 중 *n*-부틸리튬 (2.5mol/L)을 적가하였다. 15분 후에, THF (0.4mL) 중 *tert*-부틸 (4S)-4-메틸-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 (51mg, 0.21mmol, 1.1eq.)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 -78℃에서 교반한 다음, 1.0M 시트릭산으로 켄칭하고, 이어서 15분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물, 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 술페이트 상에서 건조하여, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 헥산(2 - 30%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (55mg, 44% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 629.6, 631.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.30-7.31 (m, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.28-6.32 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.39 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.07-3.20 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.03 (d, *J*=6.7 Hz, 3H).

[0507] 단계 3: 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-(2-퓨릴메틸)-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0508] *tert*-부틸 N-[6-[(2S)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로필]-2-클로로-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (55mg, 0.31mmol, 1.0eq.)를 포함하는 반응 튜브에 디옥산 (3 mL) 중 염산 (4M)을 첨가한 다음 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고 여과하여 디에틸 에테르로 행구었다. 고체를 24시간 동안 진공 하에 두어 6-[(2S)-2-아미노프로필]-2-클로로-N-(2-퓨릴메틸)-7-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (18mg, 48% 수율)을 황백색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 429.4, 431.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ: 7.44 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.33-6.37 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.28 (br d, *J*=6.3 Hz, 1H), 3.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 1.17 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0509] 예시 19 (화합물 99)

[0510] (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-7-메톡시-4-{[(티오펜-2-일)메틸]아미노}티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)프로판-1-올



[0511]

[0512] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-(2-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트

[0513] -78℃에서 THF (4mL) 중 예시 3의 절차에 따라 제조된 *tert*-부틸 *N*-(7-브로모-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (1.85g, 1.12mmol, 1.0eq.) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보탈란 (1mL, 4.82mmol, 1.2eq.)의 혼합물에 헥산 (1.9mL) 중 *n*-BuLi (2.5mol/L)를 적가하였다. 용기를 제거하고 반응물을 실온으로 가온하기 전에, 반응물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응물을 sat. NH₄Cl(3mL)로 퐁칭하고, 물로 희석시킨 다음 에틸 아세테이트 (3 x 20mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 소금물로 세척하여, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과한 다음, 농축하였다. 미정제 잔류물을 디에틸에테르 (40mL)에 용해시키고 물 (1.2mL, 12.0mmol, 3.0eq.) 중 과산화수소 (35 mass%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켜 Na₂SO₃로 퐁칭하였다. 그런 다음, 미정제 혼합물을 물에 부어 에틸 아세테이트로 추출하였다. 결합된 유기층을 소금물로 세척하여 Na₂SO₃ 상에서 건조한 다음 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 헥산(0-5%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(2-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (540mg, 34% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 398.1, 400.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.22 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (dd, *J*=5.0, 3.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 1.59 (s, 9H); 1 OH 미관찰.

[0514] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[7-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트

[0515] *tert*-부틸 *N*-(2-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (540mg, 1.3mmol, 1.0eq), *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 (253mg, 1.6mmol, 1.2eq.), 이미다졸 (0.1mL, 1.7mmol, 1.3eq.)의 혼합물에 CH₂Cl₂ (5.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, CH₂Cl₂로 희석시키고 물, 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하여 감압 하에 농축하였다. 미 정제 잔류물을 헥산 (0-20%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[7-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (590mg, 84% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 512.3, 514.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.20 (dd, *J*=5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (dd, *J*=5.0, 3.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.27 (s, 6H).

[0516] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[6-[(2R)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-프로필]-7-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트

[0517] -78℃에서 THF(2. mL)중 *tert*-부틸 *N*-[7-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (590mg, 1.1mmol, 1.0eq.)의 용액에 LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2.0M)(0.7mL, 1.3mmol, 1.2eq.)를 첨가하였다. 15분 후에, THF (2.0mL) 중 *tert*-부틸 (4S)-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2,2-디옥소-옥사티아졸리딘-3-카복실레이트 (550mg, 1.5mmol, 1.3eq.)를 적가하였다. 혼합물을 10분 동안

-78℃에서 교반한 다음 1.0M 시트릭산으로 켄칭하고, 이어서 15분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물, 소듐 바이카보네이트 및 소금물로 세척하였다. 유기층 소듐 술페이트 상에서 건조하여, 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 헥산(2 - 35%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-프로필]-7-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-클로로-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (267mg, 29% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 799.6, 801.6 [*M*+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.19 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, *J*=3.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.92 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.31 (s, 6H), 0.06 (s, 6H).

[0518] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시-프로필]-2-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트

[0519] 0℃에서 THF(2.7mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-프로필]-7-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-클로로-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (267mg, 0.3mmol, 1.0eq.)의 혼합물에 THF (0.6mL, 0.6mmol, 2eq.) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1M)를 적가하였다. 반응 혼합물 24시간 동안 교반한 다음 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 헥산 (0- 50%) 중 에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시-프로필]-2-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (152mg, 90% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 571.3, 573.3 [*M*+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.21 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.09-5.15 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, *J*=3.7, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.10 (dd, *J*=14.0, 5.3 Hz, 1H), 1.77-2.18 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

[0520] 단계 5: *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시-프로필]-2-클로로-7-메톡시-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트

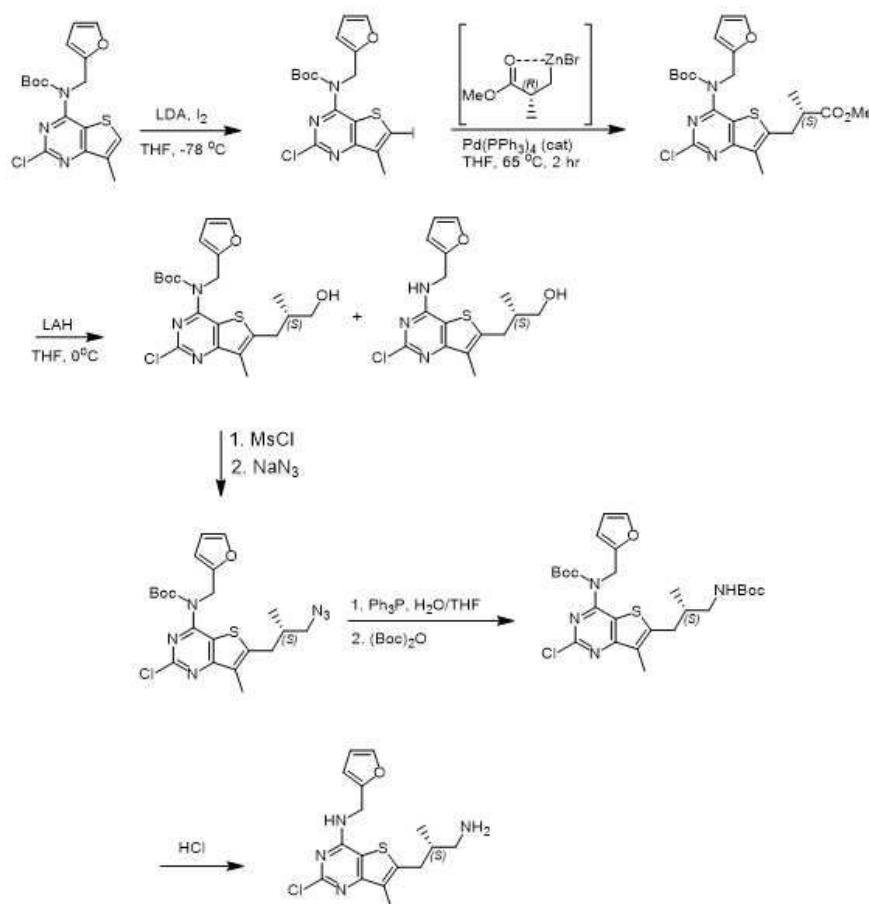
[0521] *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시-프로필]-2-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (152mg, 0.26mmol, 1.0 q.) 및 트리페닐포스핀 (77mg, 0.29mmol, 1.1eq)의 혼합물에 THF (2.6mL)를 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 여기에 톨루엔 (0.1mL, 0.29mmol, 1.1eq.) 중 디에틸 아조디카복실레이트 (40 mass%)를 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산(0- 50%)로 실리카 겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시-프로필]-2-클로로-7-메톡시-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (30mg, 19% 수율)를 제공하였다. MS *m/z* 585.1, 587.1 [*M*+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ: 7.22 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.86 (t, *J*=3.8 Hz, 1H), 5.27 (br s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.80 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.27 (br d, *J*=1.2 Hz, 1H), 2.86 (br dd, *J*=14.6, 9.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.31 (s, 9H); 1 NH 및 1 OH 미관찰.

[0522] 단계 6: (2*R*)-2-아미노-3-[2-클로로-7-메톡시-4-(2-티에닐메틸아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]프로판-1-올

[0523] *tert*-부틸 *N*-[6-[(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시-프로필]-2-클로로-7-메톡시-티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-*N*-(2-티에닐메틸)카바메이트 (30mg, 0.05mmol, 1.0eq.)를 포함하는 반응 튜브에 디옥산 (1mL) 중 염산 (4M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 디에틸 에테르로 희석시킨 다음, 여과하여 디에틸 에테르로 행구었다. 고체를 24시간 동안 진공 하에 건조하여 (2*R*)-2-아미노-3-[2-클로로-7-메톡시-4-(2-티에닐메틸아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]프로판-1-올 (18mg, 91% 수율)을 황색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 385.1, 387.1 [*M*+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ: 7.30 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.96 (br t, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.78 (br dd, *J*=11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.57 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 1 H obscured by MeOD peak; 3 NHs 및 1 OH 미관찰.

[0524] 예시 20 (화합물 66 및 70)

[0525] (2*S*)-3-(2-클로로-4-[(*피란*-2-일)메틸]아미노)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)-2-메틸프로판-1-올 및 6-[(2*S*)-3-아미노-2-메틸프로필]-2-클로로-*N*-[(*피란*-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민



[0526]

[0527] 단계 1: *tert*-부틸 (2-클로로-6-아이오도-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0528]

THF(8mL) 중 예시 3의 절차에 따라 제조된 *tert*-부틸 (2-클로로-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (890mg, 2.34mmol, 1.0eq.)의 용액에 -78℃에서 LDA (THF 중 2.0M, 1.3mL, 1.1eq.)를 첨가하였다. 45분 동안 교반한 후, THF(5mL) 중 아이오다인 (624 mg, 2.46 mmol, 1.05 eq.)의 용액을 적가하고 -78℃에서 1시간 동안 교반을 지속하였다. 반응물을 EtOAc 및 NH₄Cl (sat. aq.)을 첨가하여 퀀칭하고 실온으로 가온하였다. 유기층을 소듐 티오술페이트 용액, 물 및 소금물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-15% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 (2-클로로-6-아이오도-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (1100mg, 93 % 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ: 7.40-7.50 (m, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

[0529]

단계 2: 메틸 (S)-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)(퓨란-2-일메틸)아미노)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)-2-메틸프로파노에이트

[0530]

THF(0.3mL) 중 *tert*-부틸 (2-클로로-6-아이오도-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (134mg, 0.26mmol, 1.0eq.) 및 Pd(PPh₃)₄ (18mg, 0.016mmol, 0.06eq.)의 혼합물에 아르곤 하에 (*R*)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (리케 금속에서, THF 중 0.5M, 0.7mL, 1.3eq)를 첨가하였다. 혼합물 2시간 동안 65℃에서 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 NH₄Cl (sat. aq.)를 추가하여 퀀칭하고 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 물 및 소금물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리하여 메틸 (S)-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)(퓨란-2-일메틸)아미노)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)-2-메틸프로파노에이트 (72mg, 57% 수율)를 무색 오일로 제공하였다. MS *m/z* 502.3, 504.3 [M+Na]⁺.

[0531]

단계 3: *tert*-부틸 (S)-(2-클로로-6-(3-하이드록시-2-메틸프로필)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 및 (S)-3-(2-클로로-4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)-2-메틸

프로판-1-올

- [0532] THF(1.2mL) 중 메틸 (S)-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)(퓨란-2-일메틸)아미노)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸프로파노에이트 (72mg, 0.15mmol, 1.0 eq.)의 용액에 LAH (THF 중 1.0M, 0.18mL, 1.2eq.)를 0℃에서 적가하였다. 반응을 1시간 동안 0℃에서 지속시킨 다음, 시트릭산(1.0M, aq., 1mL)으로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 소금물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-60% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 (S)-(2-클로로-6-(3-하이드록시-2-메틸프로필)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (41mg, 60 % 수율)를 제공하였고 MS m/z 452.3, 454.3 $[M+H]^+$, 그리고 (S)-3-(2-클로로-4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸프로판-1-올(19mg, 36 % 수율)을 제공하였다. MS m/z 352.3, 354.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.44 (s, 1H), 6.30-6.50 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=14.6, 8.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.96-2.08 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 1 NH 및 1 OH 미관찰.
- [0533] 단계 4: *tert*-부틸 (S)-(6-(3-아지도-2-메틸프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트
- [0534] CH_2Cl_2 (1mL) 중 *tert*-부틸 (S)-(2-클로로-6-(3-하이드록시-2-메틸프로필)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (80mg, 0.17mmol, 1.0eq.) 및 DIPEA (47mg, 2.0eq.)의 용액에 0℃에서 CH_2Cl_2 (1mL) 중 MsCl (30 mg, 0.26 mmol, 1.5 eq.)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반한 다음, $NaHCO_3$ (sat. aq.)로 교반하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 물 및 소금물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 미정제 산물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. DMSO (0.3mL) 중 미정제 산물 (93mg, 0.17mmol, 1.0eq.) 및 소듐 아자이드 (35mg, 3.0eq.)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음, $NaHCO_3$ (sat. aq.)로 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 물 및 소금물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 (S)-(6-(3-아지도-2-메틸프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (66mg, 79% 수율)를 제공하였다. ^1H NMR (아세톤- d_6) δ : 7.42 (dd, $J=1.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.28-6.37 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.44 (qd, $J=12.4, 6.0$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J=14.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=14.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (dt, $J=7.9, 6.6$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.06 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).
- [0535] 단계 5: *tert*-부틸 (S)-(6-(3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트
- [0536] THF(1.3mL) 중 *tert*-부틸 (S)-(6-(3-azido-2-메틸프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (66mg, 0.14mmol, 1.0eq.)의 용액에 트리페닐포스핀 (110mg, 0.42mmol, 3.0eq.) 및 물 (25mg, 1.4mmol, 10eq.)을 첨가하였다. 혼합물 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl (sat. aq.)로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 소금물로 세척하고 소듐 술페이트 상에서 건조하였다. 농축 후에, 미정제 물질을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z 451.3, 453.3 $[M+H]^+$.
- [0537] CH_2Cl_2 (1mL) 중 미정제 중간생성물(62mg, 0.14mmol, 1.0eq.)의 용액에 4-DMAP (12mg, 0.097mmol, 0.50eq.)를 첨가하고, 이어서 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (47mg, 0.21mmol, 1.5eq.)를 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 $NaHCO_3$ (sat. aq.)로 퀀칭한 다음, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 물 및 소금물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 (S)-(6-(3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (30mg, 39% 수율)를 제공하였다. MS m/z 573.2, 574.2 $[M+Na]^+$.
- [0538] 단계 6: (S)-6-(3-아미노-2-메틸프로필)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민
- [0539] HCl(디옥산 중 4M)(1mL) 중 *tert*-부틸 (S)-(6-(3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로필)-2-클로로-7-메틸

티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (30mg, 0.054mmol, 1.0eq)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과하고 디에틸 에테르로 행구어 (S)-6-(3-아미노-2-메틸프로필)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (6mg, 32% 수율)을 하이드로클로라이드 염으로 제공하였다. MS m/z 351.2, 353.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.46 (dd, $J=1.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.24-6.45 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.00-3.14 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

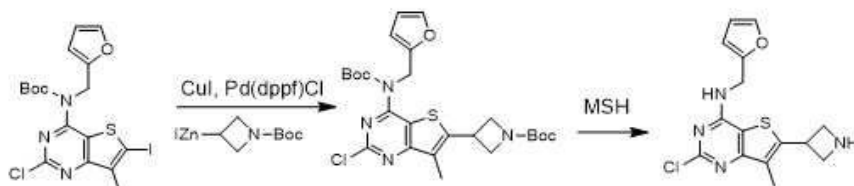
[0540] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 20의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
63	MS m/z 338.3, 340.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.44 (s, 1H), 6.24-6.41 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.64 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.79-1.99 (m, 2H); 1 NH and 1 OH 미관찰.
67	MS m/z 337.2, 339.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.46 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.28-6.43 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.07 (dt, $J=18.8, 7.8$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (br t, $J=7.8$ Hz, 2H); 3 NHs 미관찰.
71	MS m/z 352.1, 354.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.44 (s, 1H), 6.25-6.45 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=14.6, 8.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.88-2.07 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 1 NH and 1 OH 미관찰.
72	MS m/z 351.1, 353.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.45 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.28-6.42 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.99-3.14 (m, 2H), 2.76-2.98 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0541]

[0542] 예시 21 (화합물 41)

[0543] 6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N-((퓨란-2-일)메틸)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0544]

[0545] 단계 1: *tert*-부틸 3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)(퓨란-2-일메틸)아미노)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)아제티딘-1-카복실레이트

[0546] (1-(*tert*-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아연(II) 아이오다이드의 제조: 아르곤 하에 오븐-건조된, 질소-충진 플라스크에 아연 분말 (243mg, 3.7mmol, 2.0eq.) 및 DMA (0.5mL)를 충전하였다. 이 회색 현탁액을 40℃에서 가열하였고 DMA (0.5mL) 중 1,2-디브로모에탄 (113mg, 0.32eq.)의 용액을 적가하고, 이어서 DMAc (0.5mL) 중 TMSCl (26mg, 0.13eq.)의 용액을 적가하였다. 10분간 40℃에서 교반한 후, DMA(2mL) 중 *tert*-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (520mg, 1.84mmol, 1.0eq.)의 용액을 첨가하고 30분 동안 40℃에서 교반을 지속하였다. 냉각 후, 이 유기아연 시약 (DMA 중 ~ 0.5 M)을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0547] 아르곤 하에 DMA (0.5mL) 중 예시 20의 절차에 따라 제조된 *tert*-부틸(2-클로로-6-아이오도-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (105mg, 0.21mmol, 1.0eq.), Pd(dppf)Cl₂ (8.6mg, 0.05eq.) 및 CuI (4.0mg, 0.10eq.)의 혼합물에 유기아연 시약 (~0.5 M in DMA, 0.8 mL, 1.5 eq.)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 1시간 동안 90℃에서 교반하였다. 냉각 후, 반응물을 NH₄Cl (sat. aq.)로 킨칭하고, EtOAc로 추출하여, 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)(퓨란-2-일메틸)아미노)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)아제티딘-1-카복실레이트 (88mg, 79 % 수율)를 제공하였다. MS m/z 535.2, 537.3 $[M+H]^+$.

[0548] 단계 2: 6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N-((퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0549] *tert*-부틸 3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)(퓨란-2-일메틸)아미노)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아제티딘-1-카복실레이트 (88mg, 0.2mmol)를 1시간 동안 실온에서 디옥산 (2mL) 중 메탄술폰산 (422 mg, 20 eq.)의 용액에서 교반 한 다음, 디에틸 에테르로 분쇄하여 여과하였다. 미정제 고체를 prep-HPLC 상에서 정제하고 0.1% TFA를 포함하는 물 중 5-50% CH₃CN로 용리하여 6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-*N*-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (15mg, 28% 수율)을 트리플루오로아세트산 염으로 제공하였다. MS *m/z* 335.3, 337.3, [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.05 (br s, 1H), 8.82 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.54 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J*=3.1, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.54-4.64 (m, 3H), 4.32 (br s, 2H), 4.02 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H).

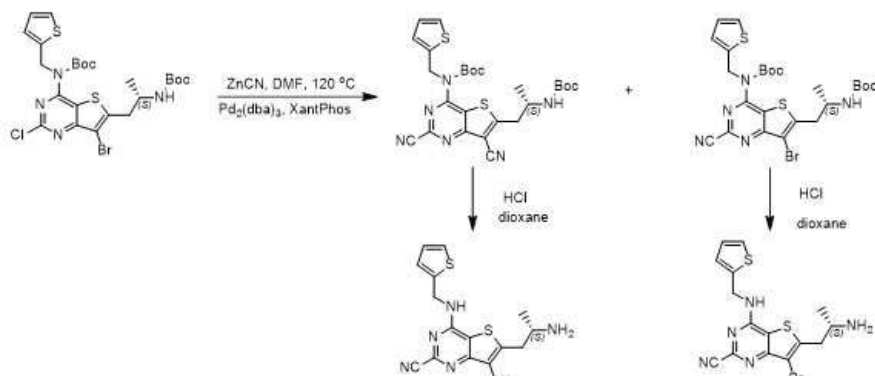
[0550] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 21의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
57	MS <i>m/z</i> 349.3, 351.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.44 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.18-6.36 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2 NH 미관찰.

[0551]

[0552] 예시 22 (화합물 85 및 83)

[0553] 6-[(2*S*)-2-아미노프로필]-4-[[*(*티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-*d*]피리미딘-2,7-디카보니트릴 및 6-[(2*S*)-2-아미노프로필]-7-브로모-4-[[*(*티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-*d*]피리미딘-2-카보니트릴



[0554]

[0555] 단계 1: *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2,7-디시아노티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트 및 *tert*-부틸 (S)-(7-브로모-6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2-시아노티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트

[0556] DMF (1mL) 중 예시 3의 절차에 따라 제조된 *tert*-부틸 (S)-(7-브로모-6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2-클로로티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트 (136mg, 0.22mmol, 1.0eq.)의 탈기된 용액에 아르곤 하에 아연 시아나이드 (15.8mg, 0.60eq.), Pd₂(dba)₃ (10.4mg, 0.05eq.) 및 잔트포스 (13.1mg, 0.10eq.)를 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 1시간 동안 120°C에서 교반한 다음 냉각하였다. 반응물을 NH₄Cl(sat. aq.)로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기상을 건조하여 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 CH₂Cl₂ 중 0-20% EtOAc로 용리하여 각각 *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2,7-디시아노티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트를 제공하였고, MS *m/z* 553.3 [M-H]⁻; 그리고 *tert*-부틸 (S)-(7-브로모-6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2-시아노티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트를 제공하였다. MS *m/z* 506.1, 508.1 [M-H-Boc]⁻.

[0557] 단계 2: (S)-6-(2-아미노프로필)-4-((티오펜-2-일메틸)아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-2,7-디카보니트릴

[0558] 단계 1에서 얻은 *tert*-부틸 (S)-(6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2,7-디시아노티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트를 1시간 동안 실온에서 HCl (디옥산 중 4M, 1mL)의 용액 중 교반한 다음, 유기 휘발물질을 제거하였다. 미정제 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하고 여과하여 (S)-6-(2-아미노프로필)-4-((티오펜-2-일메틸)아미노)티에노[3,2-*d*]피리미딘-2,7-디카보니트릴 (5 mg, 2 단계에 대한 전체 수율의 5%)을

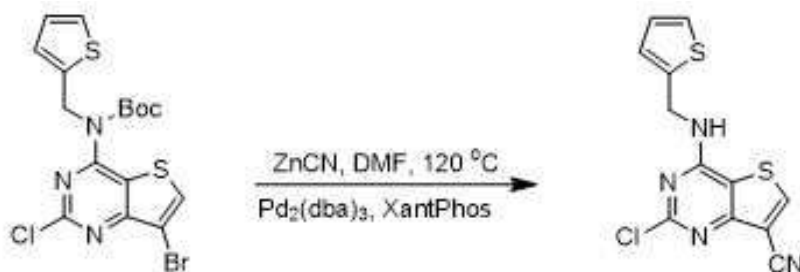
하이드로클로라이드 염으로 제공하였다. MS m/z 355.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.32 (dd, $J=5.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 1H), 6.98 (dd, $J=5.2$, 3.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.73-3.89 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 1.42 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0559] 단계 3: (S)-6-(2-아미노프로필)-7-브로모-4-((티오펜-2-일메틸)아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴

[0560] 단계 1에서 얻은 *tert*-부틸 (S)-(7-브로모-6-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로필)-2-시아노티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트를 1시간 동안 실온에서 HCl (디옥산 중 4M, 1 mL)의 용액 중 교반한 다음 유기 휘발물질을 제거하였다. 미정제 고체를 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 5-40% CH_3CN 로 분취 HPLC 정제하여 (S)-6-(2-아미노프로필)-7-브로모-4-((티오펜-2-일메틸)아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-2-카보니트릴 (10mg, 2 단계에 대한 전체 수율의 11%)을 포름산 염으로 제공하였다. MS m/z 408.1, 410.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.31 (dd, $J=5.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 1H), 6.98 (dd, $J=5.0$, 3.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.71-3.89 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 1.40 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0561] 예시 23 (화합물 84)

[0562] 2-클로로-4-[[(티오펜-2-일)메틸]아미노]티에노[3,2-d]피리미딘-7-카보니트릴

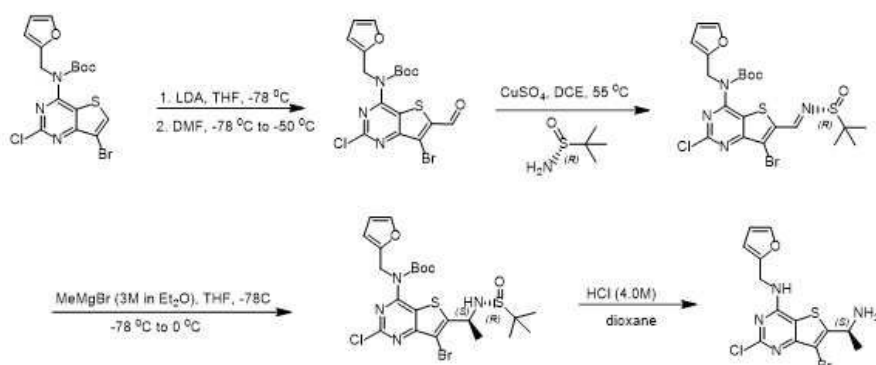


[0563]

[0564] DMF(1mL) 중 *tert*-부틸(7-브로모-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(티오펜-2-일메틸)카바메이트 (101mg, 0.22mmol, 1.0eq.)의 탈기된 용액에 아르곤 하에 아연 시아나이드 (15.8mg, 0.60eq.), $Pd_2(dba)_3$ (10.4mg, 0.05eq.) 및 잔트포스 (13.1mg, 0.10eq.)를 첨가한 다음, 밀봉된 튜브를 1시간 동안 120°C에서 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 NH_4Cl (sat. aq.)로 퀀칭한 다음, EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기상을 건조하여 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 CH_2Cl_2 중 0-10% MeOH로 용리하고, 이어서 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 10-100% CH_3CN 로 HPLC 상에서 추가 정제하여 2-클로로-4-((티오펜-2-일메틸)아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-카보니트릴 (5mg, 7% 수율)을 제공하였다. MS m/z 306.9, 308.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 9.42 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.35 (dd, $J=5.0$, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=5.0$, 3.5 Hz, 1H), 4.77 (d, $J=5.2$ Hz, 2H).

[0565] 예시 24 (화합물 46)

[0566] 6-[(1S)-1-아미노에틸]-7-브로모-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0567]

- [0568] 단계 1: *tert*-부틸(7-브로모-2-클로로-6-포밀티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트
- [0569] -78℃에서 THF(4mL) 중 예시 3에서 제조된 *tert*-부틸(7-브로모-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (500mg, 1.12mmol, 1.0eq.)의 용액에 LDA (THF 중 2.0M, 0.67mL, 1.2eq.)를 첨가하였다. 30분 후, DMF (823mg, 11.2mmol, 10eq.)를 적가하였다. 온도를 -50℃로 상승시켰고, 반응물을 포화된 수성 NH₄Cl로 퀀칭한 다음, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 물로 세척하고, 이어서 소금물로 세척하고, 유기층 소듐 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-25% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸(7-브로모-2-클로로-6-포밀티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (399mg, 75 % 수율)를 황색고체로 제공하였다. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ ppm 10.41 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 6.43-6.44 (m, 1H), 6.39-6.41 (m, 1H), 5.30-5.31 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 9H).
- [0570] 단계 2: *tert*-부틸(*R,E*)-(7-브로모-6-(((*tert*-부틸술피닐)이미노)메틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트
- [0571] DCE(0.4mL) 중 *tert*-부틸(7-브로모-2-클로로-6-포밀티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (162mg, 0.34mmol, 1.0eq.), R-(+)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (50mg, 0.41mmol, 1.2eq.) 및 CuSO₄ (85mg, 0.51mmol, 1.5eq.)의 혼합물을 18시간 동안 55℃에서 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-50% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸 (*R,E*)-(7-브로모-6-(((*tert*-부틸술피닐)이미노)메틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (121mg, 61 % 수율)를 황색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 577.4, 579.4 [M+H]⁺.
- [0572] 단계 3: *tert*-부틸(7-브로모-6-((S)-1-(((*R*)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트
- [0573] THF(1.0mL) 중 *tert*-부틸(*R,E*)-(7-브로모-6-(((*tert*-부틸술피닐)이미노)메틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (110 mg, 0.19mmol, 1.0eq.)의 용액에 -78℃에서 MeMgBr (Et₂O 중 3.0M, 0.096mL, 1.5eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 -20℃로 천천히 가온한 다음, NH₄Cl의 포화된 용액으로 퀀칭한 후 EtOAc로 희석시켰다. 결합된 유기층을 건조하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리하여 *tert*-부틸(7-브로모-6-((S)-1-(((*R*)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (86mg, 76 % 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 7.45 (s, 1H), 6.31-6.40 (m, 2H), 5.45-5.49 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13-5.19 (m, 1H), 1.68 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).
- [0574] 단계 4: (S)-6-(1-아미노에틸)-7-브로모-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드
- [0575] HCl(디옥산 중 4M, 1mL) 중 *tert*-부틸(7-브로모-6-((S)-1-(((*R*)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (86 mg, 0.14mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기 휘발물질을 제거하였고 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하고 여과하여 (S)-6-(1-아미노에틸)-7-브로모-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (12mg, 74% 수율)을 하이드로클로라이드 염으로 제공하였다. MS *m/z* 387.2, 389.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.35 (br t, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.82 (br s, 2H), 7.62 (s, 1H), 6.43 (dd, *J*=3.1, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 4.84-5.06 (m, 1H), 4.70 (br t, *J*=5.2 Hz, 2H), 1.65 (d, *J*=6.7 Hz, 3H).

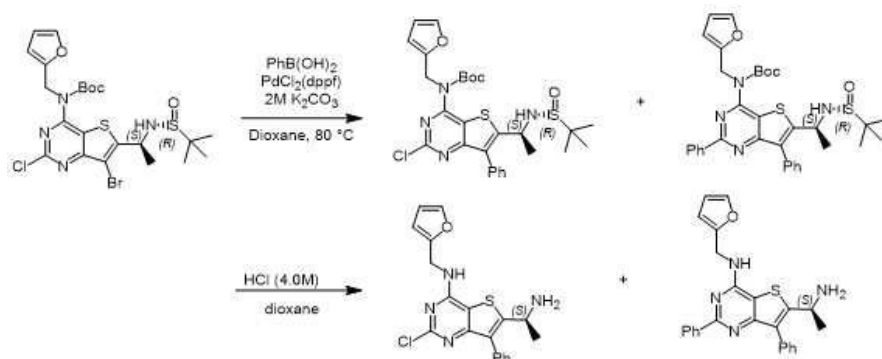
[0576] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 24의 절차에 따라 제조하였다.

화합물	스펙트럼 데이터
47	MS m/z : 323.3, 325.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.99 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.53 (br s, 3H), 7.61 (s, 1H), 6.42 (br dd, $J=3.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.93-5.10 (m, 1H), 4.69 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.62 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
48	MS m/z : 337.3, 339.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.46 (s, 1H), 6.38 (br s, 2H), 4.74-4.85 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
49	MS m/z : 337.3, 339.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- d_4) δ : 7.45 (s, 1H), 6.37 (br d, $J=3.7$ Hz, 2H), 4.74-4.85 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.
94	MS m/z : 323.3, 325.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.99 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.53 (br s, 3H), 7.61 (s, 1H), 6.42 (br dd, $J=3.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.85-5.08 (m, 1H), 4.69 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

[0577]

[0578] 예시 25 (화합물 58 및 61)

[0579] 6-[(1S)-1-아미노에틸]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 및 6-[(1S)-1-아미노에틸]-N-[(퓨란-2-일)메틸]-2,7-디페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0580]

[0581] 단계 1: *tert*-부틸(6-((S)-1-(((R)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-클로로-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 및 *tert*-부틸(6-((S)-1-(((R)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2,7-디페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0582] 예시 24의 절차에 따라 제조된 *tert*-부틸(7-브로모-6-((S)-1-(((R)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (55mg, 0.093mmol, 1.0eq.) 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (3.8mg, 0.005mmol, 0.05eq.), 페닐보로닉산 (13mg, 0.1mmol, 1.1eq.), 1,4-디옥산 (0.8mL), 및 수성 탄산칼슘 (물 중 2.0M, 0.14mL, 3.0eq.)의 혼합물을 3시간 동안 75°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 NH₄Cl의 포화된 용액으로 키펠한 후, EtOAc로 희석시켰다. 결합된 유기상을 건조하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리하여 2개의 중간생성물, *tert*-부틸(6-((S)-1-(((R)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-클로로-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트의 혼합물을 제공하였고 (MS m/z 611.5, 613.5 [M+Na]⁺) 그리고 *tert*-부틸(6-((S)-1-(((R)-*tert*-부틸술피닐)아미노)에틸)-2,7-디페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트를 제공하였으며 (MS m/z 631.6 [M+H]⁺), 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

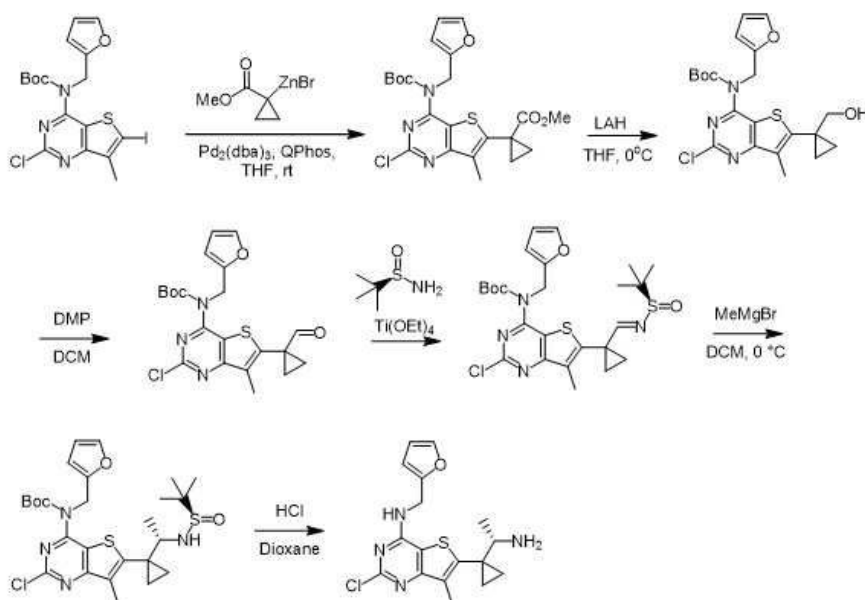
[0583] 단계 2: (S)-6-(1-아미노에틸)-2-클로로-N-[(퓨란-2-일메틸)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 및 (S)-6-(1-아미노에틸)-2-클로로-N-[(퓨란-2-일메틸)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0584] 단계 1의 산물 혼합물을 1시간 동안 실온에서 HCl (디옥산 중 4M, 1mL)의 용액 중 교반한 다음, 유기 휘발물질

을 제거하였다. 미정제 고체를 prep-HPLC 상에서 정제하고 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 5-50% ACN로 용리하여 각각 (S)-6-(1-아미노에틸)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (10mg, 2개의 단계에 대한 28% 수율)을 제공하였고 그리고 (S)-6-(1-아미노에틸)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (7mg, 2개의 단계에 대한 18% 수율)을 제공하였다. (S)-6-(1-아미노에틸)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(포름산 염): MS m/z 385.4, 387.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ : 8.38 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 4H), 6.19-6.30 (m, 2H), 4.64-4.69 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 1H), 1.46 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰. (S)-6-(1-아미노에틸)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(포름산 염): MS m/z 427.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ : 8.44 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=6.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 6.26 (bs, 2H), 4.81-4.85 (m, 2H), 4.62 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 3 NHs 미관찰.

[0585] 예시 26 (화합물 121)

[0586] 6-[(S)-(1-(1-아미노에틸)시클로프로필)-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0587]

[0588] 단계 1: 메틸 1-(4-((tert-부톡시카보닐)(퓨란-2-일메틸)아미노)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)시클로프로판-1-카복실레이트

[0589] THF(1mL) 중 tert-부틸 N-(2-클로로-6-아이오도-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (70mg, 0.1384mmol, 1.0eq, 예시 20의 절차, 단계 1에 따라 제조됨), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (8mg, 0.009mmol), 및 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(디-tert-부포스포노)페로센 (8mg, 0.01mmol)의 용액에 실온에서 브로모-(1-메톡시카보닐시클로프로필)아민 (1mL, 0.4mmol, 0.4mol/L)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반을 지속한 다음, NH₄Cl (sat. aq.)로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기상을 마그네슘 술페이트 상에서 건조하고, 여과하여 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리하여 메틸 1-[4-[tert-부톡시카보닐(2-퓨릴메틸)아미노]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]시클로프로판카복실레이트 (40mg, 60% 수율)를 투명한 오일로 제공하였다. MS m/z 478.3, 480.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (클로로포름-*d*) δ : 7.29 (s, 1H), 6.28-6.33 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.39-1.44 (m, 2H).

[0590] 단계 2: tert-부틸(2-클로로-6-(1-(하이드록시메틸)시클로프로필)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0591] 0℃로 냉각시킨, THF (10mL) 중 메틸 1-[4-[tert-부톡시카보닐(2-퓨릴메틸)아미노]-2-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]시클로프로판카복실레이트 (600mg, 1.25 mmol, 1.0eq)의 용액에, LiAlH₄ (THF 중 2.0M,

1mL, 2mmol, 1.5eq.)를 적가하였다 교반 후, NH_4Cl (sat. aq)로 켄칭하고 EtOAc로 회석시킨 5분 후에 UPLC에서 산물의 완전한 전환을 나타내었다. 유기물을 물 및 소금물로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조하여 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 hexan 중 0-60% EtOAc로 용리하여 tert-부틸 N-[2-클로로-6-(1-(하이드록시메틸)시클로프로필)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (400mg, 71% 수율)를 투명한 오일로 제공하였다. MS m/z 450.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.29 (s, 1H), 6.28-6.32 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.08-1.14 (m, 4H); 1 OH 미관찰.

[0592] 단계 3: tert-부틸(2-클로로-6-(1-포밀시클로프로필)-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0593] 실온에서 디클로로메탄(6mL) 중 tert-부틸 N-[2-클로로-6-(1-(하이드록시메틸)시클로프로필)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (400mg, 0.8mmol, 1.0eq)의 용액에 테스-마틴 퍼아이오디난 (560mg, 1.3mmol, 1.3eq)을 첨가하였다. 20분동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20mL)으로 회석시키고 NaHCO_3 (sat. aq.)로 세척하였다. 결합된 유기물을 NaSO_4 상에서 건조하고 여과하여 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 hexan 중 0-40% EtOAc로 용리하여 tert-부틸 N-[2-클로로-6-(1-포밀시클로프로필)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (340mg, 85% 수율)를 투명한 오일로 제공하였다. MS m/z 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.17 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.28-6.35 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.55 (s, 9H).

[0594] 단계 4: tert-부틸(R,E)-(6-(1-(((tert-부틸술피닐)이미노)메틸)시클로프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0595] 실온에서 THF(2mL) 중 tert-부틸 N-[2-클로로-6-(1-포밀시클로프로필)-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]-N-(2-퓨릴메틸)카바메이트 (100mg, 0.2mmol, 1.0eq.) 및 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술피니아미드 (42mg, 0.3mmol, 1.5eq.)의 용액에 티타늄(IV) 에톡사이드 (0.1 mL, 0.5 mmol, 2.5 eq)를 첨가하였다. 8시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 물(1mL)로 켄칭하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 hexan 중 0-50% EtOAc로 용리하여 tert-부틸(R,E)-(6-(1-(((tert-부틸술피닐)이미노)메틸)시클로프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (110mg, 82% 수율)를 투명한 오일로 제공하였다. MS m/z 573.2, 575.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.10 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 6.17-6.27 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.54-1.70 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (s, 9H).

[0596] 단계 5: tert-부틸(6-(1-((S)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)시클로프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트

[0597] 0°C로 냉각시킨, 디클로로메탄 (3mL) 중 tert-부틸(R,E)-(6-(1-(((tert-부틸술피닐)이미노)메틸)시클로프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (122mg, 0.2mmol, 1.0eq.)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (0.1mL, 디에틸에테르 중 3.0M, 1.5eq.)를 첨가하였다. 1시간 동안 0°C에서 교반한 후, 반응물을 NH_4Cl (sat. aq.)로 켄칭하고 EtOAc로 회석시켰다. 유기물을 MgSO_4 상에서 건조하여 여과하고 농축하여 tert-부틸(6-(1-((S)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)시클로프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (82mg, 65% 수율)를 투명한 오일로 제공하였다. 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용됨. MS m/z 589.2, 591.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0598] 단계 6: 6-[(S)-(1-(1-아미노에틸)시클로프로필)]-2-클로로-N-[(퓨란-2-일)메틸]-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0599] HCl (디옥산 중 4M)(1mL) 중 tert-부틸(6-(1-((S)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)시클로프로필)-2-클로로-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)(퓨란-2-일메틸)카바메이트 (82 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고 미정제 잔류물을 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 5-40% CH_3CN 로 분취 HPLC에 의해 정제하여 (S)-6-(1-(1-아미노에틸)시클로프로필)-2-클로로-N-(퓨란-2-일메틸)-7-메틸

티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (46mg, 80%)을 포름산 염으로 제공하였다. MS m/z 363.2, 365.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.41-8.49 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.18-6.32 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.66-2.77 (m, 1H), 2.30 (s, 3H) 1.16 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.14-0.99 (br m, 4H); 3 NHs 미관찰.

[0600] 하기의 화합물을 적합한 시작 물질, 시약, 반응 조건을 치환하여 예시 26의 절차에 따라 제조하였다.

Compound	스펙트럼 데이터
122	MS m/z 389.3, 391.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.38-8.54 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.17-6.30 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.07-1.14 (m, 1H), 1.02-1.07 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 1H), 0.88-0.95 (m, 1H), 0.65-0.74 (m, 1H), 0.52-0.60 (m, 1H), 0.39-0.48 (m, 1H), 0.31-0.39 (m, 1H), 0.13-0.20 (m, 1H); 3 NHs 미관찰

[0601]
[0602] 생물학적 예시

[0603] 다음의 생체 외 생물학적 예시는 가족성 자율신경실조증을 치료를 위한 본개시의 화합물의 유용성을 입증한다.

[0604] 본 개시를 보다 자세하게 설명하고 이에 대한 이해를 돕기 위해, 다음의 비제한적 생물학적 예시는 본 개시의 범주를 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되며, 그 범주를 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 현재 알려졌거나 또는 후에 개발될 수 있는 본 개시의 이러한 변형은 당업자가 확인할 수 있는 범위 내에 있으며, 이는 이하 청구되는 바와 같이 본 개시의 범주 내에 해당하는 것으로 간주된다.

[0605] 예시 1

[0606] IKBKAP-HTRF 분석

[0607] 이 분석은 HTRF[®] (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence: 균질 시간-분해 형광) 기술을 사용하여 세포 용해물 내 연신자 복합 단백질 1 (Elongator complex protein 1: ELP1, IKBKAP라고도 지칭) 농도를 정량적 측정하는 데에 사용된다. IKBKAP는 공여체로 표지된 항-IKAP 항체 및 수용체로 표지된 항-IKAP 항체를 사용하여 샌드위치 HTRF 분석에서 검출된다.

물질	공급원
FD 환자-유래섬유아세포	GM04589 (코리엘 연구소)
DMEM	인비트로젠 카탈로그 No. 11960-044
LB4 (4X) 용해 완충액	시스바이오
단백질 분해효소 저해제	로슈 카탈로그 No. 11836145001
항 IKAP-K(9+8) 50X	시스바이오
항 IKAP-d2 50X	시스바이오
IKAP 검출 완충액	시스바이오
엔비전 플레이트 리더	퍼킨 엘머모델 No. 2103

[0608]
[0609] 프로토콜

[0610] 세포를 해동하고 DMEM-10% FBS에서 72시간 동안 배양하였다. 세포를 트립신처리하여 계수하고, DMEM-10% FBS 중 50,000 cells/mL 농도로 재현탁 하였다. 199 μ L 분취량의 세포 현탁액을 96 마이크로타이터 평판에서 웰(well) 당 10,000 세포로 평판도말하여 3 내지 5시간 동안 배양하였다. 대조 신호를 제공하기 위해, 세 개의 웰에는 세포를 수용하지 않았으며 공란 대조 웰로 사용하였다. 테스트 화합물을 100% DMSO 중 연속하여 3.16-배 희석시켜 7-점 농도 곡선을 생성하였다. 1 μ L 분취량의 200x 화합물 용액을 세포를 포함하는 웰로 옮기고 세포를 세포 조직 배양기 (37°C, 5% CO₂, 100% 상대 습도)에서 48시간 동안 배양하였다. 각 화합물 농도에 대해 삼중 샘플을 설정하였다. 48시간 후, 세포에서 상층액을 제거하였고, 단백질 분해효소 저해제를 포함하는 50 μ L의 1x LB4 용해 완충액을 세포에 첨가하여 실온에서 1시간 동안 진동 배양하였다. 36 μ L 분취량의 이 용해물을 4 μ L의 항체 용액 (검출 완충액 중 항 IKAP d2 및 항 IKAP K(9+8)의 1:50 희석비)을 포함하는 384-웰 평판으로 계속하여 옮겼다. 그런 다음, 384-웰 평판을 1분 동안 원심분리하여 용액을 평판의 바닥으로 가져와 4°C에서 밤새 배양하였다. 665nm 및 620nm에서 평판의 각 웰에 대한 형광을 엔비전 평판 리더 (퍼킨 엘머) 상에서 측정하였다. 각

샘플에 대한 ΔF 는 다음과 같이 계산된다:

$$\Delta F = \frac{(Signal - Blank) \times 100}{Blank}$$

[0611]

[0612]

여기서, 신호는 각 샘플 웰에 대한 정규화된 형광이고 공란은 공란 대조 웰에 대해 평균 정규화된 정규화된 평균 형광이다.

[0613]

매개체 대조에 상대적인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 IKBKAP 단백질 존재비의 최대 배수 증가 (MFI)는 [표 1]에 제공된다. MFI는 각 샘플에 대한 ΔF 값을 매개체 대조 웰에 대한 샘플 ΔF 로 별로 나누어 계산하였다.

[0614]

MFI ≤ 1.9 는 별 1개 (*)로 표시하고, > 1.9 및 ≤ 2.9 사이는 별 2개 (**), > 2.9 및 ≤ 3.9 는 별 3개 (***), > 3.9 및 ≤ 4.9 사이는 별 4개 (****), 그리고 > 4.9 는 별 5개로 (*****)로 표시한다.

[0615]

생물학적 예시 1의 프로토콜에 따른 각 테스트 화합물에 대해 생성된 7-점 농도 곡선에서 얻은 IKBKAP 단백질 발현에 대한 EC_{2x} 는 또한 [표 1]에 제공된다. 용어 "IKBKAP 단백질 발현에 대한 EC_{2x} "는 DMSO 매개체 대조로부터 생성된 양과 비교하여 FD 환자 세포에서 IKBKAP 양의 두배의 양을 생성하는데 효과적인 테스트 화합물의 농도로 정의된다.

[0616]

$EC_{2x} > 1 \mu M$ 은 별 1개 (*), $> 0.5 \mu M$ 및 $\leq 1 \mu M$ 사이는 별 2개 (**), $> 0.02 \mu M$ 및 $\leq 0.5 \mu M$ 사이는 별 3개 (***), $> 0.005 \mu M$ 및 $\leq 0.02 M$ 사이는 별 4개 (****), 그리고 $\leq 0.005 \mu M$ 은 별 5개로 (*****)로 표시한다.

표 1

Cpd	MFI	EC _{1x}
1	****	*
2	***	*
3	****	****
4	****	****
5	***	***
6	***	***
7	*	**
8	***	***
9	*****	*****
10	****	***
11	****	***
12	*****	*****
13	*****	*****
14	*****	*****
15	*****	*****
16	***	***
17	*	*
18	*****	***
19	*****	*****
20	**	*
21	*****	*****
22	*****	*****
23	*****	***
24	***	***
25	*	*
26	****	***
27	***	**
28	*****	*****
29	*****	*****
30	*****	***
31	***	***
32	*****	***
33	*****	*****
34	*****	*****
35	*****	*****
36	*****	*****
37	*****	*****
38	*****	*****
39	*****	***

Cpd	MFI	EC _{1x}
51	*****	*****
52	**	*
53	*****	*****
54	*****	*****
55	***	***
56	*****	*****
57	***	***
58	*	*
59	*****	***
60	***	***
61	*	*
62	*****	*****
63	*	*
64	*****	*****
65	*	*
66	*	*
67	*	*
68	*****	*****
69	*****	*****
70	*****	***
71	*	*
72	***	***
73	**	***
74	***	***
75	*****	***
76	*****	*****
77	*****	*****
78	***	***
79	*****	***
80	*****	***
81	*	*
82	*****	*****
83	*****	*****
84	*****	***
85	***	***
86	***	*****
87	*	*
88	*	*
89	*****	*****

Cpd	MFI	EC _{1x}
40	*****	*****
41	**	***
42	*****	***
43	****	***
44	*****	*****
45	*****	*****
46	*	*
47	***	***
48	**	***
49	*	*
50	*****	*****

Cpd	MFI	EC _{1x}
90	*****	*****
91	*****	*****
92	*****	*****
93	*****	*****
94	*	*
95	***	*
96	**	*
97	*****	*****
98	*****	*****
99	***	*****

- [0619] 본 원에 인용된 문서가 참조에 의해 통합된 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되었는지 여부와 관계없이, 여기에 언급된 모든 문서는 각각의 개별 참조가 완전히 설명된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 본 출원에 참조로 여기에 통합된다.
- [0620] 청구범위의 주제를 충분히 설명하였지만, 본 원에 기재된 주제 또는 특정 측면의 범위에 영향을 미치지 않으면서 동일한 것이 광범위한 균등물 내에서 수행될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 첨부된 청구 범위는 이러한 모든 균등물을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.