



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0130389
(43) 공개일자 2015년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7027855

(22) 출원일자(국제) 2014년03월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년10월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/022750

(87) 국제공개번호 WO 2014/164543

국제공개일자 2014년10월09일

(30) 우선권주장

61/780,099 2013년03월13일 미국(US)

(71) 출원인

더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 미시간

미국 48109 미시간주 앤 아버 세컨드 플로어 휴론
파크웨이 1600 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼

(72) 발명자

그렘벡카 졸란타

미국 48108 미시간주 앤아버 레이크 포레스트 드
라이브 더블유 4496

시에르픽키 토마즈

미국 48108 미시간주 앤아버 레이크 포레스트 드
라이브 더블유 4496

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

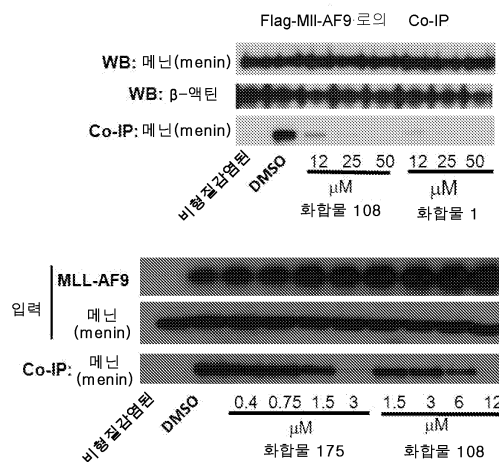
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물을 포함하는 조성물 및 메닌의 MLL1, MLL2 및 MLL-융합 중앙단백질과의 상호작용을 억제하는 사용 방법(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 및/또는 메닌의 활성화에 의존적인 백혈병, 고형암 및 다른 질환의 치료를 위해)을 제공한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 31/4365 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 495/04 (2013.01)

C07D 495/14 (2013.01)

(72) 발명자

보르킨 드미트리

미국 48109 미시간주 앤아버 휴론 파크웨이 1600
세컨드 플로어

헤스 제이

미국 48105 미시간주 앤아버 테일뷰 3345

선 독신

미국 48103 미시간주 앤아버 허니석클 드라이브
3342

리 크시아오킨

미국 48109 미시간주 앤아버 휴론 파크웨이 1600
세컨드 플로어

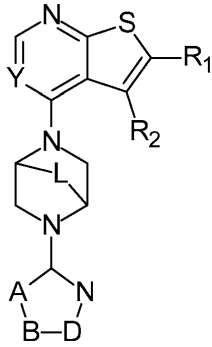
명세서

청구범위

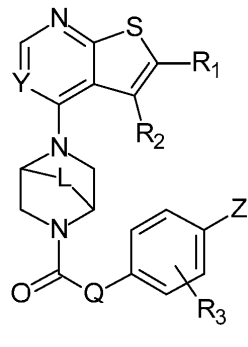
청구항 1

하기 중 하나의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 조성물:

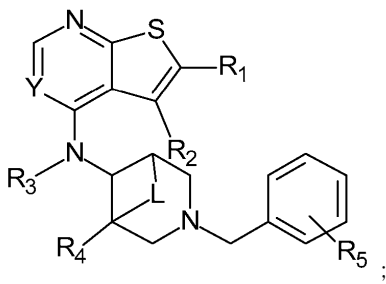
서브스캐폴드 1



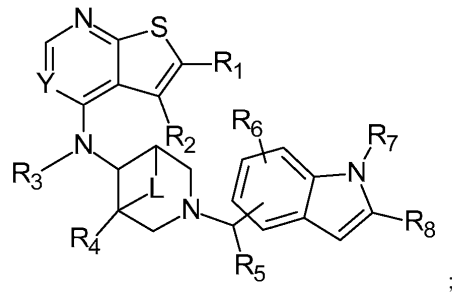
서브스캐폴드 2



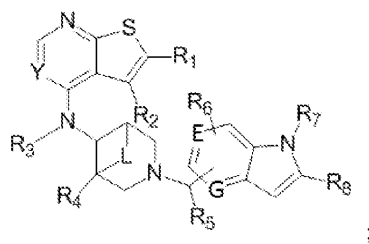
서브스캐폴드3



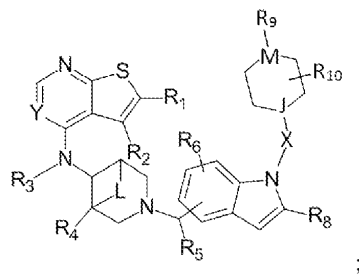
서브스캐폴드4



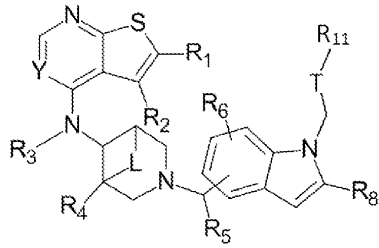
서브스캐폴드 4b



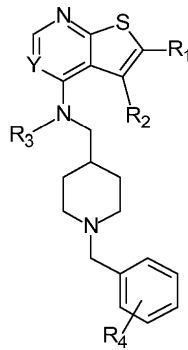
서브스캐폴드4c



서브스케폴드 4d

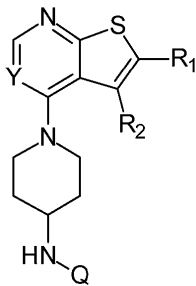


서브스케폴드 5



; 및

서브스케폴드 6



여기서 R1-R11은, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, C₁-C₁₀ 직쇄 알킬, C₁-C₁₀ 분지된 알킬, C₁-C₁₀ 사이클로알킬, C₁-C₁₀ 분지된 사이클릭 알킬, 할로젠-치환된 알킬 기, 하이드록실 및 아미노 기, 알콕시 기, 알코올, 디올, 치환된 디올, 알킬아민, 하이드록시아닐, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 알킬-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민, 할로젠, 케톤, 카복실산 및 그것의 유도체, 에스테르, 카복사마이드), 시아노, 알킬시아노, 알킬로카복실산 및 그것의 유도체, 알킬에스테르, 알킬카복사마이드, 아마이드, 알킬아미드, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 헤테로아릴, 치환된 방향족 고리, 헤테로사이클릭 방향족 고리, 헤테로사이클릭 비-방향족 고리, 설폰-함유 기, 또는 방향족 고리, 사이클로알칸, 알킬-아릴, 알킬-헤테로방향족 고리, 알킬-헤테로사이클릭 고리, 치환된 헤테로사이클릭 고리, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소들의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 이의 조합을 포함하고;

여기서 A, B, D, J, 및 M은, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S를 포함하고, 여기서 A, B, D, J, 및/또는 M이 O 또는 S인 경우, 상기 각 위치에 추가 치환이 없으며; 여기서 A, B, D, J, 및/또는 M이 N 또는 C인 경우, 상기 각 위치는 임의로 치환되고, 여기서 상기 각 위치에서의 임의의 치환체는 하기를 포함하며: 직쇄 알킬, 분지된 알킬 기, 사이클로알킬 기, 분지된 사이클릭 알킬, 할로젠-치환된 알킬 기, 하이드록실 및 아미노 기, 알콕시 기, 알킬아민, 치환된 사이클로알킬 기, 할로젠, 케톤, 카복실산 및 그것의 유도체, 에스테르, 카복사마이드, 시아노, 알킬시아노, 알킬로카복실산 및 그것의 유도체, 알킬로시아노, 알킬에스테르, 알킬카복사마이드, 아마이드, 알킬아미드, CO-알킬, CO-알케닐, CO-알키닐, CO-(CH₂)₁₋₆-아릴, CO-(CH₂)₁₋₆-헤테로아릴, CO-(CH₂)₁₋₃-트리플루오로메탄, CO-(CH₂)₁₋₆-사이클로알칸, 알코올, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올, CONH₂, CO(CH₂)₁₋₆, O₂, SO₂NH₂, SO₂-아미노-디알킬, SO₂-NH-알킬, CO-아미노-디알킬, SO₂-(CH₂)₁₋₆, SO₂-알케닐, SO₂-알키닐, CO-(CH₂)₁₋₆, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리, 헤테로사이클릭 방향족 고리, 헤테로사이클릭 비-방향족 고리, 카보사이클릭 방향족 고리, 또는 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소들의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 이들의 조합;

여기서 E 및 G는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 R6 치환체로 임의로 치환된, C 또는 N을 포함하고;

여기서 L은 존재하거나 존재하지 않으며, 존재하는 경우 알킬렌 또는 옥시알킬렌 기를 포함하고;

여기서 Q는, 존재하는 경우, 알킬 또는 헤테로알킬을 포함하며;

여기서 T는, 존재하는 경우, 탄소 원자 및 하나 이상의 N, S, 및/또는 O를 포함하는 5- 또는 6-원 고리, 또는 사이클로알칸을 포함하고; 여기서 R11 치환체는 임의로 T 고리로부터 확장되고;

여기서 X는, 존재하는 경우, 알킬 사슬 또는 헤테로알킬 사슬을 포함하고;

여기서 Y는, 존재하는 경우, N 또는 C를 포함하고, 여기서 Y가 N 또는 C일 때, 상기 Y 위치는 R^a로 치환될 수 있고, R^a는 직쇄 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 알킬-치환된 아릴, 할로-치환된 알킬, 알코올, 알콕시 알킬-아릴, 알킬-방향족, 알킬-헤테로사이클, 치환된 또는 비-치환된 아릴, 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클, 아민, 시아노, 설포닐, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 또는 이들의 조합을 포함하며;

여기서 Z는, 존재하는 경우, H, 직쇄 알킬, 분지된 알킬 기, 사이클로알킬, 분지된 사이클릭 알킬, 치환된 알킬 기, 하이드록실 및 아미노 기, 알콕시 기, 알킬아민, 티오알킬, 치환된 사이클로알킬 기, 할로젠, 케톤, 카복실산 및 그것의 유도체, 시아노, 에스테르, 카복사마이드, 시아노, 알킬시아노, 알킬로카복실산 및 그것의 유도체, 알킬에스테르, 알킬카복사마이드, 아마이드, 알킬아미드, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리, 헤테로사이클릭 방향족 고리, 헤테로사이클릭 비-방향족 고리, 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 황-함유 기, CHR⁴SO₂R⁵ 또는 NR⁴SO₂R⁵로부터 선택된 기 또는 이들의 조합; 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R1-R11 및 A, B, D, E, G, J, L, M, T, X, Y, 및 Z는 임의의 조합으로, 표 1 내지 8에서 각 위치에 묘사된 치환체들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 1 내지 430 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, R1-R11은, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산, 이소-프로필, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산, 트리플루오로에탄, 디플루오로에탄, 모노플루오로에탄, 플루오로메탄, 디플루오로메탄, 트리플루오로메탄, 에테르, 알코올, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민, 트리메틸아민, 트리페닐아민, 티오알킬, 치환된 사이클로알킬 기, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민, F, Cl, Br, I, At, 케톤, 아마이드, 알킬아미드, 시아노 기, 메틸 카보니트릴, -SO₂CH₃ 기, 설포닐 기, 포르밀, 아세틸, 프로파노일, CO-에테닐, CO-프로페닐, CO-에티닐, CO-프로피닐, CO-(CH₂)₁₋₆-아릴, CO-(CH₂)₁₋₆-헤테로아릴, CO-(CH₂)₁₋₃-트리플루오로메탄, CO-(CH₂)₁₋₆-사이클로알칸, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올, CONH₂, CO(CH₂)₁₋₆, O₂, SO₂NH₂, SO₂-아미노-디알킬, SO₂-NH-알킬, CO-아미노-디알킬 (, SO₂-(CH₂)₁₋₆, SO₂-알케닐, SO₂-알키닐, CO-(CH₂)₁₋₆, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 에틸벤젠, 메틸 벤젠, 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클릭 방향족 고리, 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클릭 비-방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소들의 조합을 포함하는 다중-고리계 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, Y는 N 또는 C이고, Y가 C일 때 Y 위치는 R_a로 치환될 수 있고, R_a는 이소프로필, 프로필, 사이클로프로필, 메틸 프로필 에테르, 에틸벤젠, 트리플루오로메틸, 모노플루오로에틸 기, 디플루오로에틸, 트리플

루오로에틸 기, 트리플루오로프로필, 트리플루오로부틸 기, 트리플루오로이소프로필, 1-플루오로, 2-트리플루오로에탄, 1-트리플루오로, 2-에탄올 (CH₂)_nOH (여기서 n=0-10), (CH₂)_nOR (여기서 n=0-10이고 R은 알킬), (CH₂)_n-아릴, (CH₂)_n-방향족, 또는 (CH₂)_n-헤테로사이클; 치환된 또는 비-치환된 또는 치환된 아릴, 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클, 시아노, 설포닐, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 또는 이들의 조합으로 이루어지거나 이를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 1을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 2를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 3을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 4를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 4b를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 4c를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 4d를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물..

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 5를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물은 서브스캐폴드 6을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 제2 약제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 화합물은 질환 또는 병태의 치료를 위한 적절한 용량인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 백혈병, 혈액 악성종양, 고형 종양 암, 또는 당뇨병을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제5항 중 하나의 조성물을 상기 질환 또는 병태를 겪고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 질환 또는 병태의 치료 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 백혈병, 혈액 악성종양, 고형 종양 암, 또는 당뇨병을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 백혈병은 AML, ALL, 또는 혼성 계통 백혈병을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제5항 중 하나의 구성물을 MLL 및 메닌을 포함하는 상기 샘플에 투여하는 것을 포함하는, 메닌과 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 및 MLL 부분 탠덤 중복 중 하나 이상의 상호작용을 억제하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제5항 중 하나의 구성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 염색체 11q23 상의 염색체 재배열에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제5항 중 하나의 구성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 또 다른 단백질과의 메닌 상호작용에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2013년 3월 13일에 출원된 미국 가출원 제61/780,099호에 대해 우선권을 주장하며, 그 전체 개시내용이 전부 참고로 본원에 편입되어 있다.

[0002] **연방 정부가 지원한 연구 또는 개발에 관한 진술**

[0003] 본 발명은 미국 국립 보건원에 의해 제공된 R01 CA160467-01 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 특정 권리를 갖는다.

[0004] **발명의 분야**

[0005] 본 발명은 일반적으로 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물을 포함하는 조성물 및 메닌과 MLL1, MLL2 및 MLL-융합 종양단백질과의 상호작용을 억제하는 사용 방법 (예를 들면, 백혈병, 고형암 및 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 및/또는 메닌의 활성화에 의존적인 다른 질환의 치료를 위해)을 제공한다.

배경 기술

[0006] 원종양유전자 (proto-oncogene) 혼성 계통 백혈병 (MLL)에 영향을 미치는 염색체 전좌는 소아 및 성인 모두에서 공격성 인간 급성 백혈병에서 일어난다 (Sorensen et al., J Clin Invest., 1994.93(1): p. 429-37., Cox, et al., Am J Clin Pathol., 2004. 122(2): p. 298-306., 그 전체가 참고로 본원에 편입되어 있음). 이들은 급성 골수아세포 백혈병 (AML) 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL)을 갖는 영아에서 특히 흔하며 모든 영아 급성 백혈병 사례의 최대 80%에 해당한다. MLL과 60 파트너 유전자 중 하나와의 융합은 HOX 유전자를 상향조절하는 키메라성 종양유전자를 형성하여 궁극적으로 급성 백혈병을 야기하는 혈구 분화의 붕괴를 초래한다 (Eguchi et al. Int J Hematol., 2003. 78(5): p. 390-401., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨). MLL 전좌를 갖는 백혈병 환자는 매우 좋지 못한 예후 (35% 5년 생존)를 가지며 이들 백혈병을 치료하기 위해 신규한 치료 전략이 절실히 필요하다는 것이 명확하다 (Slany. Hematol Oncol., 2005. 23(1): p. 1-9., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨). 메닌은 MLL-연관된 백혈병에서 매우 중요한 보조인자이다. 메닌은 다중 내분비 신조직형성 (MEN) 유전자에 의해 인코딩된 종양-억제제 단백질이다. 메닌은 전사 인자의 집단, 염색질 변형 단백질, 및 DNA 가공 및 복구 단백질과의 상호작용에 관여하는 도처에서 발현되는 핵 단백질이다 (Agarwal et al. Horm Metab Res., 2005. 37(6): p. 369-74., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨). 메닌의 생물학적 기능은 불확실한 상태로 남아 있으며 맥락 의존적이다. 그것은 내분비 기관에서 종양 억제제로서 기능하지만 (Marx. Nat Rev Cancer., 2005. 5(5): p. 367-

75., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨), 골수 세포에서 종양발생 역할을 갖는다 (Yokoyama et al., Cell., 2005.123(2): p. 207-18., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨). 메닌과 종양발생 MLL 융합 단백질과의 회합은 HOX 유전자의 발현을 항시적으로 상향조절하고 조혈 세포의 증식 및 분화를 손상시켜 백혈병 발달을 야기한다. 종양 발생 MLL-AF9 융합 단백질로 형질전환된 골수 세포는 효율적인 증식을 위해 메닌을 필요로 한다 (Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA., 2006.103(4): p. 1018-23., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨). 메닌은 또한 MLL-ENL, MLL-GAS7 및 MLL-AF6을 포함하는 다른 MLL 전좌에 의해 유도된 종양발생 변형을 유지하는데 필요하며 (Yokoyama et al., Cell., 2005.123(2): p. 207-18., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨), 이는 메닌이 MLL-관련된 백혈병에서 일반적인 종양발생 보조인자로서 기능하며 메닌과 MLL 융합 및 MLL과의 상호작용이 분자 요법을 위한 귀중한 표적이라는 것을 입증한다. MLL 융합 종양단백질의 백혈병유발 활성은 메닌과의 연관에 의존적이다. 따라서, 이 상호작용의 선택적 표적화는 MLL 유전자의 전좌를 갖는 백혈병 및 HOX 유전자의 상향조절을 갖는 다른 백혈병을 위한 신규 약물을 개발하는 매력적인 치료적 접근법을 제공할 수 있다.

[0007]

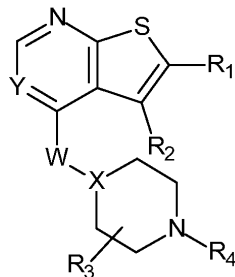
발명의 요약

[0008]

일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 MLL 융합 단백질의 메닌에의 결합 및/또는 MLL 야생형의 메닌에의 결합을 억제하는 백혈병의 치료를 위한 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물을 포함한다.

[0009]

일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:



[0010]

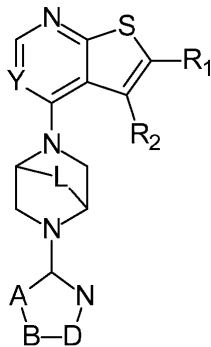
[0011]

여기서 X, Y, W, R1, R2, R3, 및 R4는, 어떤 조합으로, 본원에 기재되거나 표 1-8 중 어느 것에 묘사되거나, 본원의 다른 곳에 기재된 각 치환체 중 어느 것으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, R1-R4는 각각 독립적으로 하기로 이루어지거나 하기를 포함한다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 모노-, 디-, 테트라-, 펜타- 및 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알킬시아노 (예를 들면, 시아노, 메틸시아노, 에틸시아노 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 알킬-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체 (예를 들면, 치환된 헤테로아릴)로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리게, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합.

[0012]

일부 구현예에서, 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스케폴드 1



[0013]

[0014]

여기서 R1 및 R2 모두는 독립적으로 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 모노-, 디-, 테트라-, 펜타- 및 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄), 1-트리할로, 2-할로-에탄, 트리할로부탄 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 알킬-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체 (예를 들면, 치환된 헤테로아릴)로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합; 및 여기서 A, B, 및 D는 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S를 포함하거나 또는 이들로 이루어지며; 여기서 A, B, 및/또는 D 중 하나 이상이 O 또는 S를 포함할 때, 상기 각 위치에 추가의 치환이 없으며; 여기서 A, B, 및/또는 D 중 하나 이상이 N 또는 C를 포함할 때, 상기 각 위치는 임의로 치환되고, 여기서 상기 각 위치에서의 치환체는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로

겐, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함, 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리게, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합; 그리고 여기서 Y는 N 또는 C이고, 여기서 Y가 C일 때 Y 위치는 R^a로 치환될 수 있고, R^a는 H, 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ((CH₂)₂CF₃), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ((CH₂)₃CF₃)), 1-트리플루오로, 2-에탄올, 알코올 (예를 들면, (CH₂)_nOH, 여기서 n=0-10), 알콕시 (예를 들면, (CH₂)_n-OR, 여기서 n=0-10, 여기서 R은 알킬, (CH₂)_n-아릴, (CH₂)_n-방향족, (CH₂)_n-헤테로사이클, 치환된 또는 비-치환된 아릴, 하나 이상의 N, S, O 등을 갖는 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클), 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설폰, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등으로 이루어지거나 이를 포함하고; 여기서 L은 존재하거나 존재하지 않으며 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, -CH₂-, 에틸렌, -CH₂-CH₂- 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 -O-, -CH₂-O-CH₂) 기를 포함한다.

[0015]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 1의 R1은 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기, 예를 들면, 화합물 1 참고), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ((CH₂)₂CF₃), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ((CH₂)₃CF₃)), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필 (예를 들면, 화합물 38 참고)), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄 (예를 들면, 화합물 21 참고), 1-트리플루오로, 2-에탄올 (예를 들면, 화합물 23 참고)), 알코올, 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설폰, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등으로부터 선택된다.

[0016]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 1의 R2는 할로젠 (예를 들면, Cl, F, Br, I), 알킬 (예를 들면, 분지, 직쇄 (예를 들면, 메틸), 사이클로알킬, 헤테로알킬, 알킬-치환된 아릴, 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬, 알코올, 아미노 등), OH, SH, NH₂ 등으로부터 선택된다.

[0017]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 1의 A는 C, N, O, 또는 S로부터 선택되고; 여기서 A가 O 또는 S일 때, 상기 각 위치에서 추가의 치환이 없으며; 여기서, A가 N일 때, 그것은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진 하나의 치환체로 임의로 치환된다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 메틸, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로펜탄, 사이클로헥산)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르 (CH₂O(CH₂)₂CH₃), 메틸아민 (CH₂NH₂), 아미노메틸 (CH₂NH) 등), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 메틸벤젠, 에틸벤젠, 프로필벤젠, 부틸벤젠 등), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 트리플루오로에탄올), 알코올-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 프로필벤젠, 1-에틸-4-메톡시벤젠, 1-프로필-4-메톡시-벤젠 등)), 알코올, 아미노, 및/또는 이들의 조합; 여기서 A가 C일 때, 그것은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 메틸, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로펜탄, 사이클로헥산)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르, 메틸아미노 등), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 메틸벤젠, 에틸벤젠, 프로필벤젠, 부틸벤젠 등), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로

필 (예를 들면, 트리플루오로프로필), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 트리플루오로에탄올), 알코올-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 프로필벤젠, 1-에틸-4-메톡시벤젠, 1-프로필-4-메톡시-벤젠 등)), 알코올, 아미노, 및/또는 이들의 조합.

[0018]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 1의 B는 C, N, O, 또는 S로부터 선택되고; 여기서 B가 O 또는 S일 때, 상기 각 위치에 추가의 치환이 없으며; 여기서, B가 N일 때, 그것은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진 하나의 치환체로 임의로 치환된다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 메틸, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로펜탄, 사이클로헥산)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르, 메틸아미노 등), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 메틸벤젠, 에틸벤젠, 프로필벤젠, 부틸벤젠 등), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 트리플루오로에탄올), 알코올-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 프로필벤젠, 1-에틸-4-메톡시벤젠, 1-프로필-4-메톡시-벤젠, 알코올, 아미노, 및/또는 이들의 조합; 여기서 B가 C일 때, 그것은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 메틸, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로펜탄, 사이클로헥산)), 알킬-치환된 사이클로알킬 (예를 들면 메틸사이클로헥실), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르, 메틸아미노 등), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 메틸벤젠, 에틸벤젠, 프로필벤젠, 부틸벤젠 등), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 디할로메틸 기 (예를 들면 디플루오로메틸 기), 모노할로메틸 기 (3.g. 모노플루오로메틸 기)), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄 (예를 들면, 화합물 21 참고), 트리플루오로에탄올), 알코올-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 프로필벤젠, 1-에틸-4-메톡시벤젠, 1-프로필-4-메톡시-벤젠 등)), 알코올, 아미노, 및/또는 이들의 조합 (예를 들면, 표 1 참고).

[0019]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 1의 D는 C, N, O, 또는 S로부터 선택되고; 여기서 D가 O 또는 S일 때, 상기 각 위치에 추가의 치환이 없으며; 여기서, D가 N일 때, 그것은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진 하나의 치환체로 임의로 치환된다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 메틸, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로펜탄, 사이클로헥산)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르, 메틸아미노 등), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 메틸벤젠, 에틸벤젠, 프로필벤젠, 부틸벤젠 등), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 트리플루오로에탄올), 알코올-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 프로필벤젠, 1-에틸-4-메톡시벤젠, 1-프로필-4-메톡시-벤젠 등)), 알코올, 아미노, 및/또는 이들의 조합; 여기서 D가 C일 때, 그것은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 메틸, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로펜탄, 사이클로헥산)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르, 메틸아미노 등), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 메틸벤젠, 에틸벤젠, 프로필벤젠, 부틸벤젠 등), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 트리플루오로에탄올), 알코올-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 프로필벤젠, 1-에틸-4-메톡시벤젠, 1-프로필-4-메톡시-벤젠 등)), 알코올, 아미노, 및/또는 이들의 조합 (예를 들면, 표 1 참고).

[0020]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 1의 Y는 N 또는 C로부터 선택된다.

[0021]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 1의 L은 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, $-CH_2-$, 에틸렌, $-CH_2-CH_2-$ 등) 또는 옥시알

킬렌 (예를 들면 $-O-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$) 기가다.

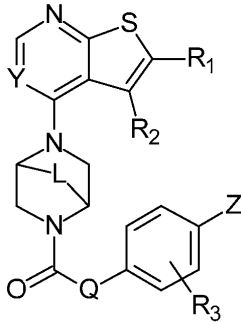
[0022]

일부 구현예에서, 표 1의 화합물 1-42 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0023]

일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스케폴드 2



[0024]

[0025]

여기서 R1 및 R2 모두는 독립적으로 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 모노-, 디-, 테트라-, 펜타- 및 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합; 여기서 R3은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향

족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 황-함유 기 (예를 들면, 티올, 설파이드, 디설파이드, 설파사이드, 설펜 (예를 들면, 디메틸 설펜, 설포닐-아미노 (SO_2NH_2), 설포닐-메탄 (SO_2CH_3), 아미노-설포닐-메탄 (NHSO_2CH_3), 아미노-설포닐-아미노 (NHSO_2NH_2), 메틸-설포닐-아미노 ($\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$; 예를 들면 화합물 96 참고), 메틸-설포닐-메탄 ($\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$), 메틸-설포닐-할로메탄 ($\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$)) 및/또는 이들의 조합; 여기서 R3은 상기 페닐 고리 상의 1-4 위치에 존재하고;

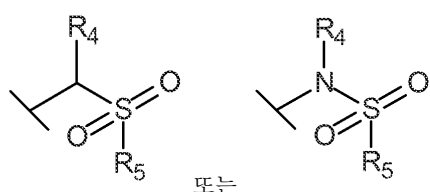
[0026] 여기서 L은 존재하거나 존재하지 않고 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, $-\text{CH}_2-$, 에틸렌, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$) 기를 포함하며;

[0027] 여기서 Q는 알킬 (C_{1-5}) 또는 하나 이상의 N, O 원자를 갖는 헤테로알킬을 포함하고;

[0028] 여기서 Y는 N 또는 C이고, 여기서 Y가 C일 때 Y 위치는 R^a 로 치환될 수 있고, R^a 는 하기로 이루어지거나 하기를 포함한다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ($(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ($(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$)), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필, 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 1-트리플루오로, 2-에탄올, 알코올 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, 여기서 $n=0-10$), 알콕시 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}$, 여기서 $n=0-10$, 여기서 R은 알킬, $(\text{CH}_2)_n$ -아릴, $(\text{CH}_2)_n$ -방향족, $(\text{CH}_2)_n$ -헤테로사이클, 치환된 또는 비-치환된 아릴, 하나 이상의 N, S, O 등을 갖는 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클), 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설포닐, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등;

[0029] 여기서 Z는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 황-함유 기 (예를 들면, 티올, 설파이드, 디설파이드, 설파사이드, 설펜), $\text{CHR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 또는 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 로부터 선택되는 기, 여기서 R^4 는 H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로

핵산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 알킬니트릴 기 (예를 들면 에탄니트릴 기, CH_2CN), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 카보사이클릭 고리, 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 알킬-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등)를 포함하거나 이들로 이루어지며, R^5 는 H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리게, 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합을 포함하거나 이들로 이루어지고, R^5 는 C, N, O, S를 포함하는 3-8 멤버 방향족 또는 비-방향족 고리의 일부일 수 있다 (예를 들면 화합물 52, 53, 55). 일부 구현예에서, Z는 하기를 포함한다:



[0030]

[0031]

일부 구현예에서, Z는 하기로부터 선택된다: 디메틸 설펜, 아미노-설펜-메탄 (NHSO_2CH_3), 아미노-설펜-아민 (NHSO_2NH_2), 메틸-설펜-아미노 ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, 메틸아미노-설펜-메탄 ($\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$; 예를 들면, 화합물 46 참고), 아미노-설펜-아미노-메탄 ($\text{NHSO}_2\text{NHCH}_3$), 아미노-설펜-에탄-2-아민 ($\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 아미노-설펜-에탄 ($\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 아미노-설펜-디메틸아민 ($\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 예를 들면, 화합물 51 참고), 아미노-설펜-이소프로판 (NHSO_2^iPr), 아미노-설펜-헤테로사이클로알칸 (예를 들면, 아미노-설펜-1-피리딘, 아미노-설펜-1-옥사진, 아미노-설펜-1-피라진 등), 아미노-설펜-알킬 (예를 들면, 아미노-설펜-메탄 (NHSO_2CH_3), 아미노-설펜-에탄 ($\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 아미노-설펜-프로판 ($\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 아미노-설펜-부탄 ($\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$) 등), 설펜산, 티오시아네이트 등), 및/또는 이들의 조합.

[0032]

일부 구현예에서, 서브스케폴드 2의 R1은 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기)), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기)), 트리할로프로필 (예를

들면, 트리플루오로프로필), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 트리플루오로에탄올), 알코올, 아미노 등으로부터 선택된다 (예를 들면, 표 2 참고).

[0033] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 2의 R2는 할로젠 (예를 들면, Cl, F, Br, I), 알킬 (예를 들면, 분지, 직쇄 (예를 들면, 메틸), 사이클로알킬, 헤테로알킬 등), 알킬-치환된 아릴, 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬, 알코올, 아미노 등), 알코올 (예를 들면 OH, 메탄올, 에탄올 등), SH, NH₂ 등으로부터 선택된다.

[0034] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 2의 R3은 수소, 알킬 (C₁-C₅), 할로알킬 (예를 들면 CF₃), 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등), 알콕시 (예를 들면 메톡시, 에톡시 등), 아민 (예를 들면 -NH₂), 할로젠 (Cl, Br, F, I), 메틸-설폰닐-아민 (CH₃SO₂NH₂) 등으로부터 선택된다 (예를 들면, 표 2 참고). 일부 구현예에서, R3은 상기 페닐 고리의 1개를 초과하는 위치에 존재할 수 있다.

[0035] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 2의 R3은 상기 벤젠 고리의 오르토 또는 메타 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, R3 기는 상기 벤젠 상의 2개 이상의 위치에 존재한다.

[0036] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 2의 Z는 H, 알킬 기, 아미노 기 (예를 들면, 일차, 2차, 알킬아민, 아미노알킬 등), 할로젠, 헤테로사이클, 설폰-함유 기 (예를 들면, 표 2 참고), CHR⁴SO₂R⁵ 또는 NR⁴SO₂R⁵를 포함하고, 여기서 R4 및 R5는 알킬 (예를 들면, 분지, 직쇄 (예를 들면, 메틸), 사이클로알킬, 헤테로알킬 등), 하나 이상의 N, C, O 또는 S를 포함하는 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클, 트리할로알칸, 아미노, 알코올, 알킬-치환된 아릴, 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬, 알코올, 아미노, 시아노, 아릴, 헤테로사이클릭 고리 등), 시아노 등으로부터 독립적으로 선택된다.

[0037] 일부 구현예에서, R3 및 Z 기 (예를 들면, 화합물 81에서 (CH)₂NH)은 서브스캐폴드 2의 벤젠 고리의 2개의 위치를 연결한다.

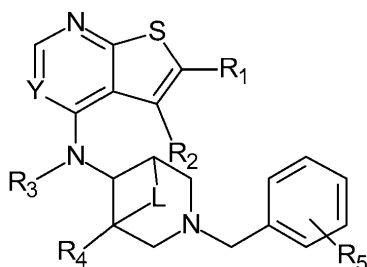
[0038] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 2의 L은 알킬렌 (예를 들면 에틸렌, -CH₂-CH₂- 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 -O-, -CH₂-O-CH₂-) 기가다.

[0039] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 2의 Q는 알킬렌 (예를 들면 C1-C5) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 -CH₂-O-CH₂-)이다.

[0040] 일부 구현예에서, 표 2의 화합물 43-104 및 284-287 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0041] 일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스캐폴드 3



[0042]

[0043] 여기서 R1, R2, R3, 및 R4는 독립적으로 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 모노-, 디-, 테트라-, 펜타- 및 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를

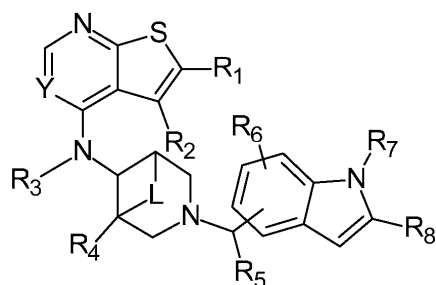
들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합; 여기서 R5는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판올, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 아마이드, 알킬아미드, 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, R5는 서브스캐폴드 3의 벤젠 고리의 오르토, 메타, 또는 파라 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 벤젠 고리는 2개 이상 (예를 들면, 2, 3, 4, 또는 5)의 위치에 R5 기를 포함한다. 일부 구현예에서, R5 기는 서브스캐폴드 3의 벤젠 고리의 두 개의 위치를 연결하고 (예를 들면, 표 3의 화합물 136의 3-케토, 4-아미노-프로판 참조); 여기서 Y는 N 또는 C이고, 여기서 Y가 C일 때 상기 Y 위치는 R^a로 치환될 수 있고, R^a는 하기로 이루어지거나 하기를 포함한다: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ((CH₂)₂CF₃), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ((CH₂)₃CF₃)), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필, 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 1-트리플루오로, 2-에탄올, 알코올 (예를 들면, (CH₂)_nOH, 여기서 n=0-10), 알콕시 (예를 들면, (CH₂)_n-OR, 여기서 n=0-10, 여기서 R은 알킬, (CH₂)_n-아릴, (CH₂)_n-방향족, (CH₂)_n-헤테로사이클, 치환된 또는 비-치환된 아릴, 하나 이상의 N, S, O 등을 갖는 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클), 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설폰, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등; 여기서 L은 존재하거나 존재하지 않으며 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, -CH₂-, 에틸렌, -CH₂-CH₂-, 프로필렌, -CH₂-CH₂-CH₂-, 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 -O-, -CH₂-O-CH₂-)

기를 포함한다.

- [0044] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 R1은 트리플루오로에탄을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 R1은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 2-디할로-4-부탄올 (예를 들면, 2-디플루오로-4-부탄올 등), 알킬 사슬 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄 등), 분지된 알킬, 사이클로알킬, 또는 이들의 조합), 2-디할로-프로판 (예를 들면, 2-디플루오로-프로판 등) 등 (표 3 참고).
- [0045] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 R2는 할로젠 (예를 들면, Cl, F, Br, I), 알킬 (예를 들면, 분지된, 직쇄 (예를 들면, 메틸), 사이클로알킬, 헤테로알킬 등), 알킬-치환된 아릴, 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬, 알코올, 아미노 등), 알코올 (-OH, -CH₂OH 등) SH, NH₂ 등으로부터 선택된다.
- [0046] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 R3은 H로 이루어진다. 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 R3은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄 등), 아민 (예를 들면, NH₂, NH-알킬 (예를 들면, NH-메틸, NH-에틸, NH-CH₂-Ph 등), NH-알코올 (예를 들면, NH-CH₂-CH₂-OH 등), 알코올 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 프로판올, -CH₂-CHOHCH₂OH 등), 할로-치환된 알킬, 이들의 조합 등 (표 3 참고). 일부 구현예에서, R3은 고리에서 R2와 융합된다 (예를 들면 화합물 158 참고).
- [0047] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 R4는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 아민 (예를 들면, NH₂, 알킬아민 (예를 들면, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민 등), 아미노알킬 (예를 들면, 직쇄 알킬, 사이클로알킬, 또는 이들의 조합 (예를 들면, 화합물 171 참고)), 아미노-알킬-페닐 (예를 들면, 아미노-메틸-페닐, 아미노-에틸-페닐 등) 등), 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 등), 치환된 아민 (-NHR³) 또는 치환된 알코올 (-OR³), 여기서 R³은 알킬, 알킬-아릴 (치환된 및 비-치환된), 알킬-사이클로알킬 (치환된 및 비-치환된), 치환된 또는 비-치환된 알킬-방향족 고리, 치환된 또는 비-치환된 알킬-비방향족 고리 (C,N,O,S) 치환된 또는 비-치환된, 또는 표 4, 5, 또는 7에 묘사된 R4 기 중 어느 것. 일부 구현예에서, R4는 아미노메틸 페닐 (예를 들면, 화합물 167 참고), 에틸 페닐 (예를 들면, 화합물 168 참고), 아미노-메틸-사이클로펜탄 (예를 들면, 화합물 169 참고), 아미노메틸, n-메탄알 피롤리딘, 아미노에틸 사이클로펜탄, 아미노메틸 (NHCH₃), 메틸아민 (CH₂NH₂), n-설포닐-메틸 피롤리딘 (예를 들면, 화합물 173 참고), O-메틸 페닐 (예를 들면 화합물 174 참고) 등을 포함하거나 이들로 이루어진다, 표 4를 참조.
- [0048] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 R5는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올 등), 알칸, 사이클로알칸 (예를 들면, 치환된 사이클로알칸 (예를 들면, 시아노사이클로프로판)), 아민, 할로젠 (예를 들면, 염소, 불소, 브롬, 요오드 등), 헤테로사이클릭 고리 (예를 들면, 헤테로사이클릭 고리 상의 임의의 위치에 부착됨: 모폴린, 피페리딘, 메틸피페리딘, 피롤, 티오펜, 피페라진 등), 알킬아민 (예를 들면, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 1,4-디메틸-피페라진 등), 알킬알콜 (예를 들면 -CH₂OH), 알콕시, 카복사미드, O-디할로메탄, 설포닐-아민, 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등. 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 벤젠 고리는 2 이상 (예를 들면, 2, 3, 4, 또는 5) 위치에서 R5 기를 포함한다.
- [0049] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 3의 L은 알킬렌 (예를 들면 에틸렌, -CH₂-CH₂-, 화합물 135) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 -O-, -CH₂-O-CH₂-) 기가다.
- [0050] 일부 구현예에서, 표 3의 화합물 105-159, 표 4의 165-174 및 표 7의 280 및 282를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0051] 일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스캐폴드 4



[0052]

[0053]

여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8은 각각 독립적으로 하기를 포함하거나 이들로 이루어지고: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로필, 2-메틸-헥산, 3-메틸,2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 아민, 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 아마이드, 알킬아미드, 시아노 기, 메틸 카보니트릴 (예를 들면 CH_2CN), $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 기, 설포닐 기, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합;

[0054]

여기서 서브스캐폴드 4의 인돌 상의 H 원자, R6, R7 및 R8 중 어느 것은 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I 등), 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올 등), 알킬 (C1-C5), 알콕시 (예를 들면, 메톡시, 에톡시 등), 아민 (예를 들면, NH_2 , 메틸아민, 에틸아민 등), 시아노 기 (예를 들면, CN, 메틸 카보니트릴, 에틸 카보니트릴 등), 아마이드 (예를 들면 CONH_2 , 아세트아미드 등), $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 기 중 하나로 치환될 수 있고; 여기서 R6은 인돌 고리의 벤질 및/또는 피롤 부분 상에 존재할 수 있고, 여기서 R6은 치환체에 의해 점유되지 않은 인돌 고리의 벤질 및/또는 피롤 부분의 하나 이상의 위치에 존재할 수 있고; 여기서 Y는 N 또는 C이고, 여기서 Y가 C일 때, 상기 Y 위치는 R^a 로 치환될 수 있고, R^a 는 하기로 이루어지거나 하기를 포함하며: 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ($(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ($(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$)), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필, 1-플루오로,2-트리플루오로, 에탄, 1-트리플루오로,2-에탄올), 알코올 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, 여기서 $n=0-10$), 알콕시 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}$, 여기서 $n=0-10$, 여기서 R은 알킬, $(\text{CH}_2)_n\text{-아릴}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-방향족}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-헤테로사이클}$, 치환된 또는 비-치환된 아릴,

하나 이상의 N, S, O 등을 갖는 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클), 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설폰, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등;

[0055] 여기서 L은 존재하거나 존재하지 않으며, 만약 존재하면 그것은 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, $-\text{CH}_2-$, 에틸렌, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 프로필렌, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$) 기를 포함한다.

[0056] 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 4의 R1은 모노할로에탄, 디할로에탄 또는 트리할로에탄 (예를 들면, 모노플루오로에탄, 디플루오로에탄 및 트리플루오로에탄) 기를 포함하거나 이들로 이루어진다 (표 5 참고).

[0057] 일부 구현예에서 R2는 H 또는 본원에 기재된 또 하나의 R2 치환체이다.

[0058] 일부 구현예에서 서브스캐폴드 4의 R3은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄 등), 아민 (예를 들면, NH_2 , NH-알킬 (예를 들면, NH-메틸, NH-에틸, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ 등), NH-알코올 (예를 들면, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) 등), 알코올 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 프로판올, $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ 등), 헤테로사이클릭 고리, 알킬-헤테로사이클릭 고리 (예를 들면, 에틸-모폴린 (화합물 238 참고), 프로필-인돌 등) 등. 일부 구현예에서, R3은 고리에서 R2와 융합된다 (예를 들면 화합물 158 참고).

[0059] 일부 구현예에서 R4는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 아민 (예를 들면 $-\text{NH}_2$), $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -페닐 (화합물 288 참고), $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -(치환된 방향족 고리) (화합물 289 참고), 아미노메틸, 아미노알킬 N-포르밀피롤리딘 (표 5에서 화합물 161 참고), 아미노알킬 N-설폰피롤리딘 (표 5에서 화합물 173 참고), $-\text{CH}_2-\text{OH}$ (표 5에서 화합물 163-164 참고).

[0060] 일부 구현예에서, R5는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ (화합물 211, 표 5 참고)이다.

[0061] 일부 구현예에서, R6은 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄 등), 사이클로알칸 (예를 들면, 사이클로프로판 (예를 들면, 화합물 293 참고), 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 등), 할로젠 (예를 들면, Br, F, Cl, I 등), 할로알칸 (예를 들면, 모노할로알칸, 디할로알칸 (예를 들면, 디플루오로메탄 (참고, 예를 들면, 화합물 305)), 트리할로알칸 (예를 들면, 트리클로로에탄)), 아민 (예를 들면, NH_2 , NH-알킬 (예를 들면, NH-메틸, NH-에틸, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ 등) 알킬-아민 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NH}_2$)), O-알킬 (예를 들면, OCH_3 , OCH_2CH_3 등), NH-알코올 (예를 들면, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) 등), 알코올 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 프로판올, $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ 등), 또는 표 4, 5, 또는 7의 임의의 R6 기가다. 일부 구현예에서, R6은 인돌 고리의 벤질 및/또는 피롤 중 어느 하나 상에 존재한다. 일부 구현예에서 인돌 고리 상의 R6은 인돌 고리의 벤질 및/또는 피롤 부분 상의 1개를 초과하는 위치에 존재한다.

[0062] 일부 구현예에서, R7은 H, 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 할로알칸, 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판 (예를 들면, 메틸 사이클로프로판), 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 등), 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등), 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클 (참고, 예를 들면, 화합물 427 및 430), 치환된 또는 비-치환된 헤테로방향족 고리 (예를 들면, 피라졸, 트리아졸 (예를 들면, 1,2,4 트리아졸), 이속사졸 (예를 들면, 디메틸 이속사졸), $(\text{CH}_2)_n-\text{OR}$ (여기서 $n=1-10$ 및 R은 방향족 고리, 헤테로방향족 고리, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 치환된 고리 등임), 알킬-헤테로사이클 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_{1-6}$ -피페리딘 (예를 들면, 화합물 328 참고), $(\text{CH}_2)_{1-6}$ -피페라진 (예를 들면, 화합물 336 참고), $(\text{CH}_2)_{1-6}$ -피라졸 (예를 들면, 화합물 309, 324, 388 참고)), $(\text{CH}_2)_n-\text{R}$ (여기서 $n=1-10$ 및 R은 방향족 고리, 헤테로방향족 고리, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 치환된 고리 등임), $(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}$ (여기서 $n=1-10$, $m=1-10$, 및 R은 방향족 고리, 헤테로방향족 고리, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 치환된 고리 등임), 치환된 또는 비-치환된 알킬-헤테로방향족 고리 (예를 들면 CH_2 -티아디아졸 (예를 들면, 화합물 322 참고), CH_2 -티아디아졸 $-\text{CH}_3$, CH_2 -티아졸리딘 (예를 들면, 화합물 323 참고), CH_2 -피리딘 (예를 들면, 화합물 329 참고), CH_2 -피라졸 (예를 들면, 화합물 309 참고), CH_2 -트리아졸 (예를 들면, 화합물 311 참고), CH_2 -옥사졸 (예를 들면, 화합물 353, 361 참고), CH_2 - CH_2 -트리아졸, 에틸-티오모폴린 (예를 들면, 화합물 360 참고) 등), 아미드 (예를 들면 아세트아미드, 예를 들면, 화합물 189 참고), 알킬- SO_2 -알킬 (예를 들면, 화합물 354, 395 참고), 아민 (예를 들면, NH_2 , NH-알킬 (예

를 들면, NH-메틸, NH-에틸, NH-CH₂-Ph 등, NH-알코올 (예를 들면, NH-CH₂-CH₂-OH) 등), (CH₂)₁₋₆CONH₂ (예를 들면, 화합물 310 참고), 치환된 또는 비-치환된 알코올 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 프로판올, CH₂CHOHCH₂OH 등), (CH₂)₁₋₆-CO-할로젠 (예를 들면, 화합물 306 참고), (CH₂)₁₋₆-CO-NH₂ (예를 들면, 화합물 307 참고), 알킬-디올 (예를 들면, 화합물 308, 338, 346, 348 참고), 말단 치환을 갖는 디올-치환된 알킬 또는 헤테로알킬 사슬 (여기서 상기 말단 치환은 아미드, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 방향족 고리, 헤테로방향족 고리로부터 선택되고, 이들 중 어느 것은 추가로 치환될 수 있음 (예를 들면, 화합물 333, 338, 346, 348, 413 및 427-430 참고)), 또는 표 4, 5, 또는 7의 화합물에서 임의의 R7 치환체 (예를 들면, 화합물 312-320, 330, 331, 333, 334, 337, 339-345, 350-351, 355-359, 362-365, 367-379, 394, 396-406 참고)이다.

[0063]

일부 구현예에서, 서브스케폴드 4의 R8은 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판 (예를 들면, 메틸 사이클로프로판), 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 등), 일차 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등), 2차 알코올, 치환된 또는 비-치환된 헤테로방향족 고리 (예를 들면, 피라졸, 트리아졸 (예를 들면, 1,2,4 트리아졸, 1,2,3 트리아졸 (예를 들면, 알킬-치환된 트리아졸 (예를 들면, 화합물 303 참고))), 이속사졸, 이소프로필이소프로판올아민 (CH₂CHOHCH₂NHCH(CH₃)₂); 설펜아미드, 시아노 기 (예를 들면, CN, 메틸 카보니트릴, 에틸 카보니트릴, 프로필 카보니트릴 등), 아미드 (예를 들면, CONH₂, 메틸카복사미도 (예를 들면, CH₂CONH₂, CH₂CONH-C₁₋₆ (화합물 291 참고)), 에틸 카복사미도 (CH₂CH₂CONH₂), 카복시아미도-메탄 (예를 들면, CONHCH₃ 또는 NHCOCH₃) 등), CH₂CHOHCH₂OH (예를 들면, 화합물 300 참고), 메틸설포닐, 설펜아미드, 케톤 (예를 들면, =O), 또는 표 4, 5, 또는 7의 화합물에서 임의의 R8 치환체 (예를 들면, 화합물 292, 297 등 참고).

[0064]

일부 구현예에서, 서브스케폴드 4의 치환된 인돌 고리는: 시아노 치환된 (예를 들면, 1- 카보니트릴, 2- 카보니트릴 등), 메틸-카보니트릴 치환된 (예를 들면, 5-메틸-카보니트릴 등), 메틸사이클로프로판 치환된 (예를 들면, 1- 메틸사이클로프로판), 할로-치환된 (예를 들면, 3-할로 (예를 들면, 3-플루오로, 4-플루오로, 6-플루오로 등)), 알킬 치환된 (예를 들면, 1-알킬 (예를 들면, 1-메틸, 1-에틸, 1-프로필 등)), 알코올-치환된 (예를 들면, OH 치환된 (예를 들면, 6-OH), 메탄올 치환된 (예를 들면, 1-메탄올), 에탄올 치환된 (예를 들면, 1-에탄올) 등), 0-메틸 치환된 (예를 들면, 4-0-메틸, 6-0-메틸 등), 알콕시 치환된 (예를 들면 1-0-메톡시, 1-0-에톡시 등), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (또는 고리계) 치환된 (예를 들면, 이미다졸), 아민 치환된 (예를 들면, NH₂, 메틸아민, 에틸아민 (예를 들면, 1-에틸아민 등), 아미노메틸 등), 디하이드록시 치환된 (예를 들면, 1,2-프로판디올 등), 아미드 치환된 (예를 들면, 1-프로판아미드), 아세트아미드, 1-메틸 1,2,3-트리아졸 치환된, 1-에틸 이미다졸 치환된, 헤테로사이클 치환된, 카복사미도 치환된 (예를 들면, 1-카복사미도), 설포닐 치환된 (예를 들면, 1-설포닐 메틸 (SO₂CH₃), 에테르 치환된 (예를 들면, 이소프로판올 메틸 에테르 (CH₂CHOHCH₂CH₃), 케토-치환된 (예를 들면, 1-케토), 이소프로판올-아민-이소프로필 치환된다 (CH₂CHOHCH₂NHCH(CH₃)₂, 표 4에 묘사된 이들의 조합, 또는 표 4에 묘사되지 않은 이들의 조합).

[0065]

일부 구현예에서, L은 H이다.

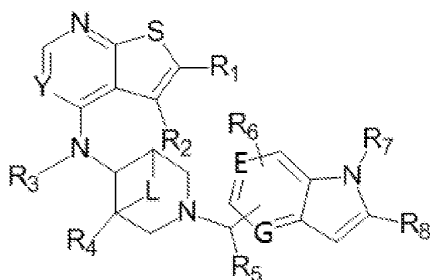
[0066]

일부 구현예에서, 화합물 160-164, 290-417, 423-430 (표 4) 및 표 5의 175-252 및 표 7의 화합물 278, 279, 281 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0067]

일부 구현예에서, 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스케폴드 4b



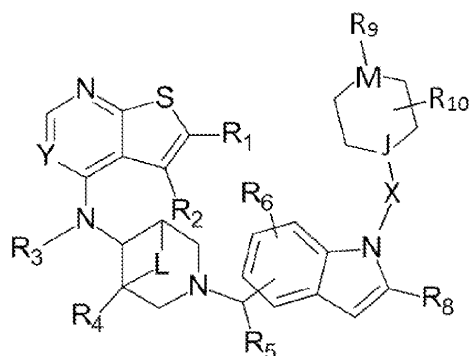
[0068]

[0069] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, L, Y, 및 이의 임의의 치환체는 각각 독립적으로 서브스캐폴드 4에 대해 상기에 제공된 기 및 치환체 중 어느 것을 포함하거나 이들로 이루어지고; 여기서 E 및 G는 독립적으로 N 또는 C이며, 여기서 E 및 G는 독립적으로 그리고 임의로 R6으로 치환된다.

[0070] 일부 구현예에서, 화합물 380 및/또는 422 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 4b는 서브스캐폴드 4에 대해 기재되거나 묘사된 치환체 중 어느 것을 이용하여 변형된다.

[0071] 일부 구현예에서, 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스캐폴드 4c



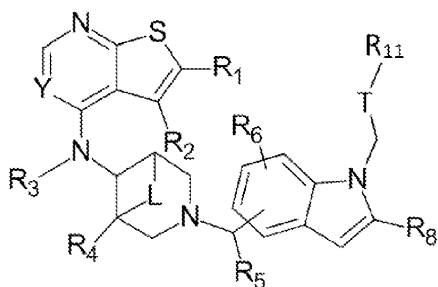
[0072]

[0073] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, L, Y, 및 이의 임의의 치환체는 각각 독립적으로 서브스캐폴드 4에 대해 상기에 제공된 기 및 치환체 중 어느 것을 포함하거나 이들로 이루어지고; 여기서 X는 (CH₂)₀₋₆이며; 여기서 J 및 M은 독립적으로 N, O, S, 또는 C이고; 여기서 R9는 H, 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등), CO-알킬 (포르밀, 아세틸, 프로파노일 등), CO-알케닐 (예를 들면, CO-에테닐, CO-프로페닐), CO-알키닐 (예를 들면, CO-에티닐, CO-프로피닐), CO-(CH₂)₁₋₆-아릴, CO-(CH₂)₁₋₆-헤테로아릴, CO-(CH₂)₁₋₃-트리플루오로메탄, CO-(CH₂)₁₋₆-사이클로알칸, 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), CONH₂, CO(CH₂)₁₋₆, O₂ (예를 들면, 화합물 368 참고), SO₂NH₂, SO₂-아미노-디알킬 (예를 들면, 화합물 375 참고), SO₂-NH-알킬 (예를 들면, 화합물 405 참고), CO-아미노-디알킬 (예를 들면, 화합물 376 참고), SO₂-(CH₂)₁₋₆ (예를 들면, 화합물 377 참고), SO₂-알케닐 (예를 들면, SO₂-에테닐, SO₂-프로페닐), SO₂-알키닐 (예를 들면, SO₂-에티닐, SO₂-프로피닐), CO-(CH₂)₁₋₆, 또는 본원에 기재된 다른 적합한 치환체를 포함하거나 이들로 이루어지며; 여기서 R10은 H, 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필 등), =O, 트리플루오로메탄, 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), 또는 본원에 기재된 다른 적합한 치환체를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0074] 일부 구현예에서, 화합물: 336, 337, 339-344, 355-358, 360, 364, 366-370, 372, 375-378, 393, 394, 396-406, 426 및/또는 428-429 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 4c는 서브스캐폴드 4에 대해 기재되거나 묘사된 임의의 치환체로 변형된다.

[0075] 일부 구현예에서, 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스캐폴드 4d



[0076]

[0077]

여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, L, Y, 및 이의 임의의 치환체는 각각 독립적으로 서브스캐폴드 4에 대해 상기에 제공된 기 및 치환체 중 어느 것을 포함하거나 이들로 이루어지고; 여기서 T는 헤테로방향족 고리 또는 사이클로알칸이며; 여기서 R11은: H, 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등), 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), O-알킬, O-(CH₂)₁₋₃-사이클로알칸 (예를 들면, 화합물 312 참고), (CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-O-알킬 (예를 들면, 화합물 313 참고), (CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-사이클로알칸 (예를 들면, 화합물 318 참고), (CH₂)₁₋₃-헤테로방향족 (예를 들면, 화합물 345 또는 347 참고), 또는 본원에 기재된 임의의 다른 적합한 치환체를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0078]

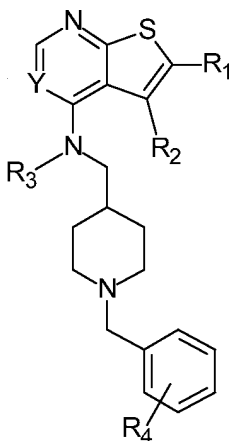
일부 구현예에서, T는 탄소 원자 및 하나 이상의 N, S, 및/또는 O를 포함하는 5-원 고리 (예를 들면, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 트리아졸, 푸라잔, 옥사디아졸, 티아디아졸, 디티아졸, 테트라졸 등); 탄소 원자 및 하나 이상의 N, S, 및/또는 O를 포함하는 6-원 고리 (예를 들면, 피리딘, 피란, 티오피란, 디아진, 옥사진, 티아진, 디옥신, 디틴, 트리아진, 테트라진 등); 또는 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 또는 사이클로헥산이고; 여기서 R11은 상기 T 고리 상의 임의의 적합한 위치로부터 연장된다.

[0079]

일부 구현예에서, 화합물: 303, 304, 312, 313, 318, 322, 323, 327, 331, 332, 334, 335, 345, 347, 349-353, 361, 365, 379, 381, 382, 및 388-392 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 서브스캐폴드 4d는 서브스캐폴드 4에 대해 기재되거나 묘사된 치환체 중 어느 것으로 변형된다. 일부 구현예에서, 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

[0080]

서브스캐폴드 5



[0081]

[0082]

여기서 R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리,

알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합을 포함하거나 이들로 이루어지고;

[0083]

여기서 서브스캐폴드 5의 벤젠 고리 상의 H 원자 중 어느 것은 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I 등), 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올 등), 시아노 기 (예를 들면, CN, 메틸 카보니트릴, 에틸 카보니트릴 등), 아민 (예를 들면 NH₂, 메틸아민, 에틸아민 등), 트리플루오로메탄, 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판 등), 알콕시 (예를 들면 메톡시, 에톡시 등), 할로젠 치환된 알콕시 (예를 들면 트리플루오로메톡시), 케톤, 설폰닐 기 (예를 들면 설폰아미드), 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클릭 고리 (예를 들면 탄소 및 하나 이상의 질소 산소 및/또는 황 멤버를 포함함) 등 중 하나로 치환될 수 있고; 여기서 Y는 N 또는 C이고, 여기서 Y가 C일 때 Y 위치는 R^a로 치환될 수 있고, R^a는 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ((CH₂)₂CF₃)), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ((CH₂)₃CF₃)), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필, 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 1-트리플루오로, 2-에탄올), 알코올 (예를 들면, (CH₂)_nOH, 여기서 n=0-10), 알콕시 (예를 들면, (CH₂)_n-OR, 여기서 n=0-10, 여기서 R은 알킬, (CH₂)_n-아릴, (CH₂)_n-방향족, (CH₂)_n-헤테로사이클, 치환된 또는 비-치환된 아릴, 하나 이상의 N, S, O 등을 갖는 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클), 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설폰닐, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등으로 이루어지거나 이들을 포함한다.

[0084]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 5의 R1은 H, 트리플루오로에탄, 또는 본원에 제공된 또 다른 R1 기를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0085]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 5의 R2는 H를 포함하거나 이루어진다.

[0086]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 5의 R3은 알킬 기 (예를 들면 n-부틸, 화합물 264)을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0087]

일부 구현예에서, 서브스캐폴드 5의 R4는 H, 아미노설폰닐, 할로젠 (예를 들면, Cl, Br, F, I 등), 치환된 또는 비-치환된 헤테로사이클 (예를 들면, 피페리딘, 1,4-옥사지닌, 피페라진, 모폴린), 시아노 기 (예를 들면, CN, 시아노메탄, 시아노에탄 등), 알콕시 (예를 들면 O-메틸), 아민 (예를 들면 NH₂, 메틸아민, 에틸아민 등), 알코올 (예를 들면, OH, 메탄올, 에탄올 등), 트리플루오로메탄, 케톤 (예를 들면 아세틸), 할로젠 치환된 알콕시 (예를 들면 O-트리플루오로메탄, OCF₃), 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판 등) 등을 포함하거나 이들로 이루어진다.

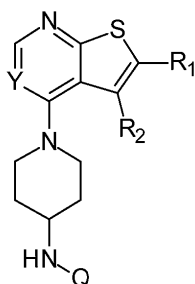
[0088]

일부 구현예에서, 표 6의 화합물 253-277 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0089]

일부 구현예에서, 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 일반식이다:

서브스캐폴드6



[0090]

[0091]

여기서 Q, R1 및 R2는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-

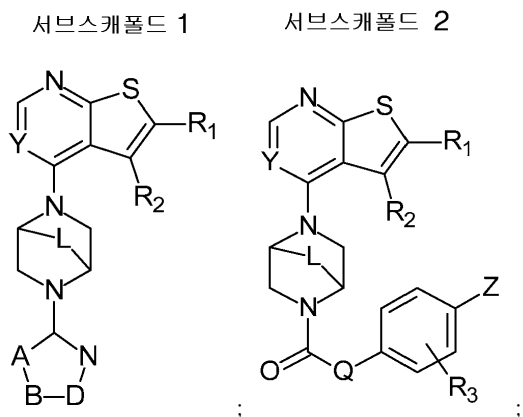
프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합; 및 여기서 Y는 N 또는 C이고, 여기서 Y가 C일 때 Y 위치는 R^a로 치환될 수 있고, R^a는 H, 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필)), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ((CH₂)₂CF₃), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ((CH₂)₃CF₃)), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄, 1-트리플루오로, 2-에탄올), 알코올 (예를 들면, (CH₂)_nOH, 여기서 n=0-10), 알콕시 (예를 들면, (CH₂)_n-OR, 여기서 n=0-10, 여기서 R은 알킬, (CH₂)_n-아릴, (CH₂)_n-방향족, (CH₂)_n-헤테로사이클, 치환된 또는 비-치환된 아릴, 하나 이상의 N, S, O 등을 갖는 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클임), 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설폰, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등으로 이루어지거나 이를 포함하고; 여기서 L은 존재하거나 존재하지 않으며 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, -CH₂-, 에틸렌, -CH₂-CH₂- 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 -O-, -CH₂-O-CH₂) 기를 포함한다.

[0092]

일부 구현예에서, 본 발명은 하나 또는 서브스캐폴드 1-6의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 조성물을 제공하고; 여기서 R1-R5, A, B, D, Q, L, W, X, Y, 및 Z 중 어느 것은 각각 독립적으로 C, H, N, O, P, S, Cl, Br, F, 및 I로부터 선택된 40 미만의 원자를 포함하는 유기 치환체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 화합물 1-430으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R1은 CH₂CF₃이다.

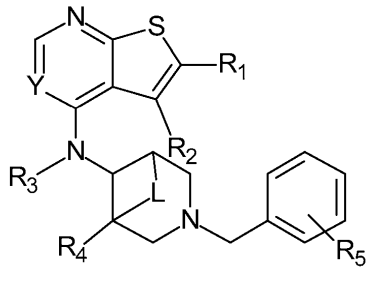
[0093]

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 중 하나의 일반 구조를 갖는다:



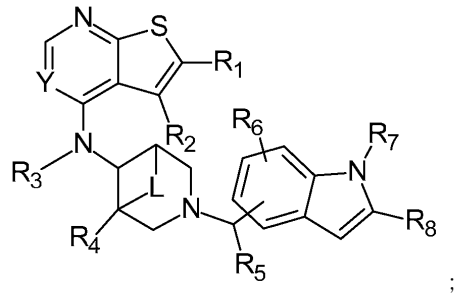
[0094]

서브스캐폴드 3

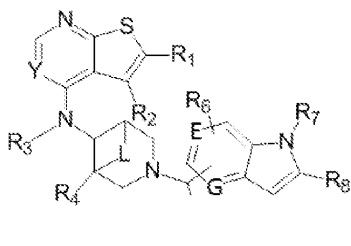


[0095]

서브스캐폴드 4

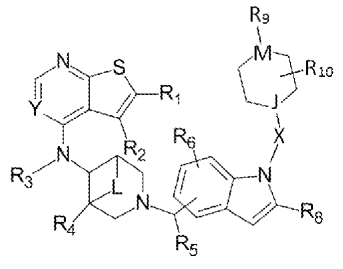


서브스캐폴드 4b

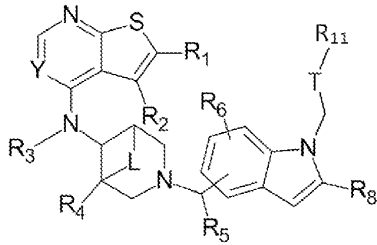


[0096]

서브스캐폴드 4c

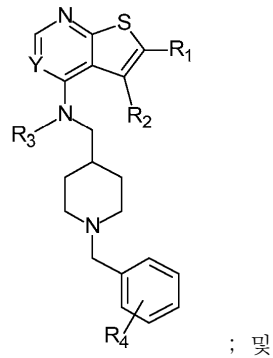


서브스캐폴드 4d

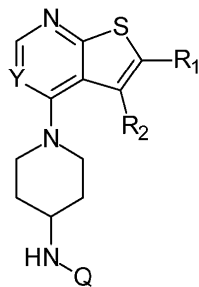


[0097]

서브스캐폴드 5



서브스캐폴드 6



[0098]

[0099]

일부 구현예에서, 모든 치환체들 (예를 들면, R1-R11, A, B, D, E, G, J, L, M, Q, T, X, Y, 및 Z)은 독립적으로 본원에 제시된 관능성 기 중 어느 것, 및 임의의 적합한 조합으로 이루어지거나 포함한다.

[0100]

일부 구현예에서, R1-R11은, 서브스캐폴드 상에 존재하는 경우, 각각 독립적으로, 예를 들면: C₁-C₁₀ 알칸 (예를 들면, 직쇄, 분지, 또는 사이클릭), 할로젠 (예를 들면, Cl, Br, F, 또는 I), OH 기 (예를 들면, 알킬-OH), O-알킬 기, NH₂ 기, N-디알킬, NH-알킬 기, CN 기, 헤테로알킬 기, 방향족 기, 헤테로방향족 기, 설폰-함유 기

(예를 들면, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, NHSO_2CH_3 , $\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NHSO}_2\text{NHCH}_3$, $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CH}_3$, 및 $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCCH}_3$), S, O, 또는 N 원자, 및 이들의 조합 중 임의의 적합한 조합을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0101]

일부 구현예에서, R1-R11은 임의의 조합으로, 본원에 기재되거나 표 1-8 중 어느 것에 묘사된 각 치환체들 중 어느 것으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, R1-R11은, 서브스캐폴드 상에 존재하는 경우, 각각 독립적으로 하기를 포함하거나 이들로 이루어진다: H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 모노-, 디-, 테트라-, 펜타- 및 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 알킬-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체 (예를 들면, 치환된 헤테로아릴)로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합.

[0102]

일부 구현예에서, A는 C, N, O, 또는 S를 포함하거나 이들로 이루어지고; 여기서 A가 O 또는 S를 포함할 때, 상기 각 위치에 추가의 치환이 없으며; 여기서 A가 N 또는 C를 포함할 때, 상기 각 위치는 임의로 치환되고, 여기서 상기 각 위치에서의 치환체는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함, 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합.

[0103]

일부 구현예에서, B는 C, N, O, 또는 S를 포함하거나 이들로 이루어지고; 여기서 B가 O 또는 S를 포함할 때, 상

기 각 위치에 추가의 치환이 없으며; 여기서 B가 N 또는 C를 포함할 때, 상기 각 위치는 임의로 치환되고, 여기서 상기 각 위치에 있는 치환체는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함, 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합.

[0104]

일부 구현예에서, D는 C, N, O, 또는 S를 포함하거나 이들로 이루어지고; 여기서 D가 O 또는 S를 포함할 때, 상기 각 위치에 추가의 치환이 없으며; 여기서 D가 N 또는 C를 포함할 때, 상기 각 위치는 임의로 치환되고, 여기서 상기 각 위치에 있는 치환체는 하기를 포함하거나 하기로 이루어진다: 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 이들의 조합 등), 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함, 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 방향족 고리 (예를 들면, 헤테로아릴), 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 또는 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합.

[0105]

일부 구현예에서, E는 C 또는 N을 포함하거나 이들로 이루어지고, 본원에 기재된 임의의 적합한 R6 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0106]

일부 구현예에서, G는 C 또는 N을 포함하거나 이들로 이루어지고, 본원에 기재된 임의의 적합한 R6 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0107]

일부 구현예에서, J는 C, N, S, 또는 O를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0108]

일부 구현예에서, L은 존재하거나 존재하지 않으며, 존재하는 경우 하기를 포함하거나 하기로 이루어지고: 여기

서 L은 존재하거나 존재하지 않으며 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, $-\text{CH}_2-$, 에틸렌, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$) 기를 포함한다.

[0109] 일부 구현예에서, M은 C, N, S, 또는 O를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0110] 일부 구현예에서, Q는 알킬 (C_{1-5}) 또는 하나 이상의 N, O, 또는 S 원자를 갖는 헤테로알킬을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0111] 일부 구현예에서, T는 탄소 원자 및 N, S, 및/또는 O 중 하나 이상을 포함하는 5-원 고리 (예를 들면, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 트리아졸, 푸라잔, 옥사디아졸, 티아디아졸, 디티아졸, 테트라졸 등); 탄소 원자 및 N, S, 및/또는 O 중 하나 이상을 포함하는 6-원 고리 (예를 들면, 피리딘, 피란, 티오피란, 디아진, 옥사진, 티아진, 디옥신, 디틴, 트리아진, 테트라진 등); 또는 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 또는 사이클로헥산이다. 일부 구현예에서, 임의의 적합한 R11 치환체는 T 고리 상의 임의의 적합한 위치로부터 연장된다.

[0112] 일부 구현예에서, X는 임의의 적합한 커넥터(connector), 예를 들면 알킬 사슬 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_{1-3}$)이지만, 다른 선형 커넥터, 예를 들면 또한 S, O, 또는 N을 포함하는 다른 선형 커넥터를 포함할 수 있다.

[0113] 일부 구현예에서, Y는 O, S, N 또는 C를 포함하거나 이들로 이루어지고, 여기서 Y가 N 또는 C일 때, Y 위치는 R^a 로 치환될 수 있고, R^a 는 알킬 (예를 들면, 분지 (예를 들면, 이소프로필), 직쇄 (예를 들면, 프로필), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필), 헤테로알킬 (예를 들면, 메틸 프로필 에테르), 알킬-치환된 아릴 (예를 들면, 에틸벤젠), 치환된 알킬 (예를 들면, 할로-치환된 알킬 (예를 들면, 트리할로메틸 기 (예를 들면, 트리플루오로메틸 기), 모노할로알킬 기 (예를 들면 모노플루오로에틸 기), 디할로알킬 기 (예를 들면 디플루오로에틸 기), 트리할로에틸 기 (예를 들면, 트리플루오로에틸 기), 트리할로프로필 (예를 들면, 트리플루오로프로필 ($(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$), 트리할로부틸 기 (예를 들면, 트리플루오로부틸 기 ($(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$)), 트리할로이소프로필 (예를 들면, 트리플루오로이소프로필 (예를 들면, 화합물 38 참고)), 1-플루오로, 2-트리플루오로, 에탄 (예를 들면, 화합물 21 참고), 1-트리플루오로, 2-에탄올 (예를 들면, 화합물 23 참고)), 알코올 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, 여기서 $n=0-10$), 알콕시 (예를 들면, $(\text{CH}_2)_n-\text{OR}$, 여기서 $n=0-10$, 여기서 R은 알킬, $(\text{CH}_2)_n$ -아릴, $(\text{CH}_2)_n$ -방향족, $(\text{CH}_2)_n$ -헤테로사이클, 치환된 또는 비-치환된 아릴, 하나 이상의 N, S, O 등을 갖는 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클임), 아미노 (예를 들면, 알킬 아민, 아미노 알킬 등), 시아노, 설폰, 메톡시, 알데하이드, 헤테로사이클, 방향족, 이들의 조합 등으로 이루어지거나 이를 포함하며; 여기서 L은 존재하거나 존재하지 않으며 알킬렌 (예를 들면 메틸렌, $-\text{CH}_2-$, 에틸렌, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 프로필렌, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 등) 또는 옥시알킬렌 (예를 들면 $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$) 기를 포함한다.

[0114] 일부 구현예에서, Z는 H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br, I, 및 At), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-,

S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소의 조합을 포함하는 다중-고리계, 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 황-함유 기 (예를 들면, 티올, 설파이드, 디설파이드, 설폭사이드, 설폰), $\text{CHR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 또는 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 로부터 선택된 기를 포함하거나 이들로 이루어지고, 여기서 R^4 는 H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 알킬니트릴 기 (예를 들면 에탄니트릴 기, CH_2CN), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 카보사이클릭 고리, 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 알킬-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등)이며, R^5 는 H, 알킬 기 (예를 들면, 직쇄 알킬 (예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등), 분지된 알킬 기 (예를 들면, 이소-프로판, 2-메틸-헥산, 3-메틸, 2-프로필-옥탄 등), 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로옥탄 등), 분지된 사이클릭 알킬 (예를 들면, 메틸사이클로헥산, 에틸사이클로부탄, 프로필사이클로헥산 등)), 치환된 알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 알킬 기 (예를 들면, 트리할로에탄 (예를 들면, 트리플루오로에탄), 할로메탄 (예를 들면, 플루오로메탄), 디할로메탄 (예를 들면, 디플루오로메탄), 트리할로메탄 (예를 들면, 트리플루오로메탄) 등), 알콕시 기 (예를 들면, 에테르, 알코올 등), 알킬아민 (예를 들면, 일차 아민 (예를 들면, 에틸아민, 이소-부틸아민, n-프로필아민, sec-부틸아민, 이소-프로필아민, 이소-아밀아민, 메틸아민, 디메틸아민, n-아밀아민 등), 2차 아민 (예를 들면, 디메틸아민, 메틸에탄올아민, 디페닐아민 등), 3차 아민 (예를 들면, 트리메틸아민, 트리페닐아민 등), 티오알킬, 치환된 사이클로알킬 기 (예를 들면, 할로젠-치환된 사이클로알킬 기, 사이클로알콕시 기, 사이클로알킬아민 등), 케톤, 카보사이클릭 고리, 방향족 고리, 치환된 방향족 고리 (예를 들면, 분지된 방향족 고리 (예를 들면, 에틸벤젠, 메틸 벤젠 등), 할로벤젠 (예를 들면, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 등)), 헤테로사이클릭 방향족 고리 (예를 들면, 비-치환되거나 알킬, 아릴, 할로젠, 수소 결합 공여체 또는 수용체로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 헤테로사이클릭 비-방향족 고리 (예를 들면, 탄소 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함함), 또 다른 방향족 고리에 융합된 탄소 원자 및 하나 이상의 질소, 산소 및/또는 황 멤버를 포함하는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리, 방향족 고리, 사이클로알칸, 헤테로사이클릭 고리, 알킬 사슬, 및 적합한 C-, N-, O-, S-, 및/또는 할로젠-함유 치환체로부터 선택된 요소 조합을 포함하는 다중-고리계, 수소 결합 공여체 또는 수소 결합 수용체, 및/또는 이들의 조합을 포함하거나 이들로 이루어지고, R^5 는 또한 C, N, O, 또는 S를 포함하는 3-8 멤버 방향족 또는 비-방향족 고리의 일부일 수 있다.

[0115]

일부 구현예에서, 본 발명은 티에노피리미딘 또는 티에노피리딘 계열 화합물을 상기 질환 또는 병태로부터 고통 받고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 또는 티에노피리딘 계열 화합물은 서브스캐폴드 1-6 중 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 또는 티에노피리딘 계열 화합물은 화합물 1-430 중 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 질환 또는 병태는 백혈병 또는 고형 종양 암 (예를 들면, 유방암, 전립선암, 폐암, 간암, 췌장암, 교모세포종 및 흑색종 등)을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 백혈병은 급성 백혈병, 만성적 백혈병, 림프아구성 백혈병, 림프구 백혈병, 골수 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성적 골수성 백혈병 (CML), 모발 세포 백혈병 (HCL), T-세포 전립선구 백혈병 (T-PLL), 거대 과립 림프구 백혈병, MLL-양성 백혈병, MLL-유도된 백혈병, MLL-재배열된 백혈병 등을 포함한다.

[0116]

일부 구현예에서, 본 발명은 (a)(i) MLL (또는 MLL 융합 단백질) 및 메닌을 포함하는 샘플; 및 (ii) 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물을 제공하는 것; (b) 상기 조성물을 상기 샘플에 투여하는 것; 및 (c) 상기 MLL 및 상기 메닌, 또는 상기 MLL 융합 단백질 및 상기 메닌 사이의 상호작용을 억제하는 것을 포함하는, MLL (MLL1 및 MLL2) 또는 MLL 융합 단백질 및 메닌의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 또는 티에노피리딘 계열 화합물은 서브스캐폴드 1-6 중 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 티에노피리미딘 또는 티에노피리딘 계열 화합물은 화합물 1-430 중 하나를 포함한다.

- [0117] 상기 조성물은 상기 화합물 중 어느 것과 또 다른 것 또는 관심있는 다른 화합물과의 조합을 포함할 수 있다. 본 화합물의 입체이성질체, 염, 및 유도체가 추가로 고려된다.
- [0118] 일부 구현예에서, 본 발명은 백혈병의 치료를 위한 (예를 들면, 하나 이상의 MLL 융합 단백질의 메닌에의 결합 또는 MLL 야생형의 메닌에의 결합을 억제하는) 조성물을 백혈병으로부터 고통받고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 백혈병은 AML 또는 ALL을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 티에노피리미딘 또는 티에노피리딘 계열 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 서브스캐폴드 1, 2, 3, 4, 4b, 4c, 4d, 5, 또는 6 중 하나의 일반적인 구조의 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 화합물 1-430 중 하나 및/또는 그것의 유도체를 포함한다.
- [0119] 일부 구현예에서, 본 발명은 MLL (또는 MLL 융합 단백질)과 메닌 사이의 상호작용의 억제에 대해 하나 이상의 화합물을 분석하는 것을 포함하는 백혈병을 치료하는데 효과적인 화합물을 스크리닝하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 스크리닝은 시험관내에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 스크리닝은 생체내에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 분석은 형광 분극 분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 분석은 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 분석은 핵자기 공명 (NMR) 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 분석은 세포 분석 및/또는 동물 (예를 들면, 마우스) 연구를 포함한다.
- [0120] 일부 구현예에서, 본 발명은 (a)(i) MLL 및 메닌을 포함하는 샘플 및 (ii) MLL 및 메닌의 상호작용을 억제하기 위해 구성된 조성물을 제공하는 것, (b) 상기 조성물을 상기 샘플에 투여하는 것, (c) MLL 및/또는 메닌을 상기 조성물과 접촉시키는 것, 및 (d) MLL과 메닌 사이, 및 MLL 융합 단백질과 메닌 사이의 상호작용을 억제하는 것을 포함하는 MLL과 메닌의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 샘플은 백혈병으로부터 고통받고 있는 대상체로부터의 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인간 대상체 또는 인간 환자이다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 백혈병으로부터 고통받고 있는 대상체 내에 있다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화합물 1-430의 임의의 구조적 유도체를 포함한다.
- [0121] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물 및/또는 화합물 (예를 들면, 서브스캐폴드 1-6 중 하나의 유도체, 화합물 1-430 등 중 하나)의 사용을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 백혈병의 치료를 위해 본원에 기재된 조성물 및/또는 화합물 (예를 들면, 서브스캐폴드 1-6 중 하나의 유도체, 화합물 1-430 등 중 하나)의 사용을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0122] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물을 상기 질환 또는 병태로부터 고통받고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 질환 또는 병태는 백혈병, 혈액 악성종양, 고형 종양 암, 또는 당뇨병을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 백혈병은 AML, ALL, 또는 혼성 계통 백혈병을 포함한다.
- [0123] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물을 MLL 및 메닌을 포함하는 샘플에 투여하는 것을 포함하는, 메닌과 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 및 MLL 부분 탠덤 중복 중 하나 이상의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0124] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 염색체 11q23 상의 염색체 재배열에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0125] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 또 하나의 단백질과의 메닌 상호작용에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0126] 도 1. 티에노피리미딘 화합물의 메닌에의 직접적인 결합의 검증: a) 화합물 1과 복합된 메닌의 X-선 구조; b) 화합물 1의 메닌에의 결합에 대한 등온 적정 열량측정 (ITC).
- 도 2. 티에노피리미딘 화합물: 1, 108, 175에 의해 인간 세포에서 메닌-MLL-AF9 상호작용의 억제를 입증하는 MLL-AF9로 형질감염된 HEK293 세포에서 수행된 공-면역침전 (co-IP) 실험.
- 도 3. 티에노피리미딘 화합물은 MLL-AF9 형질전환된 마우스 골수 세포 (BMC)에서 그리고 음성 대조군 세포주로서 사용된 E2H-HLF 형질전환된 BMC에서 화합물 1 및 108(72시간 배양 시간)에 대해 수행된 MTT 세포 생존력 검

정에서 나타난 바와 같이 MLL 백혈병 세포의 증식을 선택적으로 억제한다.

도 4. 티에노피리미딘 화합물은 성장 곡선 실험에서 입증된 바와 같이 MLL-AF9 형질전환된 BMC의 성장을 억제한다.

도 5. MLL 융합 단백질 형질전환된 세포에 대한 화합물의 높은 선택성을 보여주는, MLL-AF9 형질전환된 BMC 및 Hoxa9/Meis1 형질전환된 BMC (음성 대조군 세포주)에서 화합물 175에 대해 수행된 성장 곡선 실험.

도 6. MLL-AF6 및 MLL-GAS7 형질전환된 BMC에서 화합물 175에 대해 수행된 성장 곡선 실험.

도 7. 화합물 108은 MLL-AF9 BMC에서 수행된 콜로니 형성 분석에서 평가된 바와 같이 콜로니 수를 감소시키고 (좌측) 콜로니 형태학을 변화시킨다 (우측). 각각의 라운드는 7일 걸린다.

도 8. 메닌-MLL 억제제는 CD11b 분화 마커의 발현 수준의 변화 (좌측) 및 형태학의 변화 (우측)에 의해 평가된 바와 같이 MLL-AF9 BMC에서 분화를 유도한다.

도 9. 화합물 175로 처리시 MLL-AF9 BMC에서 유도된 분화: A. CD11b의 발현 수준의 변화, B. 형태학의 변화.

도 10. 메닌-MLL 억제제는 MLL 융합 단백질(*Hoxa9* 및 *Meis1*)의 다운스트림 표적의 발현을 하향조절한다. A. 화합물 1 및 108에 대해 MLL-AF9 BMC에서 수행된 qRT-PCR. B. 화합물 175에 대해 MLL-AF9 BMC에서 수행된 qRT-PCR.

도 11. 메닌-MLL 억제제는 상이한 인간 백혈병 세포주에서 3일의 배양 후 화합물 108에 대해 수행된 MTT 세포 생존력 분석에 의해 나타난 바와 같이 인간 MLL 백혈병 세포주의 성장을 선택적으로 억제한다.

도 12. 티에노피리미딘 화합물은 인간 MLL 백혈병 세포주 (예를 들면 MLL-AF4 전좌를 갖는 MV4;11)에서 세포자멸사 (A) 및 세포 주기 정지 (B)를 유도한다.

도 13. 티에노피리미딘 화합물 175는 인간 MLL 백혈병 세포주 (A)의 성장을 선택적으로 억제하고 비-MLL 백혈병 세포주 (B)에서 제한된 효과를 갖는다.

도 14. 티에노피리미딘 화합물은 인간 MLL 백혈병 세포주에서 MLL 융합 단백질 (*Hoxa9* 및 *Meis1*)의 다운스트림 표적의 발현을 하향조절한다.

도 15. 티에노피리미딘 화합물은 인간 MLL 백혈병 세포주: MV4;11 (A) 및 THP-1 (B)에서 분화를 유도한다.

도 16. 화합물의 마우스에의 경구 (p.o.) 및 정맥내 (i.v.) 주사 후 상기 화합물 108의 약력학적 (PK) 프로파일.

도 17. 화합물의 i.p. (복강내) 주사 후 마우스에서 화합물 108을 이용한 MTD (최대 내성 용량) 연구.

도 18. MLL-AF9 백혈병의 마우스 모델에서 화합물 108을 이용한 생체내 효능 연구. 75mg/kg 용량의 1일 1회 i.p. 주사 후 백혈성 마우스의 생존 증가가 관찰되었다.

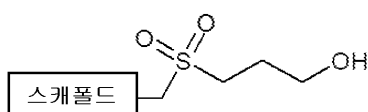
도 19. 화합물의 i.p. 및 경구 투여 후 화합물 175에 대한 마우스에서의 PK 프로파일.

도 20. 화합물의 i.v. (15mg/kg) 및 경구 (30mg/kg) 투여 후 화합물 219에 대한 PK 프로파일.

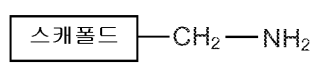
도 21. MV4;11 MLL 백혈병 세포로 피하로 주사된 BALB/c 마우스에서 화합물 219를 이용한 생체내 효능 실험. 화합물은 25 mg/kg 및 35 mg/kg 용량으로 i.p.를 통해 1일 1회 투여되었다.

정의

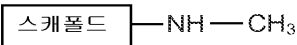
치환체를 언급하기 위해 본원에 사용된 명명법은 IUPAC 포맷이거나 변형된 형태이며, 여기서 치환체 내의 관능기는 이들이 스캐폴드 또는 주요 구조로부터 분기되는 순서로 읽혀진다. 예를 들면, 변형된 명명법에서, 메틸-설포닐-프로판올은 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 하기를 지칭한다:



또 하나의 예로서, 변형된 명명법에 따르면, 메틸-아민 치환체는 하기와 같다:



반면 아미노-메틸 치환체는 하기와 같다:



치환체의 모든 화학명은 IUPAC 및/또는 변형된 명명법에 비추어 그리고 본원에 묘사되고/거나 기재된 화학 구조를 참조하여 해석되어야 한다.

용어 "시스템"은 원하는 목적을 수행하기 위해 네트워크를 형성하는 물체, 화합물, 방법, 및/또는 디바이스를 지칭한다.

본원에서 사용된 바와 같이 "샘플"은 본원에 제공된 조성물 및 방법이 놓여질 수 있는 어떤 것을 지칭한다. 상기 샘플은 시험관내 또는 생체내일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 "혼합물" 샘플이며, 이는 하나를 초과하는 대상 또는 개인으로부터 샘플링한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 상기 샘플을 정제하거나 분리하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 샘플은 정제된 또는 비정제된 단백질이다. 일부 구현예에서, 샘플은 병원 또는 조사 환경으로부터일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 세포, 유체 (예를 들면 혈액, 소변, 세포질 등), 조직, 기관, 용해된 세포, 전체의 유기체 등을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 대상체로부터 유도될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 하나 이상의 일부 또는 전체의 대상체를 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는, 비제한적으로, 인간, 비-인간 영장류, 소, 말, 고양이, 개, 돼지, 설치류 (예를 들면, 마우스) 등을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 용어들 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 여기서 용어 "환자"는 일반적으로 임상의 또는 보건 의료 제공자로부터 치료 또는 예방적 조치를 구하거나 받는 인간 대상체를 지칭한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "암에 대한 위험성에 있는 대상체" 또는 "백혈병에 대한 위험성에 있는 대상체"는 암 및/또는 백혈병을 발병하는 하나 이상의 위험 인자를 갖는 대상을 지칭한다. 위험 인자는, 비제한적으로, 성별, 연령, 유전적 소인, 환경적인 노출, 및 이전의 암의 사건, 기존의 비-암 질환, 및 생활방식을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "대상체에서 암을 규명하는 것", "대상체에서 백혈병을 규명하는 것"은 비제한적으로, 악성, 전-악성 또는 암성 조직 또는 세포의 존재 및 암의 단계 (예를 들면, 백혈병)를 포함하는, 대상체에서 암 및/또는 백혈병 샘플의 하나 이상의 특성의 확인을 지칭한다. 암 (예를 들면, 백혈병)은 본 발명의 조성물 및 방법을 이용하여 암 세포를 확인함으로써 규명될 수 있다.

용어들 "시험 화합물" 및 "후보 화합물"은 신체 기능의 질환, 병, 질병, 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하거나 예방하기 위해 사용하기 위한 후보인 임의의 화학적 독립체, 약제학적, 약물 등을 지칭한다. 시험 화합물은 공지된 화합물 및 잠재적인 치료적 화합물 모두를 포함한다. 시험 화합물은 본 발명의 스크리닝 방법을 이용하여 스크리닝함으로써 치료적인 것으로 결정될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "효과적인 양"은 유의한 또는 원하는 결과를 가져오기에 충분한 화합물 (예를 들면, 상기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 구조를 갖는 화합물)의 양을 지칭한다. 효과적인 양은 하나 이상의 투여, 적용 또는 복용량으로 투여될 수 있고, 특정한 제형 또는 투여 경로에 제한되지 않거나 제한되고자 하는 것이 아니다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "공-투여"는 적어도 2개의 제제(들) (예를 들면, 상기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 구조를 갖는 화합물) 또는 요법을 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 2 이상 제제/요법의 공-투여는 동시적이다. 다른 구현예에서, 제1 제제/요법은 제2 제제/요법 이전에 투여된다. 당해분야의 숙련가는 사용된 다양한 제제/요법의 제형 및/또는 투여 경로가 달라질 수 있음을 이해한다. 공-투여의 적절한 복용량은 당해분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제/요법들이 공-투여될 때, 상기 각 제제/요법은 그것의 투여 단독에 적절한 것보다 더 낮은 복용량으로 투여된다. 따라서, 공-투여는 제제/요법들의 공-투여가 공지된 잠재적으로 유해한 (예를 들면, 독성) 제제(들)의 필수 복용량을 낮추는 구현예에서 특히 바람직하다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 조성물을 생체내에서, 생체내에서 또는 생체외에서 진단 또는 치료 용도에 특히 적합하게 만드는, 불활성 또는 활성 담체와 활성제의 조합을 지칭한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 표준 약제학적 담체 중 어느 것, 예컨대 포스페이트 완충된 염수 용액, 물, 유화액 (예를 들면, 예컨대 유/수 또는 수/유 유화액), 및 다양한 유형의 습윤제를 지칭한다. 상기 조성물은 또한 안정제 및 보존제, 예를 들면 담체, 안정제 및 아췌반트를 포함할 수 있다. (예를 들면, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, P[1975] 참고).

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 대상체에 투여시, 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 산 또는 염기)을 지칭한다. 당해분야의 숙련가에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 산의 예는, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글라이콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함한다. 옥살산과 같은 다른 산은, 그 자체로 약제학적으로 허용가능하지 않음에도 불구하고, 본 발명의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 이용될 수 있다.

염기의 예는, 비제한적으로, 알칼리 금속 (예를 들면, 나트륨) 하이드록사이드, 알칼리토 금속 (예를 들면, 마그네슘), 하이드록사이드, 암모니아, 및 NH_4^+ 의 화합물을 포함하고, 여기서 W는 C_{1-4} 알킬 등이다.

염의 예는 비제한적으로 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이셀페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼실페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다. 염의 다른 예는 Na^+ , NH_4^+ , 및 NW_4^+ (여기서 W는 C_{1-4} 알킬 기) 등과 같은 적합한 양이온과 혼합된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다.

치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용가능한 것으로서 고려된다. 그러나, 비-약제학적으로 허용가능한 산 및 염기의 염은 또한, 예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체에게 상기 화합물을 투여하기 위한 설명서" 및 이의 문법적 동등물은 바이러스성 감염을 특징으로 하는 병태의 치료 (예를 들면, 환자-특이적 특성을 치료적 행동 방침과 관련시키기 위해 의사를 치료하기 위한 투여, 투여 경로, 결정 트리를 제공하는 것)를 위한 키트 내에 함유된 조성물을 사용하기 위한 설명서를 포함한다. 본 발명의 화합물 (예를 들면 상기에 그리고 본원에 제시된 다른 곳에서 나타난 바와 같음)은 키트 내에 포장될 수 있고, 이는 대상체에게 화합물을 투여하기 위한 설명서를 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 탄소 및 수소로 구성된 모이 어터를 지칭한다. 알킬은 선형, 분지, 사이클릭, 또는 이들의 조합일 수 있고, 1 내지 50개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 알킬 기의 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸 이성질체 (예를 들면 n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 등) 사이클로부틸 이성질체 (예를 들면 사이클로부틸, 메틸사이클로프로필 등), 펜틸 이성질체, 사이클로펜탄 이성질체, 헥실 이성질체, 사이클로헥산 이성질체 등을 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한 (예를 들면, 치환된 알킬 기, 헤테로알킬, 알콕시 기, 할로알킬, 알킬아민, 티오알킬 등), 알킬 기는 탄소 및 수소 원자 만을 함유한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선형 알킬"은 탄소 및 수소 원자의 사슬 (예를 들면, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 등)을 지칭한다. 선형 알킬 기는 지정 $-(CH_2)_qCH_3$ 에 의해 지칭될 수 있고, 여기서 q는 0-49이다. 상

기 지정 "C₁₋₁₂ 알킬" 또는 유사한 지정은, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 이성질체 (예를 들면 n-프로필, 이소프로필 등), 부틸 이성질체, 사이클로부틸 이성질체 (예를 들면 사이클로부틸, 메틸사이클로프로필 등), 펜틸 이성질체, 사이클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 사이클로헥실 이성질체, 헵틸 이성질체, 사이클로헵틸 이성질체, 옥틸 이성질체, 사이클로옥틸 이성질체, 노닐 이성질체, 사이클로노닐 이성질체, 데실 이성질체, 사이클로데실 이성질체 등을 지칭한다. 유사한 지정은 상이한 범위의 많은 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "분지된 알킬"은 사슬 내에 포크, 분지, 및/또는 스플릿을 함유하는, 이중 또는 삼중 결합이 없는, 탄소 및 수소 원자의 사슬 (예를 들면, 3,5-디메틸-2-에틸헥산, 2-메틸-펜탄, 1-메틸-사이클로부탄, 오르토-디에틸-사이클로헥산 등)을 지칭한다. "분지"는 탄소 사슬의 분기(divergence)를 지칭하는 반면, "치환"은 모이어티 내에 비-탄소/비-수소 원자의 존재를 지칭한다. 달리 구체화되지 않는 한 (예를 들면, 치환된 분지된 알킬 기, 분지된 헤테로알킬, 분지된 알콕시 기, 분지된 할로알킬, 분지된 알킬아민, 분지된 티오알킬 등), 분지된 알킬 기는 탄소 및 수소 원자만을 함유한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 완전히 포화된 모노- 또는 다환식 탄화수소 고리계를 지칭한다. 2 이상의 고리로 구성되는 경우, 상기 고리는 융합된, 브릿지된 또는 스피로-연결된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 본원의 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 탄소 (C₃ 내지 C₁₀) 범위일 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환된, 치환된, 분지된, 및/또는 비분지될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기는, 비제한적으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함한다. 치환되는 경우, 상기 치환체(들)는 알킬이거나 또는 달리 나타내지 않는 한 알킬 기의 치환과 관련하여 상기 나타낸 것들로부터 선택될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한 (예를 들면, 치환된 사이클로알킬 기, 헤테로사이클릴, 사이클로알콕시 기, 할로사이클로알킬, 사이클로알킬아민, 티오사이클로알킬 등), 알킬 기는 탄소 및 수소 원자만을 함유한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들면, 산소, 황, 질소, 인, 실리콘, 또는 이들의 조합)에 의해 치환된다. 비-탄소 치환(들)을 함유하는 알킬 기는 선형 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로헤테로알킬), 또는 이들의 조합일 수 있다. 비-탄소는 말단 위치에 있거나 (예를 들면, 2-헥사놀) 또는 알킬 기 내에 포함할 수 있다 (예를 들면, 디에틸 에테르).

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된" (예를 들면, 치환된 알킬렌)은 상기 언급된 기 (예를 들면, 알킬, 아릴 등)이 치환기 (예를 들면, 탄소/수소만의 치환체, 헤테로치환체, 할로치환체 등)를 포함한다는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 상기 언급된 기 (예를 들면, 알킬, 사이클로알킬 등)이 하나 이상의 추가의 기(들)으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음을 의미한다. 치환기는, 비제한적으로: 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 알콕시, 머캅틸, 시아노, 할로, 카보닐, 티오카보닐, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 퍼할로알킬, 퍼플루오로알킬, 및 모노- 및 디-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 선택될 수 있다. 치환체의 비-제한적인 예는, 할로, --CN, --OR, --C(O)R, --OC(O)R, --C(O)OR, OC(O)NHR, --C(O)N(R)₂, --SR--, --S(=O)R, --S(=O)₂R, --NHR, --N(R)₂, --NHC(O)--, NHC(O)O--, --C(O)NH--, S(=O)₂NHR, --S(O)₂N(R)₂, --NHS(=O)₂, --NHS(O)₂R, C¹-C⁶알킬, C¹-C⁶알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로-치환된 C¹-C⁶알킬, 할로-치환된 C¹-C⁶알콕시를 포함하고, 여기서 각각의 R은 H, 할로, C¹-C⁶알킬, C¹-C⁶알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로-치환된 C¹-C⁶알킬, 할로-치환된 C¹-C⁶알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된 알킬"은 하나 이상의 비-탄소-원자-함유 모이어티 (예를 들면, 가능하게는 탄소 원자 외에, 비-탄소 원자를 함유하는 기)를 나타내는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 상기 비-탄소-원자-함유 모이어티 원자는 산소, 황, 질소, 인, 실리콘, 할로젠 (예를 들면 염소, 브롬, 불소, 요오드 등), 또는 이들의 조합)을 포함할 수 있다. 상기 비-탄소-원자-함유 모이어티는 또한 탄소 및 수소를 포함할 수 있다. 비-탄소 치환(들)을 함유하는 알킬 기는 선형 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로헤테로알킬), 또는 이들의 조합일 수 있다. 치환된 알킬 기의 예는 2-헥사놀, 디에틸 에테르 (또는 헤테로알킬), 1-클로로-프로판 등을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사

이클릭, 및 다른 다중사이클릭 고리계 (예를 들면, 4 이상의 고리 멤버를 가짐)를 지칭하며, 여기서 상기 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 상기 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고, 여기서 상기 시스템 내의 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리 멤버를 함유한다. 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 헤테로아릴 기의 불포화된 탄소 원자 상에 적합한 치환체는 --R, --OR, --SR, --NO₂, --CN, --N(R)₂, --NRC(O)R, --NRC(S)R, --NRC(O)N(R)₂, --NRC(S)N(R)₂, --NRCO₂R, --NRNRC(O)R, --NRNRC(O)N(R)₂, --NRNRCO₂R, --C(O)C(O)R, --C(O)CH₂C(O)R, --CO₂R, --C(S)R, --C(O)N(R)₂, --C(S)N(R)₂, --OC(O)N(R)₂, --OC(O)R, --C(O)N(OR)R, --C(NOR)R, --S(O)₂R, --S(O)₃R, --SO₂N(R)₂, --S(O)R, --NRSO₂N(R)₂, --NRSO₂R, --N(OR)R, --C(=NH)--N(R)₂, --P(O)₂R, --PO(R)₂, --OPO(R)₂, --(CH₂)₂O₂NHC(O)R, R로 임의로 치환된 페닐 (Ph), R로 임의로 치환된 --O(Ph), R로 임의로 치환된 --(CH₂)₁₋₂(Ph), 또는 R로 임의로 치환된 --CH=CH(Ph)로부터 일반적으로 선택되고, 여기서 R의 각각의 독립적인 존재는 수소, 임의로 치환된 C¹-C⁶알킬, 임의로 치환된 C¹-C⁶알콕시, 비치환된 5-6원 헤테로아릴, 페닐, --O(Ph), 또는 --CH₂(Ph)로부터 선택되거나, 또는 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 R의 2개의 독립적인 존재는, 각각의 R이 결합된 원자(들)과 합쳐져 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로 원자를 갖는 임의로 치환된 3-12원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 헤테로아릴의 비-제한적인 예는 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조사졸릴, 벤조피라닐, 벤즈티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈아제피닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오피라닐, 벤조[1,3]디옥솔, 벤조[b]퓨릴, 벤조[b]티에닐, 신놀리닐, 푸라자닐, 퓨릴, 푸로피리디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 인돌리지닐, 인돌린-2-온, 인다졸릴, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,8-나프티리디닐, 옥사졸릴, 옥사인돌릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 및 테트라졸릴을 포함한다. 본원의 구조 또는 예에 묘사된 임의의 치환체는 본 발명의 구현예에서 사용하기 위한 적합한 치환체로서 간주될 것이다.

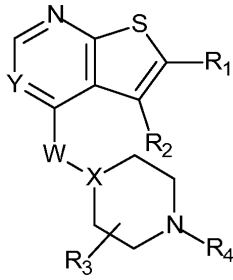
본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클"은 본원에서 정의된 바와 같은, 사이클로알킬을 지칭하고, 여기서 상기 고리 탄소 중 하나 이상은 --O--, --N=, --NR--, --C(O)--, --S--, --S(O)-- 또는 --S(O)₂--로부터 선택된 모이어티에 의해 치환되고, 여기서 상기 기의 고리가 2개의 인접한 0 또는

S 원자를 함유하지 않는 한, R은 수소, C¹-C⁸알킬 또는 질소 보호 기가다. 본원에서 사용된 바와 같이, 헤테로사이클로알킬 기의 비-제한적인 예는 모폴리노, 피롤리디닐, 피롤리디닐-2-온, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리디닐온, 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일, 2H-피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 1,3-디옥솔라닐, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 1,4-디옥사닐, 1,4-디티아닐, 티오모폴리닐, 아제파닐, 헥사하이드로-1,4-디아제피닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 티옥사닐, 아제티딜, 옥세타닐, 티에타닐, 옥세파닐, 티에파닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 및 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐을 포함한다.

상세한 설명

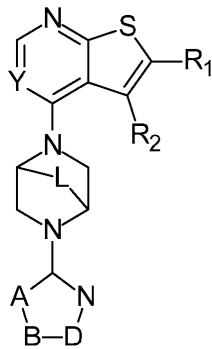
본 발명은 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물을 제공한다. 어떤 구현예에서, 티에노피리미딘 화합물은 하나 이상의 질환 또는 병태 (예를 들면, 백혈병)의 치료 또는 예방을 위해 제공된다. 백혈병 또는 이의 재발의 치료 및/또는 예방에 관한 본 발명의 구현예가 본원에 기재되어 있으나, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 비제한적으로 유방암, 췌장암, 전립선암, 간암 및 결장암, 교모세포종, 당뇨병 등을 포함하는 다른 암의 치료 및/또는 예방을 위해 또한 유용한 것으로 이해되어야 한다. 본원에 제공된 화합물은 비제한적으로 치료 용도에 제한되지 않으며; 이러한 부류의 화합물에 한 임의의 추가의 용도가 또한 고려된다.

일부 구현예에서, 본 발명의 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열 화합물은 하기 일반식을 포함한다:

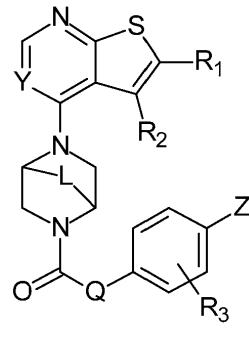


; 여기서 W, X, Y, 및 R1-R4는 독립적으로 본원에 기재되거나, 그렇지 않으면 당해분야의 숙련가에게 이해되는 임의의 적합한 치환체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 티에노피리미딘 계열 화합물은 하기 중 하나의 일반식을 포함한다:

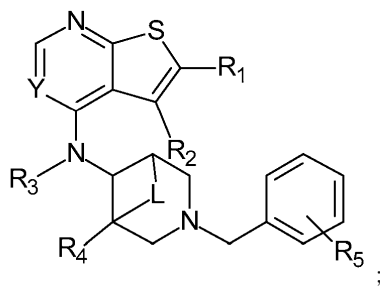
서브스캐폴드 1



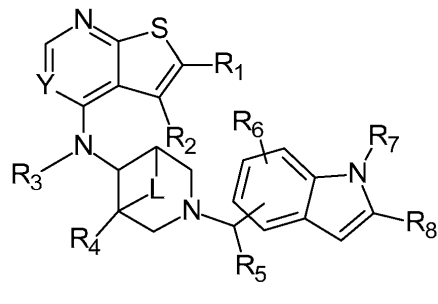
서브스캐폴드 2



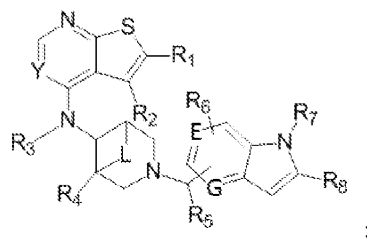
서브스캐폴드3



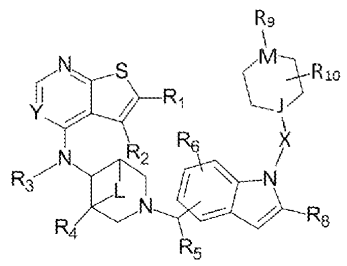
서브스캐폴드4

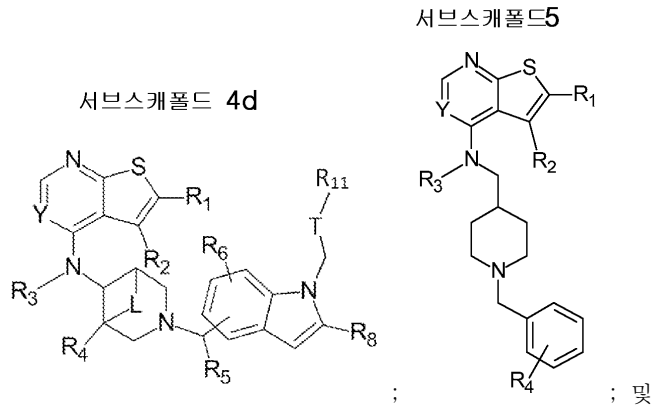


서브스캐폴드 4b

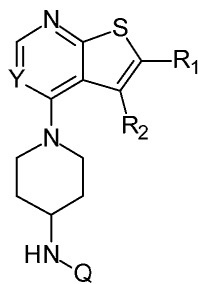


서브스캐폴드 4c





서브스캐폴드 6



일부 구현예에서, 상기 구조 중 R1-R11, A, B, D, E, G, J, L, M, Q, T, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 하기 모이어티 중 하나 또는 임의의 조합을 포함한다:

단일 원자: H, Cl, Br, F, 또는 I;

알칸 (알킬 기): 메탄 (메틸), 에탄 (에틸), 프로판 (프로필), 부탄 (부틸), 펜탄 (펜틸), 헥산 (헥실), 또는 임의의 적합한 직쇄 또는 분지된 C¹-C²⁰ 알칸;

알켄: 메텐, 에텐, 프로펜, 부텐, 펜텐, 헥센, 또는 임의의 적합한 C⁷-C²⁰ 알켄;

알킨: 메틴, 에틴, 프로핀, 부틴, 펜틴, 헥신, 또는 임의의 적합한 C⁷-C²⁰ 알킨;

사이클로알칸: 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 또는 임의의 적합한 C⁷-C²⁰ 사이클로알칸;

방향족 고리 (예를 들면, 탄소-유일 또는 헤테로방향족 화합물 (예를 들면, 헤테로아릴)): 푸란, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 피롤, 인돌, 이소인돌, 티오펜, 벤조티오펜, 벤조[c]티오펜, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 피라졸, 인다졸, 옥사졸, 벤조옥사졸, 이속사졸, 벤즈이속사졸, 티아졸, 벤조티아졸, 벤젠, 나프탈렌, 피리딘, 퀴놀론, 이소퀴놀린, 피라진, 퀴놀살린, 피리미딘, 퀴나졸린, 피리다진, 시놀린, 프탈라진, 트리아진 (예를 들면, 1,2,3-트리아진; 1,2,4-트리아진; 1,3,5 트리아진), 티아디아졸 등.;

할로알칸: 할로메탄 (예를 들면, 클로로메탄, 브로모메탄, 플루오로메탄, 아이오도메탄), 디- 및 트리할로메탄 (예를 들면, 트리클로로메탄, 트리브로모메탄, 트리플루오로메탄, 트리아이오도메탄), 1-할로에탄, 2-할로에탄, 1,2-디할로에탄, 1-할로프로판, 2-할로프로판, 3-할로프로판, 1,2-디할로프로판, 1,3-디할로프로판, 2,3-디할로프로판, 1,2,3-트리할로프로판, 및 임의의 다른 알칸 (또는 치환된 알칸) 및 할로젠 (예를 들면, Cl, Br, F, I 등)의 임의의 다른 적합한 조합;

알코올: OH, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜타놀, 헥사놀, 사이클릭 알코올 (예를 들면, 사이클로헥사놀), 방향족 알코올 (예를 들면, 페놀), 또는 OH 모이어티와 제 2 모이어티와의 임의의 다른 적합한 조합;

케톤: 메틸 메틸 케톤 (아세톤), 메틸 에틸 케톤 (부타논), 프로필 에틸 케톤 (펜타논), , 또는 알킬 사슬과 =O와의 임의의 다른 적합한 조합;

알데하이드: 메탄알, 에탄알, 프로판알, 부탄알, 펜탄알, 헥산알, 또는 알킬 사슬과 =O와의 임의의 다른 적합한 조합;

카복실레이트: 메타노에이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 부타노에이트, 펜타노에이트, 헥사노에이트, 또는 알킬 사슬과 OO^- 와의 임의의 다른 적합한 조합;

카복실산: 메탄산, 에탄산, 프로판산, 부탄산, 펜탄산, 헥산산, 또는 알킬 사슬과 OOH 와의 임의의 다른 적합한 조합;

에테르: 메톡시, 에톡시, 메틸메톡시, 에틸메톡시, 또는 O를 감싸는 알킬 사슬들의 임의의 다른 적합한 조합;

아미드: 메탄아미드 ($CONH_2$), 에탄아미드 (CH_2CONH_2), 프로판아미드 ($(CH_2)_2CONH_2$), 알칸ⁿ아미드 ($(CH_2)_nCONH_2$), n-메틸 알칸ⁿ아미드 ($(CH_2)_nCONHCH_3$), c-메틸 알칸ⁿ아미드 ($(CH_2)_nNHC(=O)CH_3$), n-알킬 알칸ⁿ아미드 ($(CH_2)_nCONH(CH_2)_mCH_3$), c-메틸 알칸ⁿ아미드 ($(CH_2)_nNHC(=O)(CH_2)_mCH_3$) 등.;

일차 아민: NH_2 , 메틸아민, 에틸아민, 사이클로프로필아민 등.;

2차 아민: 아미노메틸 ($NHCH_3$), 아미노에틸 ($NHCH_2CH_3$), 메틸-아미노메틸 (CH_2NHCH_3 ; 아카 메틸아민-메탄), 알킬ⁿ-아미노메탄 ($(CH_2)_nNHCH_3$) 등.;

3차 아민: 디메틸아민 ($N(CH_3)_2$), 디메틸아민 ($N(CH_3)_2$), 메틸-에틸-아민 ($NCH_2CH_2CH_3$), 메탄-디에틸아민 ($CH_2N(CH_2CH_3)_2$; 아카 메틸아민-디에탄) 등.;

아자이드: 메틸 아자이드 (CH_2NNN), 에틸 아자이드 ($(CH_2)_2NNN$), 알킬ⁿ 아자이드 ($(CH_2)_nNNN$) 등.

시아네이트: 메틸 시아네이트 (CH_2OCN), 에틸 시아네이트 ($(CH_2)_2OCN$), 알킬ⁿ 시아네이트 ($(CH_2)_nOCN$) 등.

시아노: 시아노 ($-CN$), 메틸 카보니트릴 (CH_2CN), 에틸 카보니트릴 ($(CH_2)_2CN$), 알킬ⁿ 카보니트릴 ($(CH_2)_nCN$) 등.

티올: 메탄티올 (CH_2SH), 에탄티올 ($(CH_2)_2SH$), 알칸ⁿ티올 ($(CH_2)_nSH$) 등.

설파이드: 디메틸 설파이드 (CH_2SCH_3), 메틸-에틸 설파이드 ($CH_2SCH_2CH_3$), 알킬ⁿ-알킬^m 설파이드 ($(CH_2)_nS(CH_2)_m-1CH_3$) 등.;

설폭사이드: 디메틸 설폭사이드 (CH_2SOCH_3), 메틸-에틸 설폭사이드 ($CH_2SOCH_2CH_3$), 알킬ⁿ-알킬^m 설폭사이드 ($(CH_2)_nSO(CH_2)_m-1CH_3$) 등.;

설폰: 디메틸 설폰 ($CH_2SO_2CH_3$; 아카 메틸-설폰-메틸), 메틸-에틸 설폰 ($CH_2SO_2CH_2CH_3$; 아카 메틸-설폰-에틸), 알킬ⁿ-알킬^m 설폰 ($(CH_2)_nSO_2(CH_2)_m-1CH_3$; 아카 알킬ⁿ-설폰-알킬^m), $R^xSO_2R^y$ (여기서 R^x 및 R^y 는 이 리스트에서 제공된 임의의 모이어티 또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택된다) 등.;

설피산: SO_2H , 메틸 설피산 (CH_2SO_2H), 에틸 설피산 ($(CH_2)_2SO_2H$), 알킬ⁿ 설피산 ($(CH_2)_nSO_2H$) 등.;

티오시아네이트: SCN , 메틸 티오시아네이트 (CH_2SCN), 에틸 티오시아네이트 ($(CH_2)_2SCN$), 알킬ⁿ 티오시아네이트 ($(CH_2)_nSCN$) 등.;

포스페이트: $OP(=O)(OH)_2$, 메틸 포스페이트 ($CH_2OP(=O)(OH)_2$), 에틸 포스페이트 ($(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$), 알킬ⁿ

포스페이트 $((CH_2)_nOP(=O)(OH)_2)$ 등.

다양한 구현예에서, 상기 열거된 모이어티들은 임의의 적합한 형태로 X, Y, Z, A, B, D, 및/또는 R 위치에 부착된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 관능 기들은 조합되어 표 1-8의 화합물 1-430에서 묘사된 치환체를 생산한다.

표 1: 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 1의 예.

LC-MS 조건: 10 UV 파장: 254 nm

칼럼 유형: Phenomenex Kinetex 2.6u TLC 조건:

C18

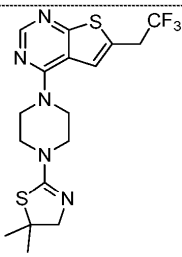
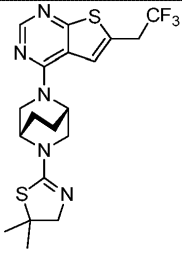
칼럼 치수: 3.0 mm×50 mm 플레이트: 미리-코팅된 실리카겔 60 F₂₅₄

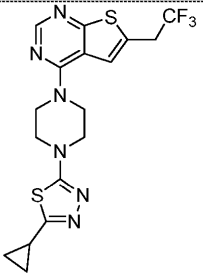
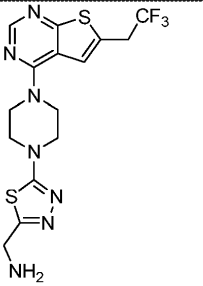
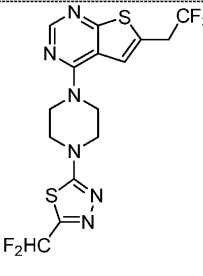
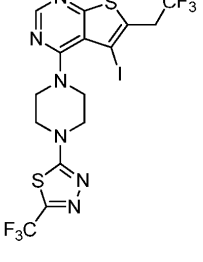
온도: 60℃ 현상 용매: DCM:MeOH:NH₃·H₂O, 20:1:0.1

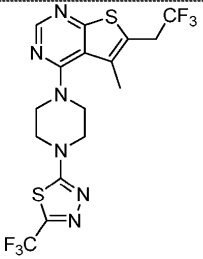
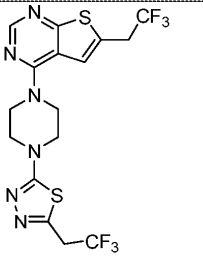
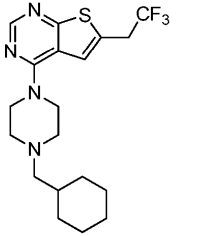
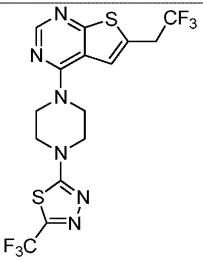
용매 A: 물 중의 0.1% TFA

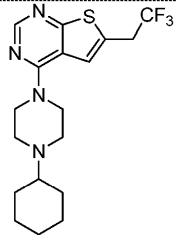
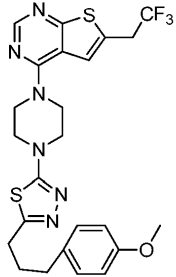
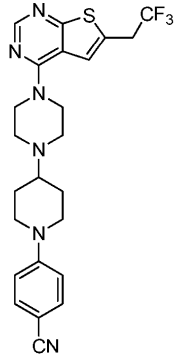
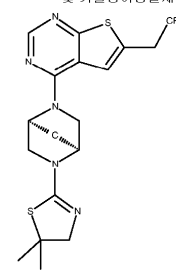
용매 B: MeCN 중의 0.1% TFA

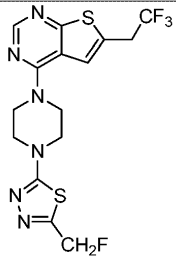
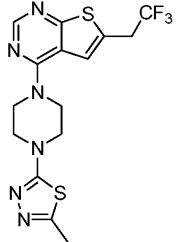
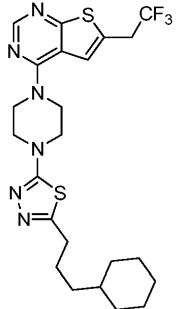
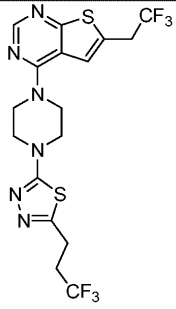
구배 프로그램: 5%로부터 100% B / 6분

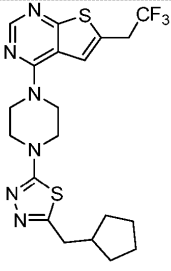
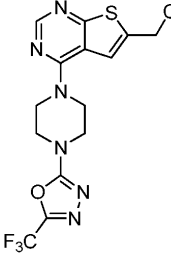
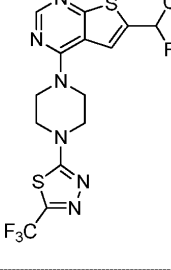
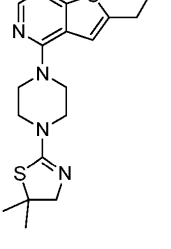
화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 TLC R _f
IC ₅₀ 이 <0.1μM인 억제제			
1		416.1	0.5
2		442.1	0.6
IC ₅₀ 이 <0.1μM-0.5μM인 억제제			

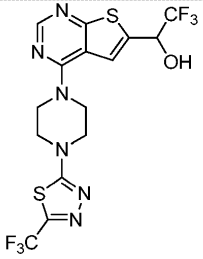
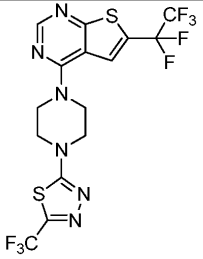
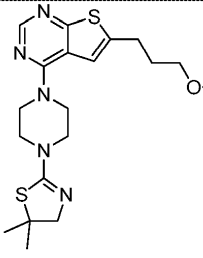
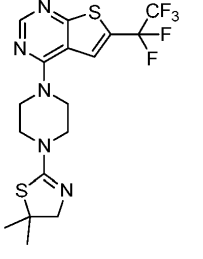
3		427.3	1.71 분
4		399.1	1.13 분
5		437.2	2.03 분
6		581.2	2.51 분

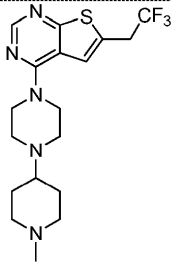
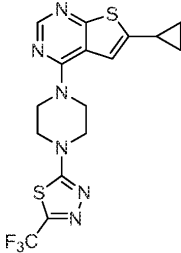
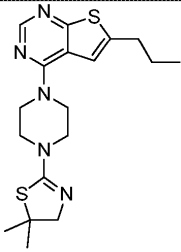
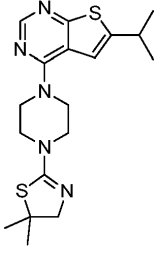
7		469.3	2.78 분
8		469.3	2.22 분
9		399.0	1.64 분
10		455.1	0.5

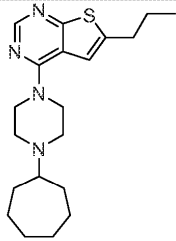
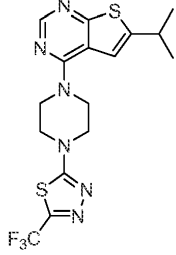
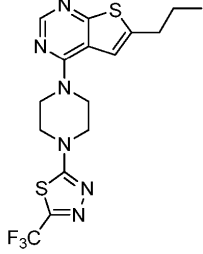
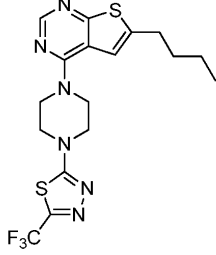
11		385.5	1.42 분
12		535.2	0.6
13		487.2	0.3
14	및 거울상이성질체 	427.1	0.5

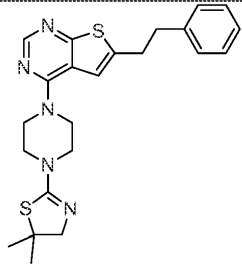
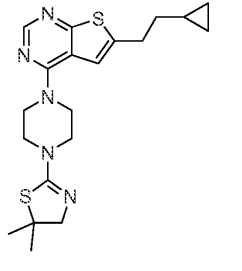
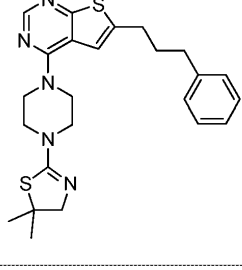
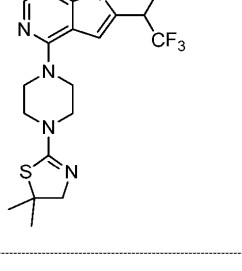
IC50이 0.5μM-2μM인 억제제			
15		419.2	1.89 분
16		401.2	1.51 분
17		511.3	2.56 분
18		483.4	1.89 분

19		469.3	2.50 분
20		439.0	2.30 분
21		473.2	2.48 분
22			

23		471.5	1.93 분
24		491.0	2.73 분
25		406.5	1.25 분
26		452.0	1.87 분

27			
28		413.0	2.01 분
29		327.5	1.42 분
30		376.5	1.42 분

31		359.5	1.61 분
32		415.6	2.07 분
33		415.6	2.09 분
34		429.4	2.26 분

35		438.2	0.6
36		402.2	0.6
37		452.2	0.6
38		430.1	0.7

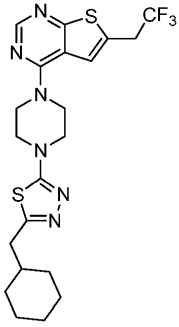
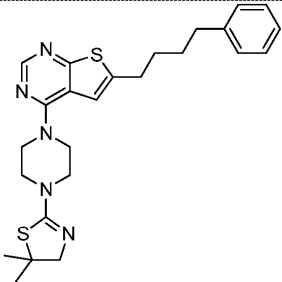
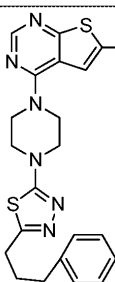
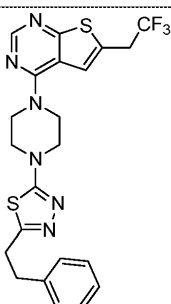
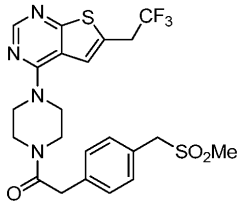
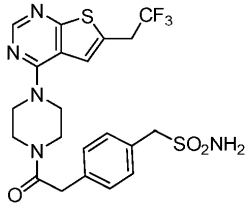
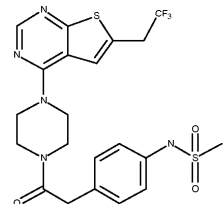
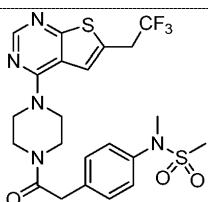
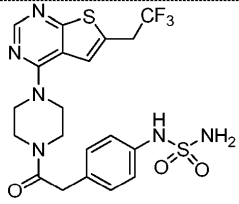
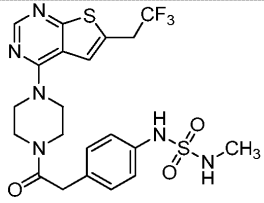
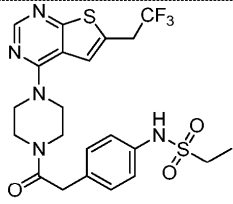
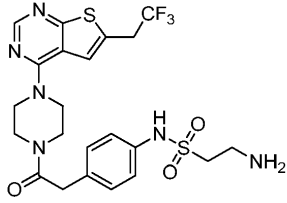
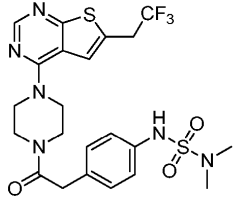
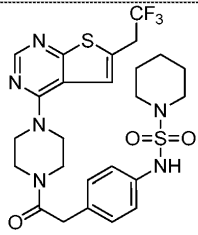
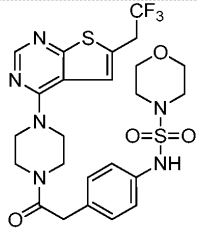
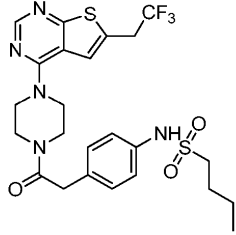
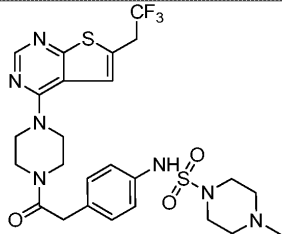
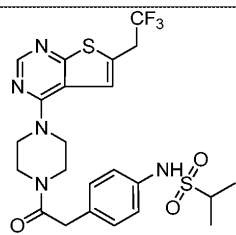
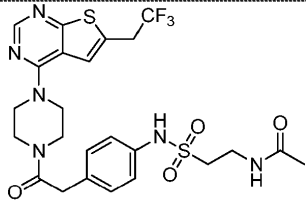
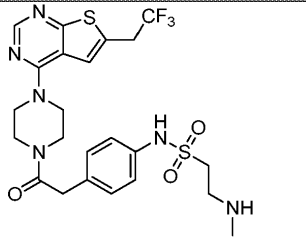
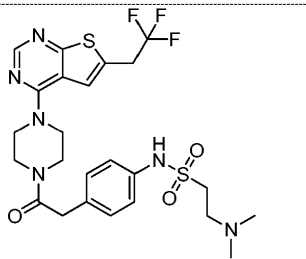
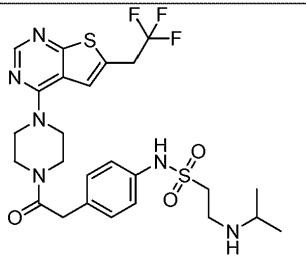
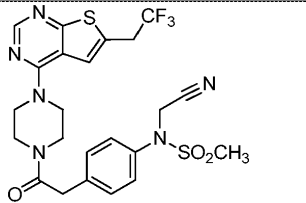
39		483.2	0.6
40		466.2	0.6
41		505.2	0.6
42		491.1	0.6

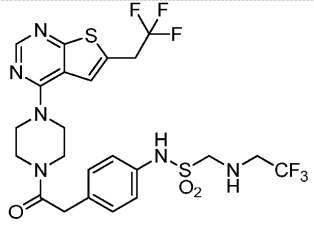
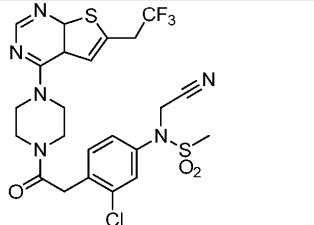
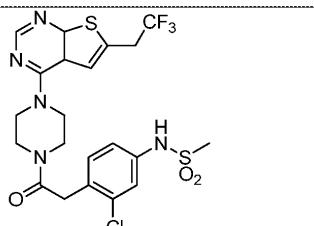
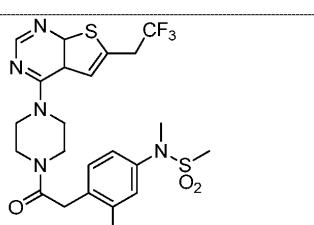
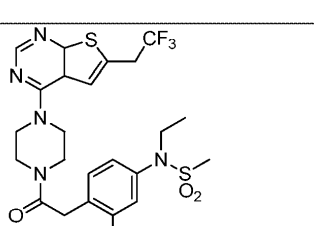
표 2: 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 2의 예.

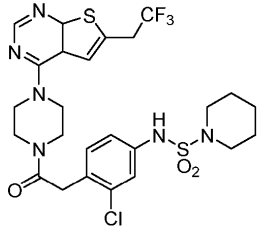
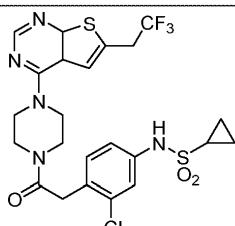
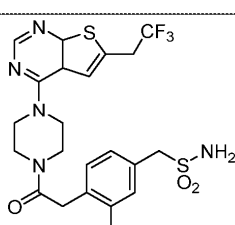
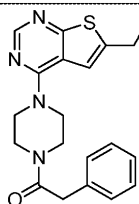
화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 TLC R _f
IC50이 <0.1μM인 억제제			
43		513.1	0.4
44		514.1	0.2
45		514.3	1.76 분
46		528.1	1.70 분

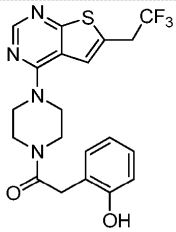
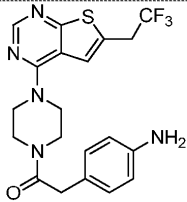
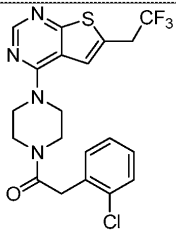
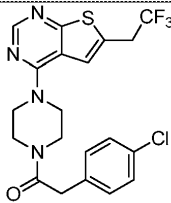
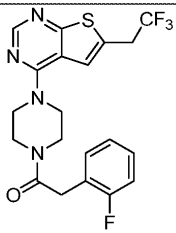
47		515.2	1.44 분
48		529.0	1.69 분
49		528.1	1.85 분
50		543.4	1.57 분
51		543.4	1.90 분

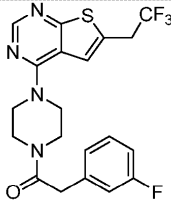
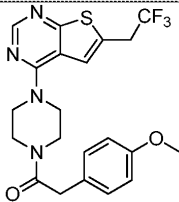
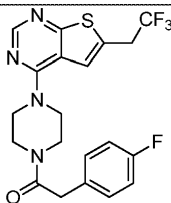
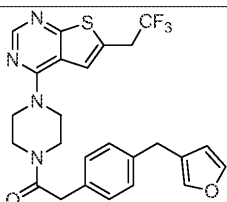
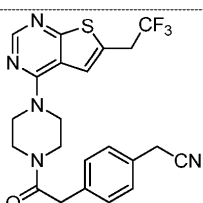
52		583.0	2.04 분
53		585.1	1.73 분
54		556.3	1.99 분
55		598.0	1.52 분
56		542.2	1.82 분

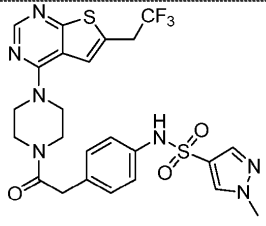
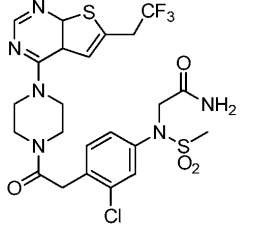
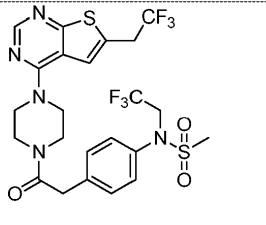
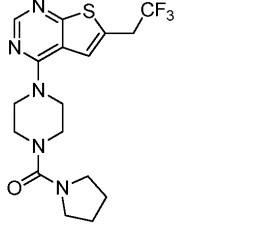
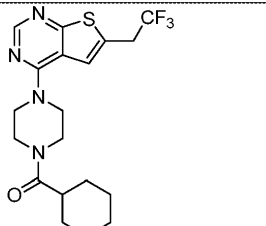
57		585.1	1.57 분
58		556.9	1.43 분
59		571.3	1.45 분
60		585.1	1.51 분
61		553.0	1.77 분

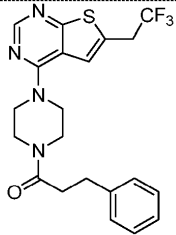
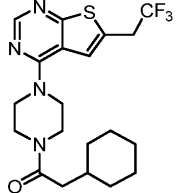
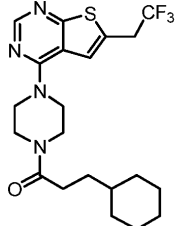
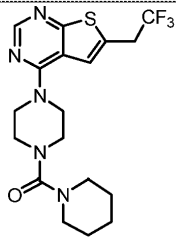
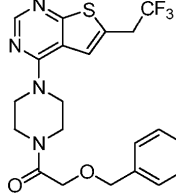
62		625.4	1.74 분
63		587.0	2.15 분
64		547.9	2.02 분
65		562.0	2.07 분
66		576.1	2.13 분

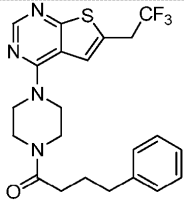
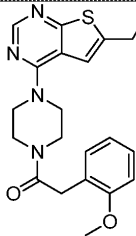
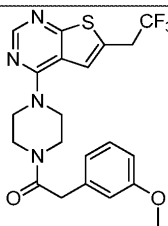
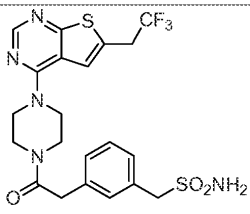
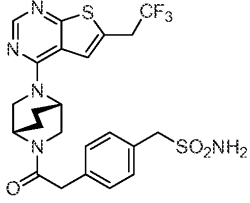
284		617.3	2.37 분
285		574.3	2.14 분
286		548.2	1.78 분
IC50이 0.1μM-0.5μM인 억제제			
67		421.1	0.6

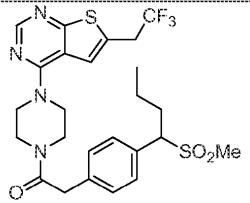
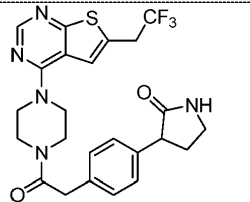
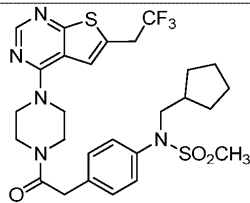
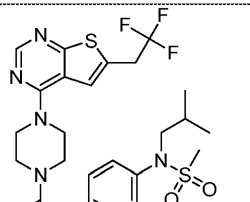
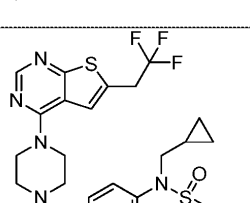
68		437.1	0.5
69		436.1	0.5
70		455.1	0.6
71		455.1	0.6
72		439.1	0.6

73		439.1	0.6
74		451.1	0.5
75		439.1	0.6
76		501.2	0.6
77		460.1	0.5

83		580.0	1.71 분
84		605.3	1.90 분
85		596.3	2.23 분
IC50이 0.5μM-2μM인 억제제			
86		400.1	0.4
87		413.2	0.5

88		435.1	0.6
89		427.2	0.6
90		441.2	0.6
91		414.2	0.4
92		451.1	0.5

93		449.2	0.6
94		451.1	0.5
95		451.1	0.5
96		514.1	0.2
97		540.1	0.2

98		555.2	0.4
99		504.4	1.60 분
100		596.3	2.26 분
101		570.1	2.11 분
102		568.3	2.10 분

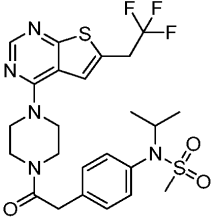
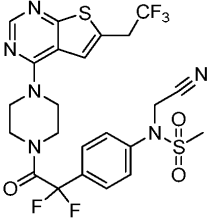
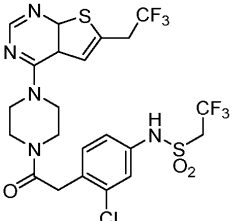
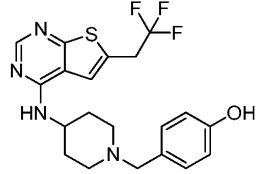
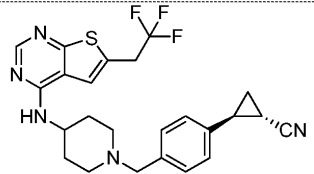
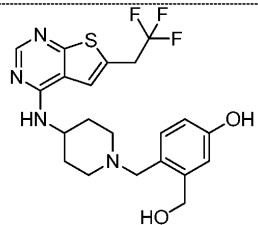
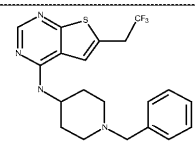
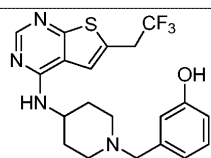
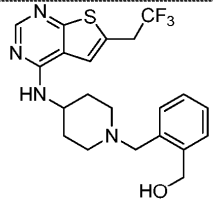
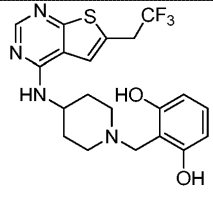
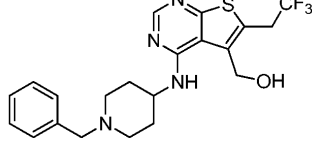
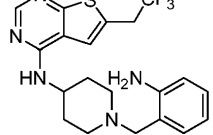
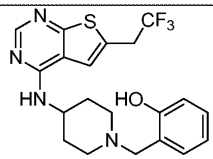
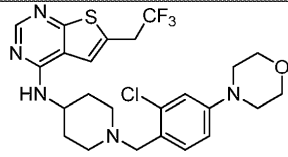
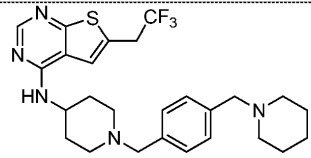
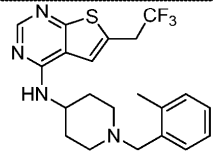
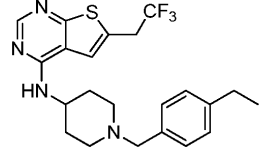
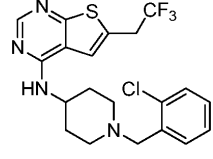
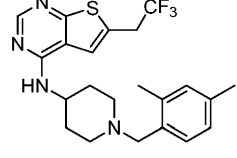
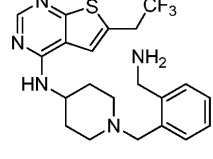
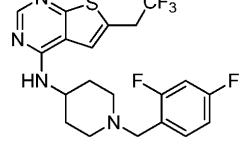
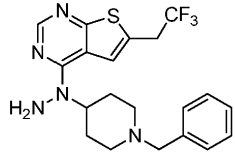
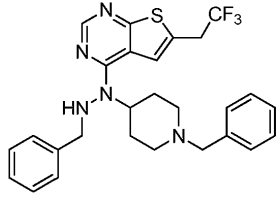
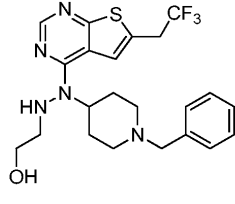
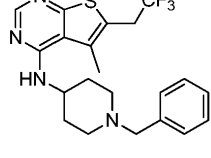
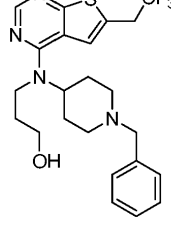
103		556.0	1.99 분
104		589.1	2.30 분
287		616.1	2.31 분

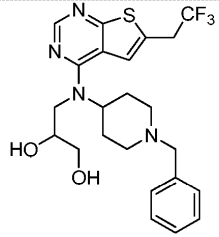
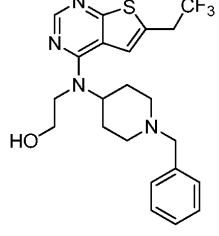
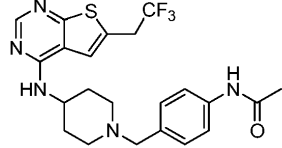
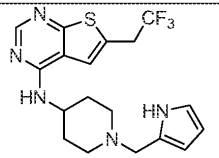
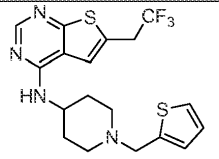
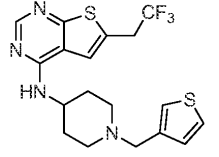
표 3: 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 3의 예.

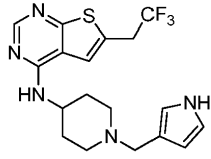
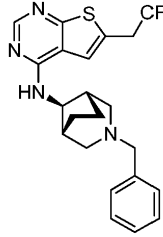
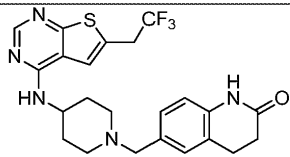
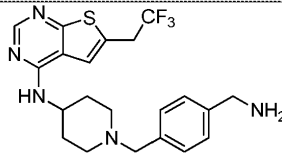
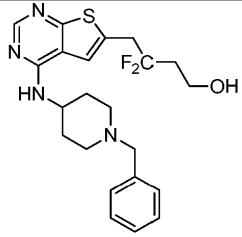
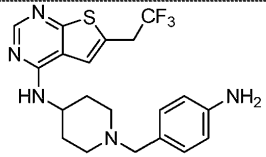
화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 TLC R _f
IC50이 <0.1μM인 억제제			
105		423.1458	0.3
106		472.31	1.46 분
IC50이 0.1μM-0.5μM인 억제제			
107		453.1	1.25 분
108		407.5	1.72 분
109		423.1	1.31 분

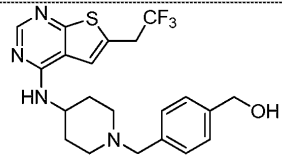
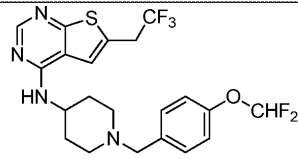
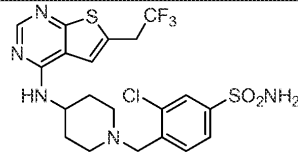
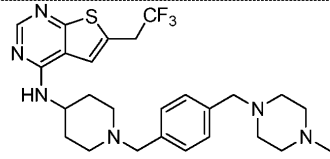
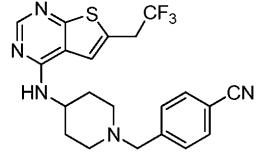
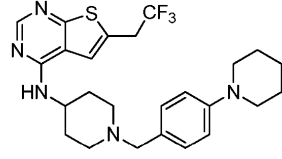
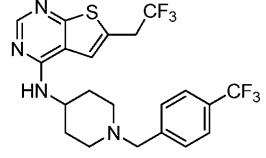
110		437.2	1.32 분
111		439.3	1.28 분
112		437.2	1.31 분
113		422.2	1.61 분
114		423.2	1.30 분
115		526.3	1.59 분

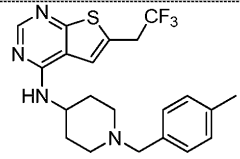
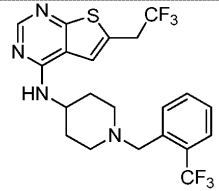
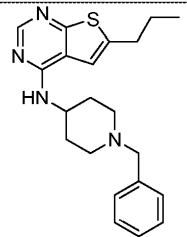
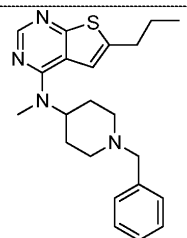
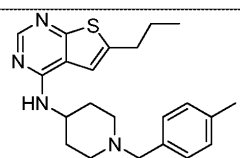
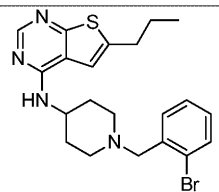
116		504.1	1.47 분
117		421.0	1.55 분
118		435.4	2.06 분
119		441.1	1.76 분
120		435.5	1.59 분
121		436.3	1.12 분
122		457.3	1.65 분

123		422.1618	0.2
124		512.2093	0.4
125		466.1885	0.1
126		420.7	1.47 분
127		465.2	0.1

128		481.1	0.1
129		451.1	0.3
130		464.2	1.32 분
131		396.1	1.25 분
132		413.5	1.37 분
133		413.5	1.37 분

134		396.1459	0.3
135		433.3	1.62 분
IC50이 0.5μM-2μM인 억제제			
136		476.2	1.35 분
137		436.3	1.05 분
138		433.3	1.15 분
139		422.2	1.01 분

140		437.2	1.16 분
141		473.2	1.57 분
142		520.3	1.41 분
143		519.4	1.28
144			
145			
146		475.0	1.72 분

147		421.3	1.95 분
148		475.0	1.54 분
149		367.0	1.29 분
150		381.5	1.42 분
151		381.5	1.46 분
152		447.0	1.44 분

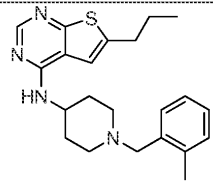
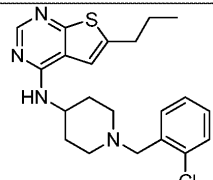
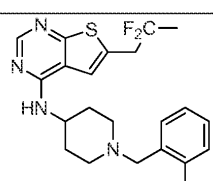
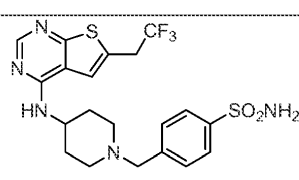
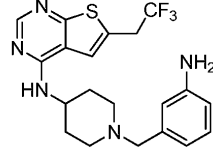
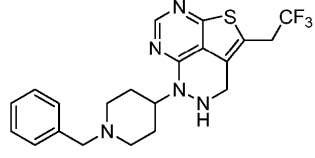
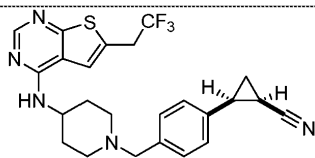
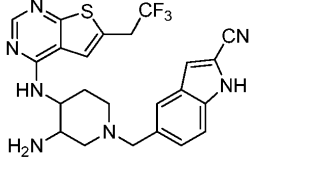
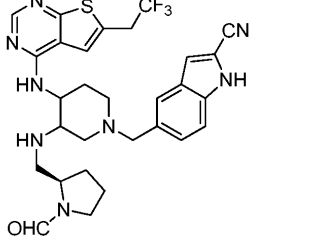
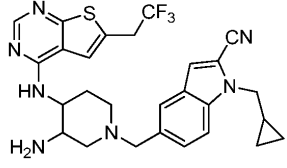
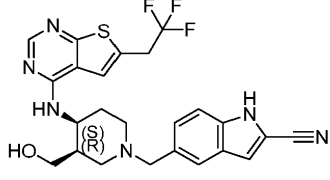
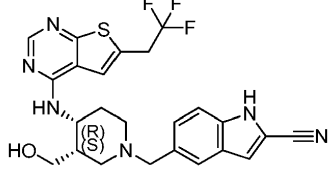
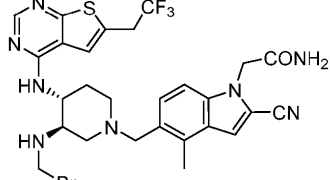
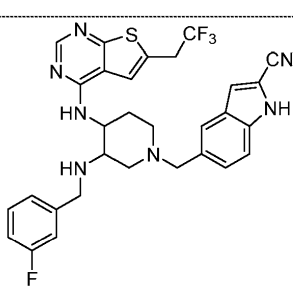
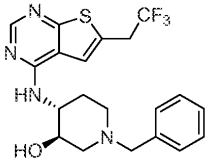
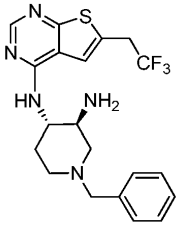
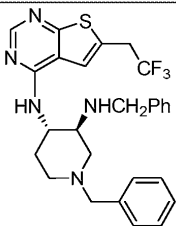
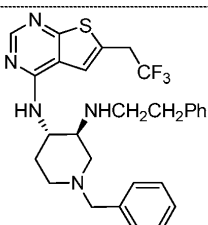
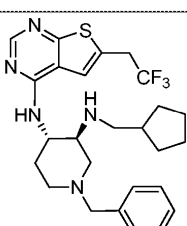
153		381.5	1.42 분
154			
155		403.6	1.35 분
156		486.4	1.49 분
157		422.1629	0.3
158		434.1630	0.2
159		472.3	1.51 분

표 4: 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 3 및 4의 예.

화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 TLC R _f
IC50이 <0.1μM인 억제제			
160		486.1676	0.2
161		597.2367	0.2

162		540.2159	0.3
163		501.1	1.91 분
164		501.1	1.94 분
288		661.2677	0.1
289		594.2057	0.1
IC50이 0.1μM-0.5μM인 억제제			

165		423.1458	0.2
166		422.1625	0.2
167		512.2095	0.3
168		526.2243	0.3
169		504.2400	0.3

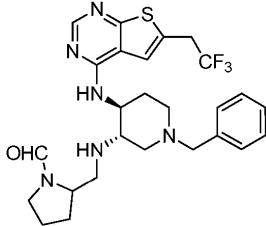
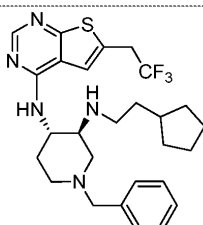
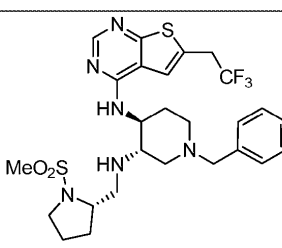
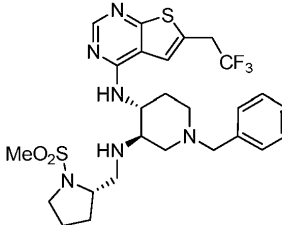
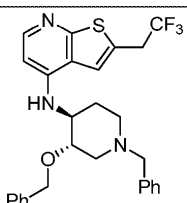
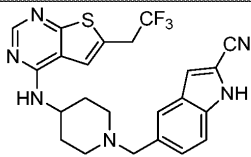
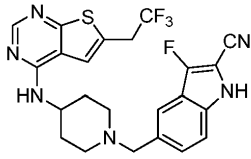
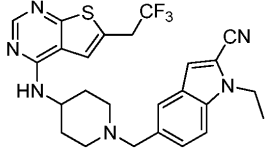
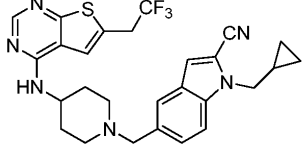
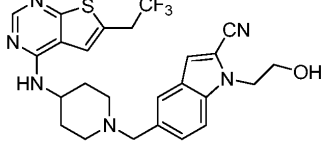
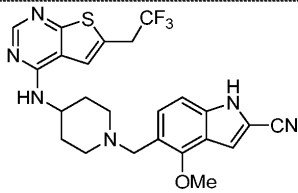
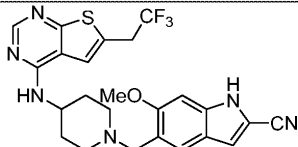
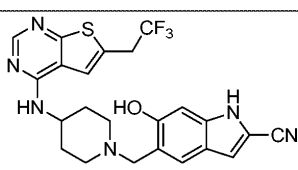
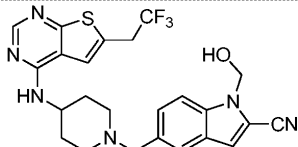
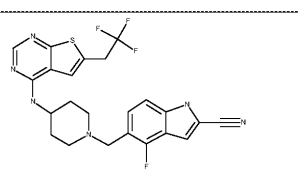
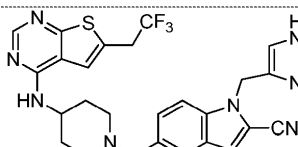
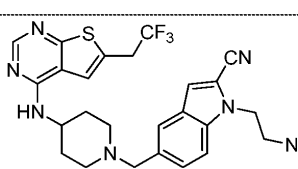
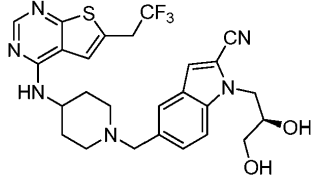
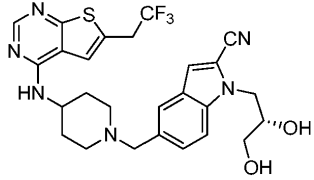
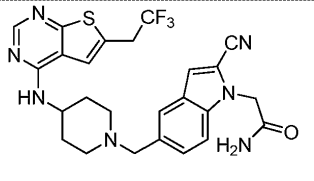
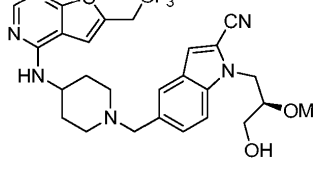
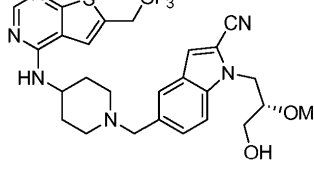
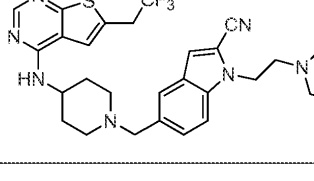
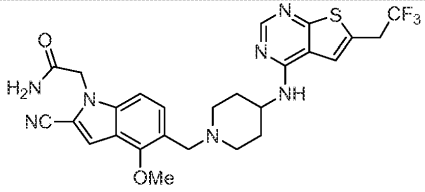
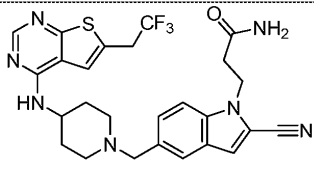
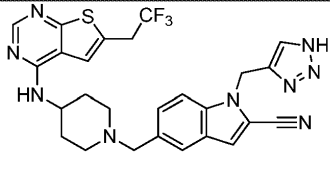
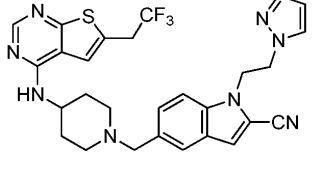
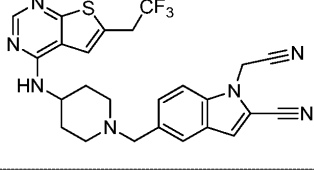
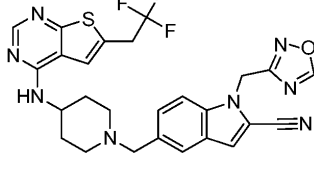
170		533.2310	0.3
171		518.2557	0.3
172		583.2127	0.3
173		583.2133	0.3
174		512.1974	0.3

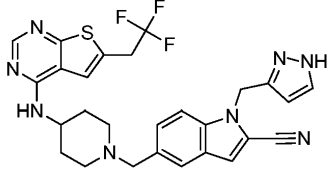
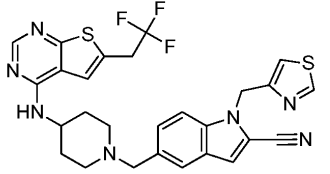
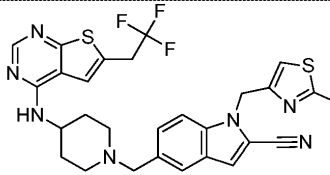
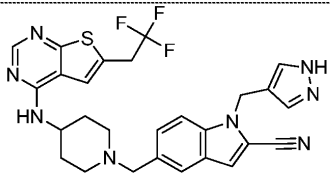
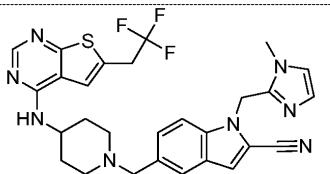
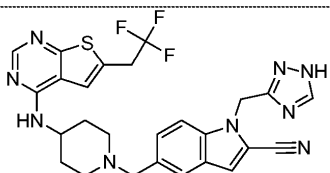
표 5: 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 4의 예.

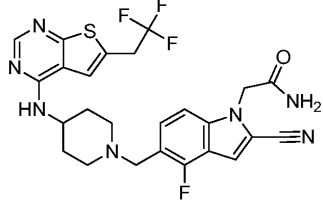
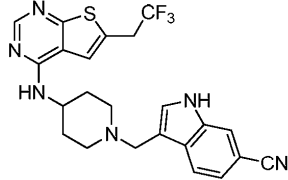
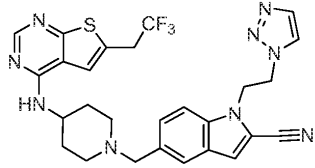
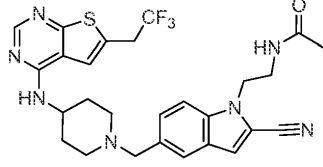
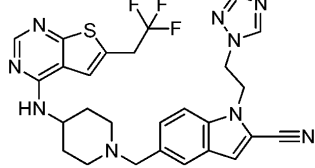
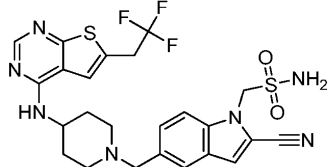
화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 TLC R _f
IC50이 <0.1μM인 억제제			
175		471.1579	0.3
176		489.1485	0.3
177		499.1891	0.4
178		525.2052	0.4
179		515.1828	0.2

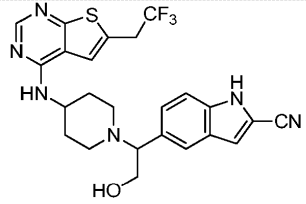
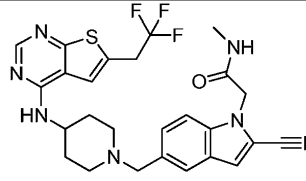
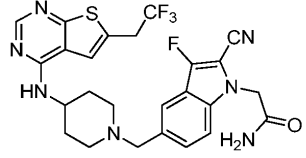
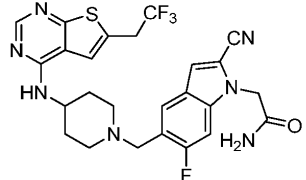
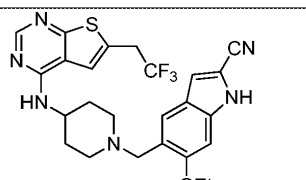
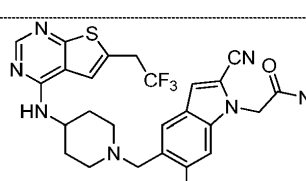
180		501.1684	0.3
181		501.1675	0.3
182		487.1519	0.3
183		501.1678	0.2
184		489.4	1.60 분
185		551.2	1.23 분
186		514.1998	0.1

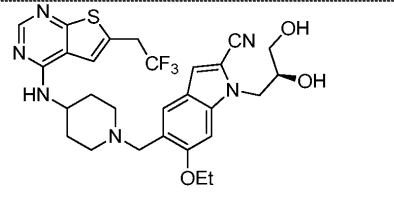
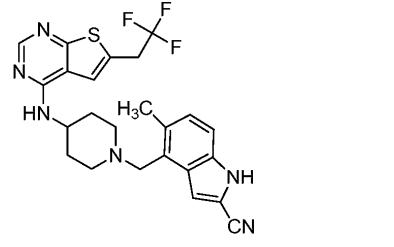
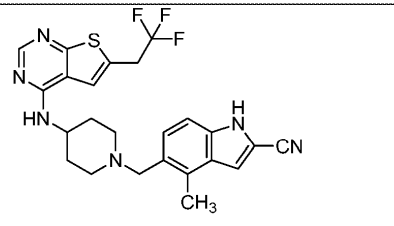
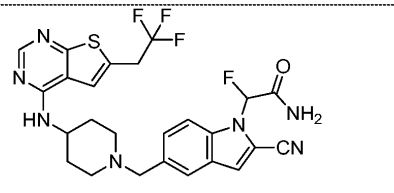
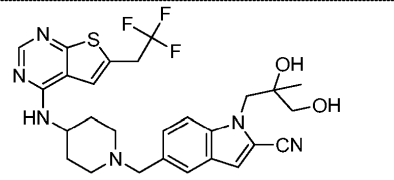
187		545.1951	0.2
188		545.1941	0.2
189		528.1783	0.2
190		559.2098	0.2
191		559.2096	0.2
192		584.2415	0.15

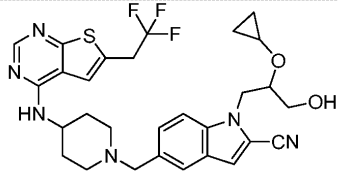
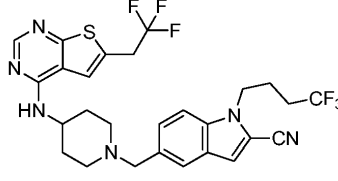
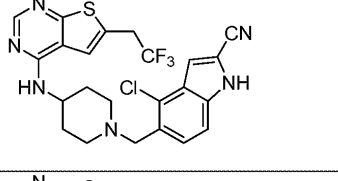
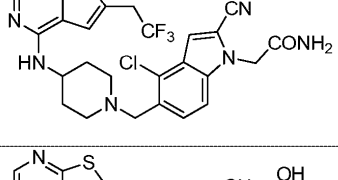
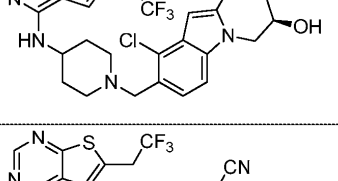
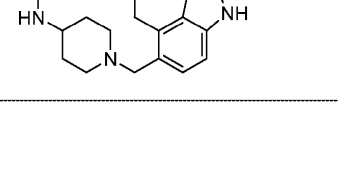
193		558.123	0.1
194		542.5	1.33 분
195		552.4	1.55 분
196		565.3	1.63 분
197		510.4	1.65 분
198		553.6	1.63 분

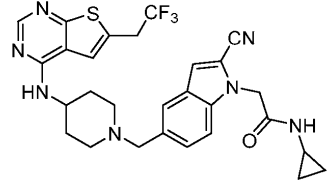
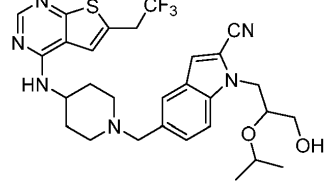
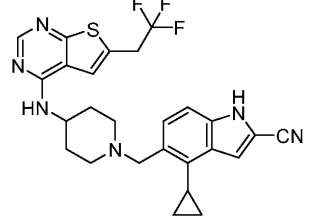
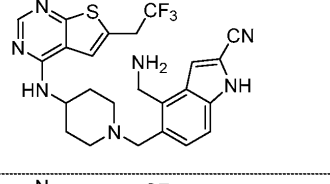
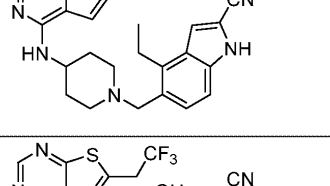
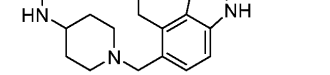
199		551.8	1.65 분
200		568.3	1.73 분
201		582.1	1.80 분
202		551.2	1.55 분
203		565.3	1.31 분
204		552.4	1.52 분

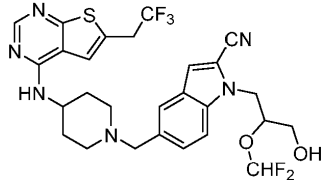
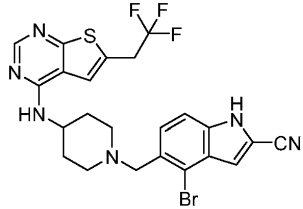
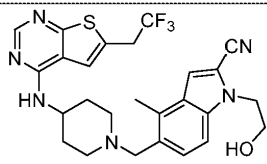
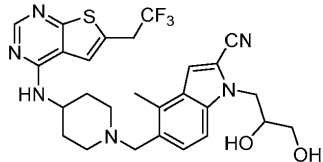
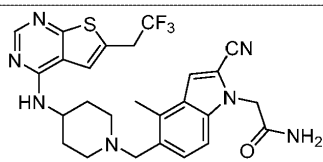
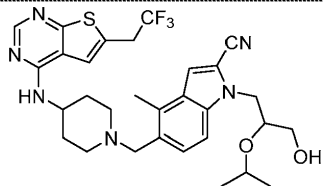
205		546.1	1.48 분
206		471.1576	0.4
207		566.5	1.53 분
208		556.0	1.46 분
209		566.2	1.52 분
210		564.4	1.43 분

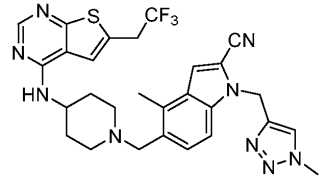
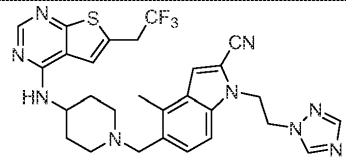
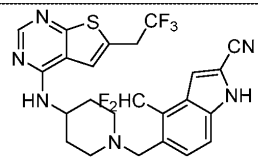
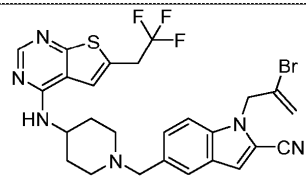
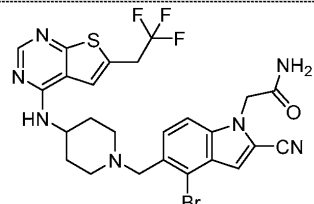
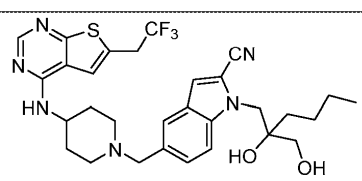
211		501.1	1.77 분
212		541.9	1.82 분
213		546.1690	0.1
214		546.1693	0.1
215		515.1835	0.2
216		572.2050	0.1

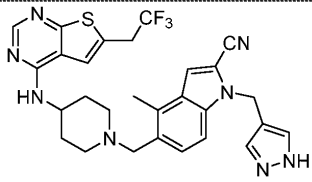
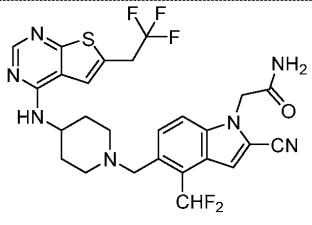
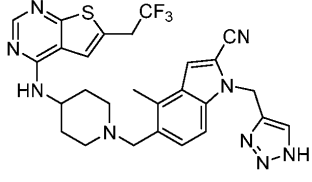
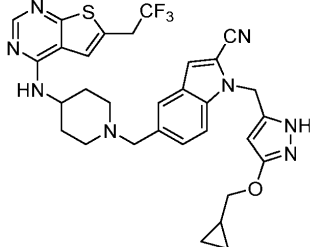
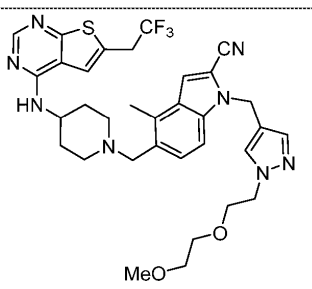
217		589.2204	0.1
218		485.2	2.10 분
219		485.2	2.02 분
220		546.4	1.86 분
221		559.0	1.82 분

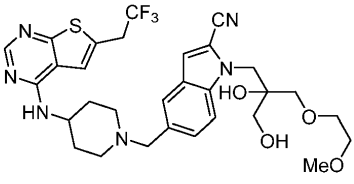
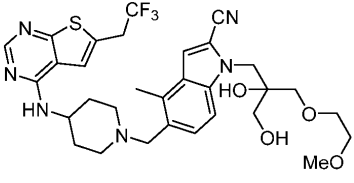
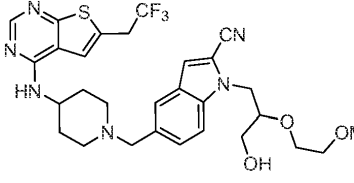
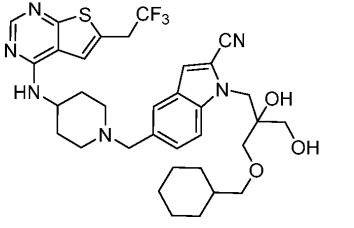
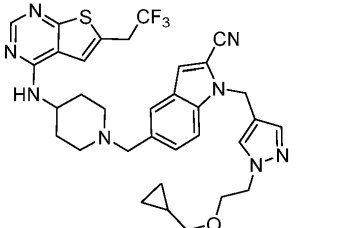
222		585.1	1.72 분
223		581.2	2.12 분
224		505.1181	0.3
225		562.1400	0.1
226		579.1552	0.1
290		501.1	1.60 분

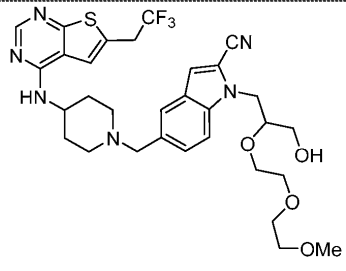
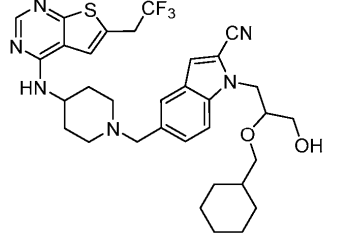
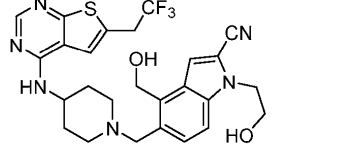
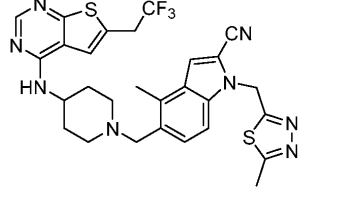
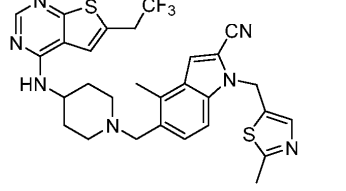
291		568.3	1.65 분
292		587.3	1.86 분
293		511.6	1.92 분
294		500.2	1.37 분
295		499.3	2.00 분
296		515.2	1.82 분

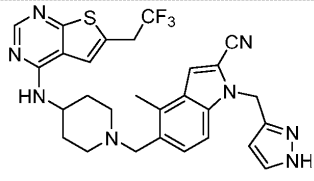
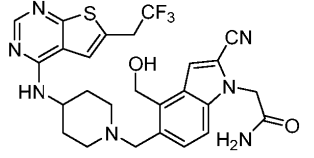
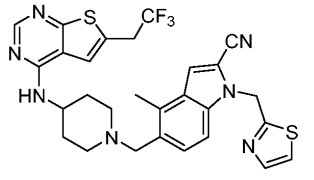
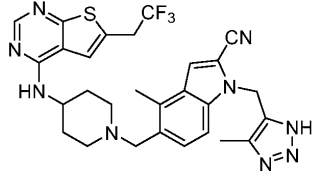
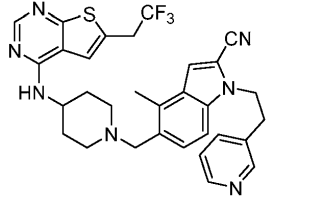
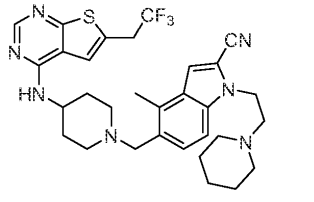
297		595.4	1.94 분
298		551.2	2.01 분
299		529.0	1.64 분
300		559.0	1.57 분
301		542.2	1.56 분
302		601.4	1.94 분

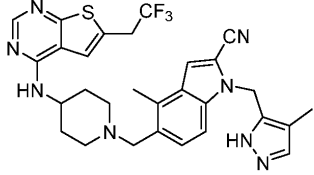
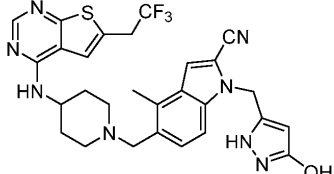
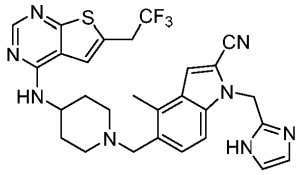
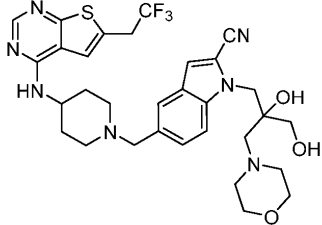
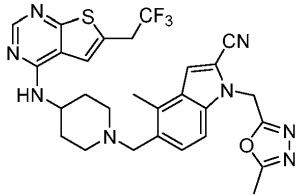
303		580.3	1.73 분
304		580.3	1.65 분
305		521.2	1.75 분
306		591.5	1.96 분
307		606.5	1.78 분
308		601.4	1.92 분

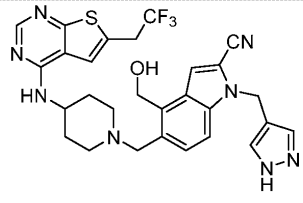
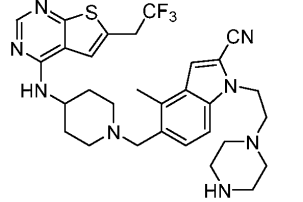
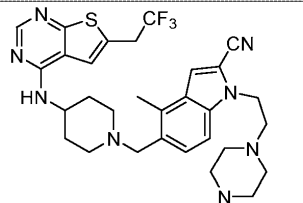
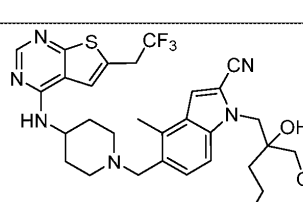
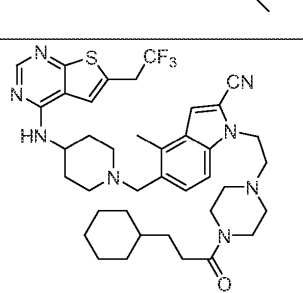
309		565.3	1.74 분
310		578.5	1.64 분
311		566.5	1.69 분
312		621.5	2.12 분
313		667.4	2.14 분

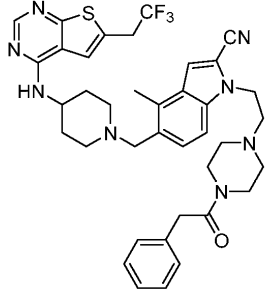
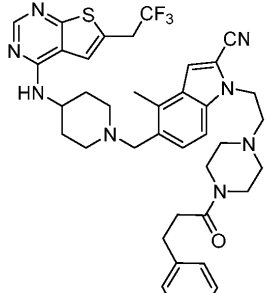
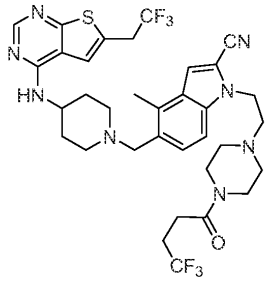
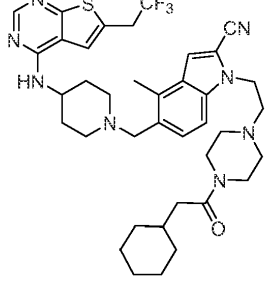
314		633.5	1.96 분
315		647.6	2.00 분
316		603.5	1.95 분
317		671.6	2.45 분
318		649.4	2.38 분

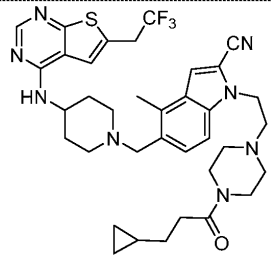
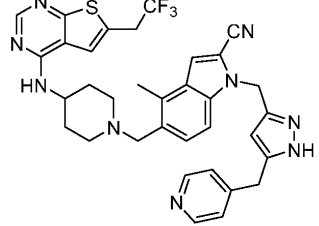
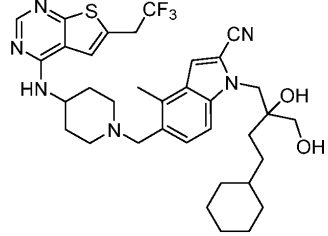
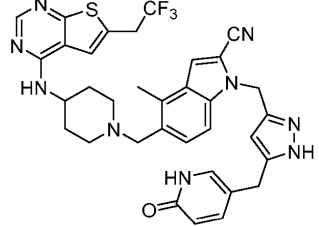
319		647.6	2.12 분
320		641.3	2.48 분
321		544.9	1.51 분
322		597.2	1.75 분
323		596.3	1.83 분

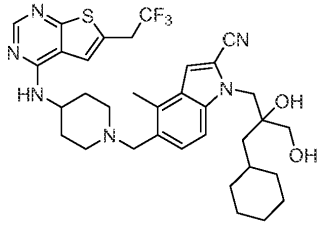
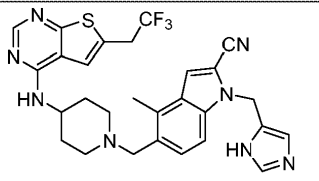
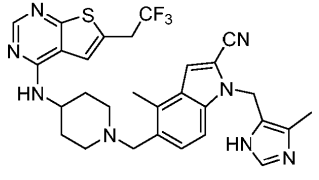
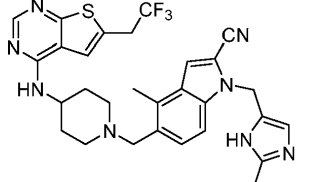
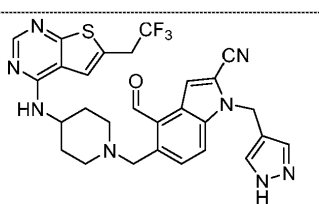
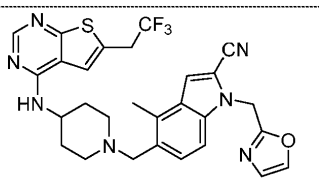
324		565.3	1.74 분
325		558.1	1.38 분
326		582.4	1.83 분
327		580.3	1.69 분
328		590.6	1.46 분
329		596.6	1.49 분

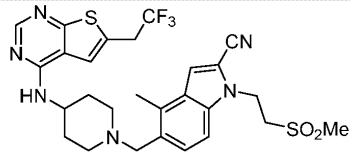
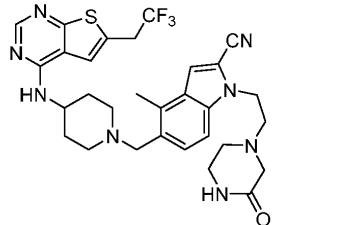
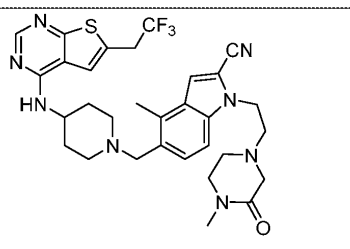
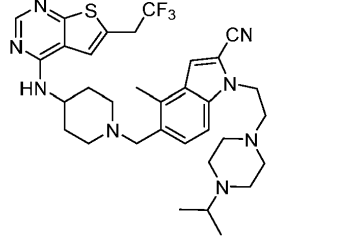
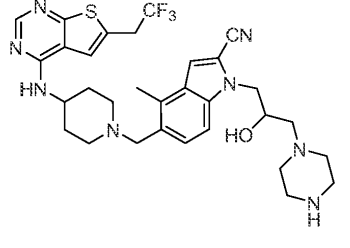
330		579.4	1.47 분
331		567.4	1.58 분
332		565.6	1.35 분
333		644.6	1.46 분
334		581.2	1.71 분

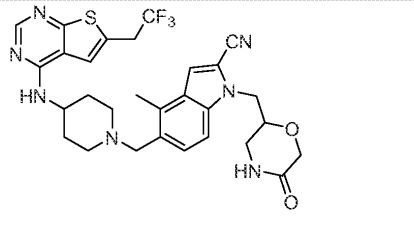
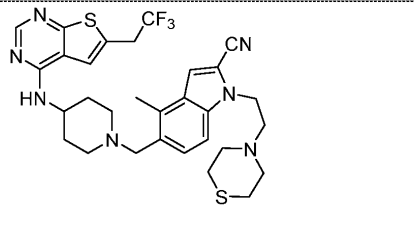
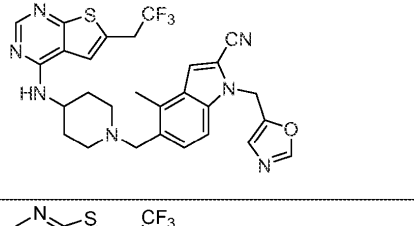
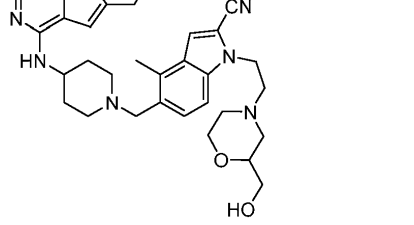
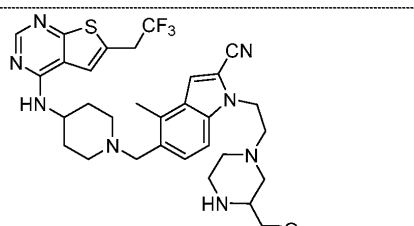
335		581.2	1.60 분
336		597.5	1.44 분
337		611.6	1.53 분
338		615.5	1.93 분
339		735.5	2.24 분

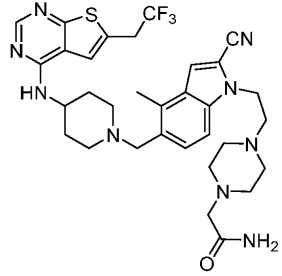
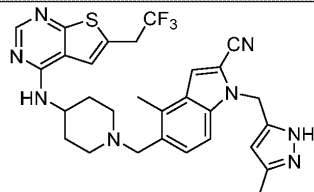
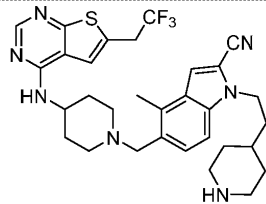
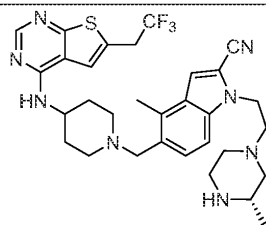
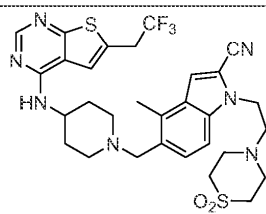
340		715.4	1.91 분
341		729.5	2.01 분
342		721.4	1.97 분
343		721.4	2.06 분

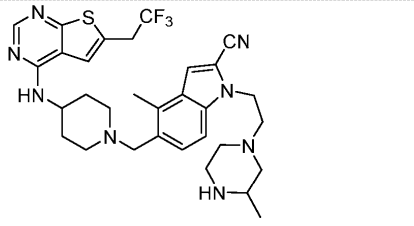
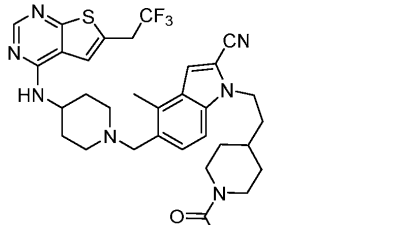
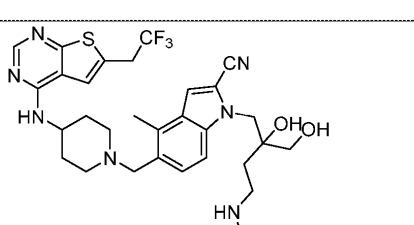
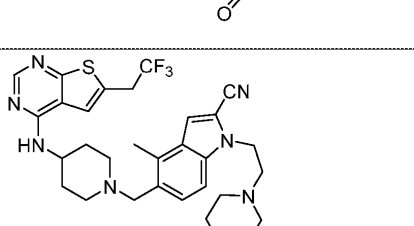
344		693.5	1.91 분
345		656.3	1.54 분
346		669.5	2.29 분
347		672.5	1.73 분

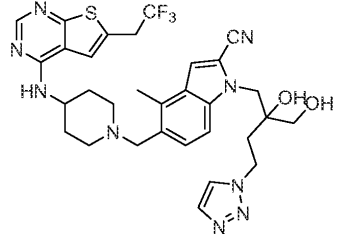
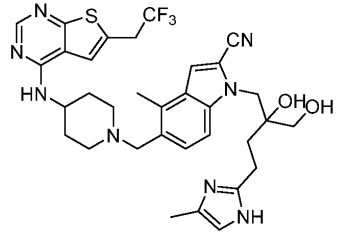
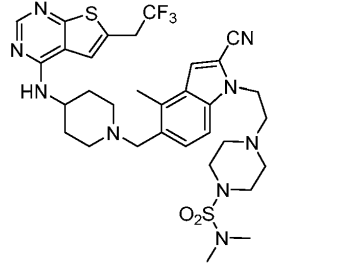
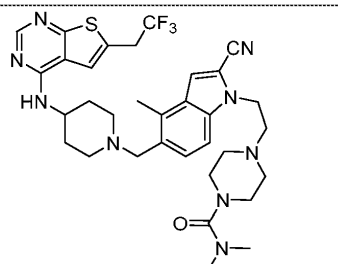
348		655.4	2.19 분
349		565.3	1.43 분
350		579.4	1.48 분
351		579.4	1.47 분
352		579.4	1.63 분
353		566.5	1.83 분

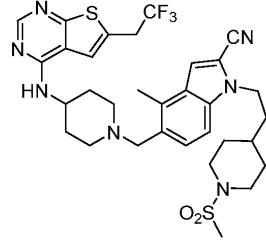
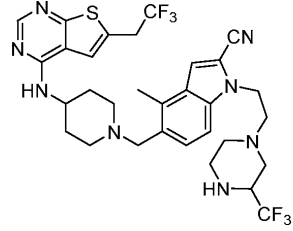
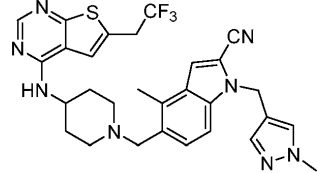
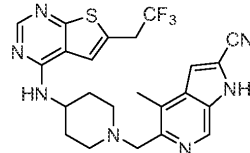
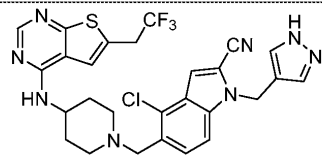
354		591.5	1.70 분
355		611.3	1.57 분
356		625.4	1.55 분
357		639.5	1.57 분
358		627.5	1.46 분

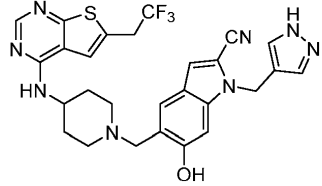
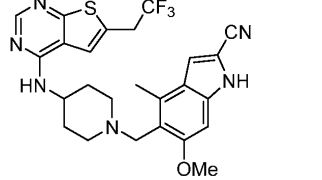
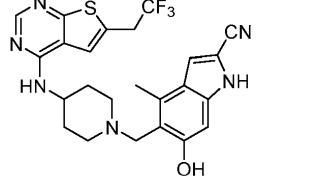
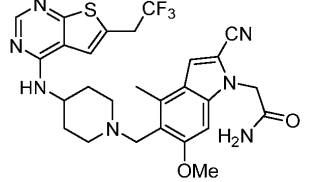
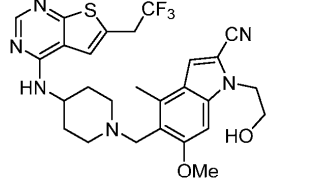
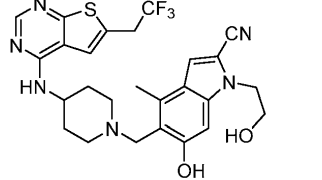
359		598.4	1.60 분
360		614.3	1.53 분
361		566.2	1.74 분
362		628.4	1.43 분
363		640.4	1.45 분

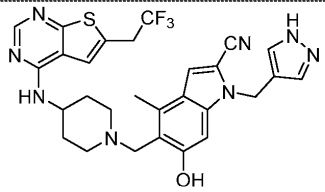
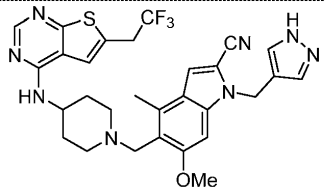
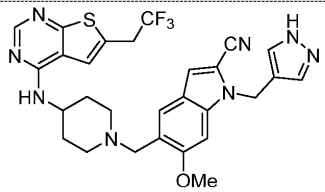
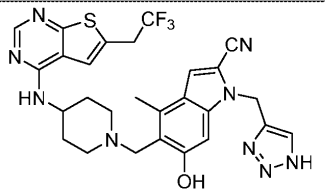
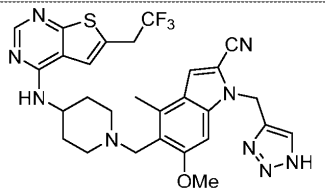
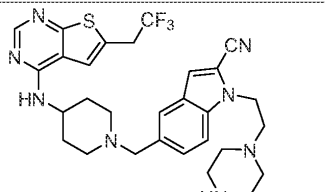
364		654.5	1.46 분
365		579.4	1.85 분
366		596.3	1.55 분
367		611.3	1.49 분
368		646.4	1.80 분

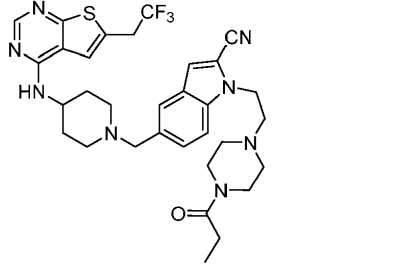
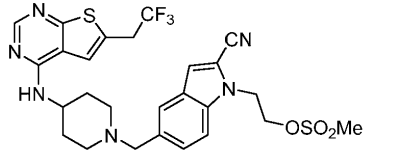
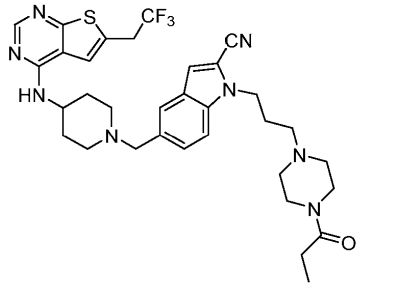
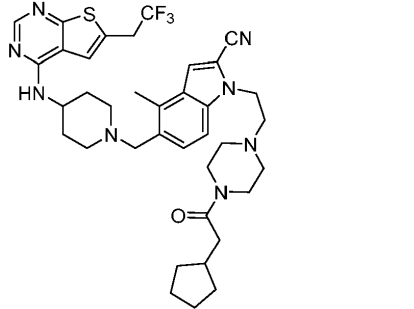
369		611.6	1.52 분
370		638.3	1.89 분
371		644.6	1.70 분
372		641.3	1.60 분

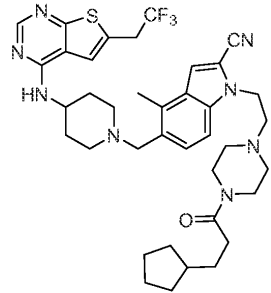
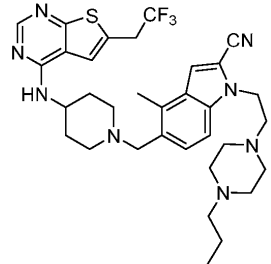
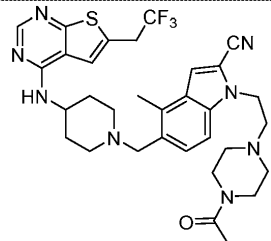
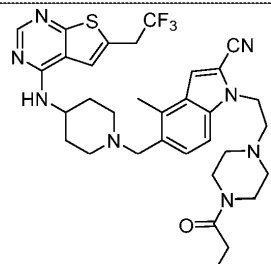
373		654.5	1.72 분
374		579.1	1.64 분
375		704.3	1.75 분
376		668.6	1.63 분

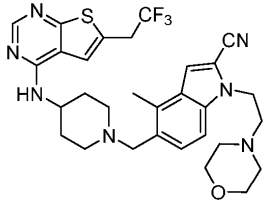
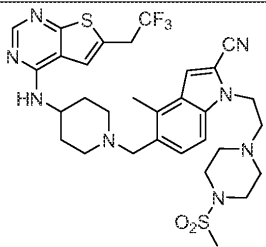
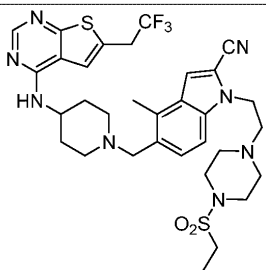
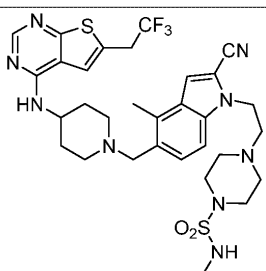
377		674.3	2.11 분
378		665.3	1.73 분
379		579.4	1.95 분
380		472.3	1.55 분
381		585.1554	0.2

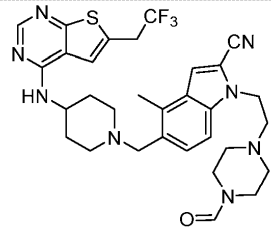
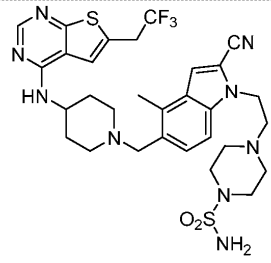
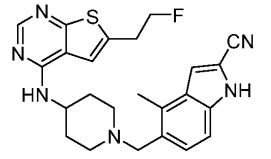
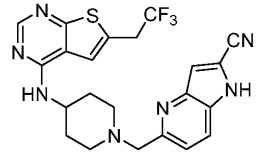
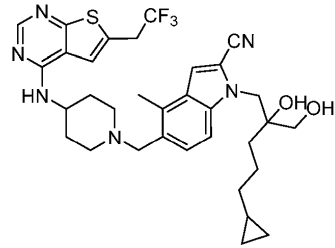
382		567.1893	0.2
383		515.1837	0.3
384		501.1674	0.2
385		572.2047	0.1
386		559.3001	0.1
387		545.1943	0.1

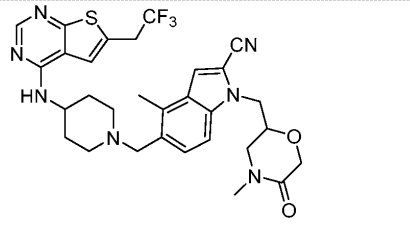
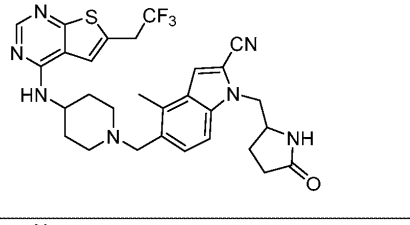
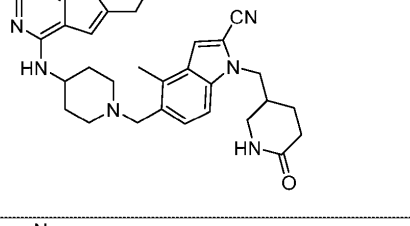
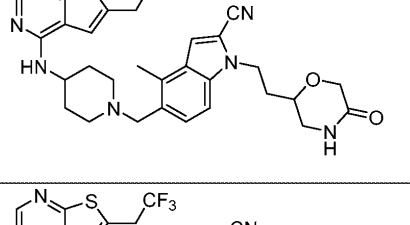
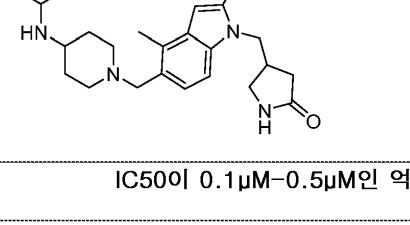
388		581.2050	0.1
389		595.2214	0.1
390		581.2056	0.1
391		582.2001	0.1
392		596.2159	0.1
393		583.2570	0.1

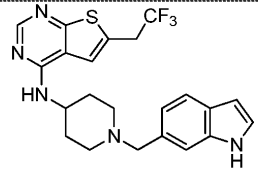
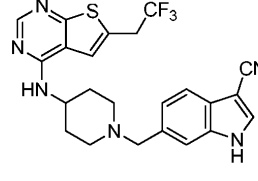
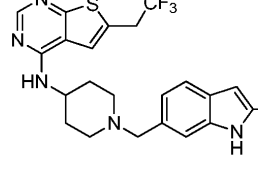
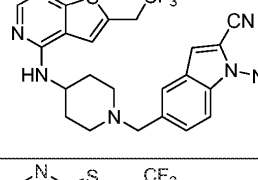
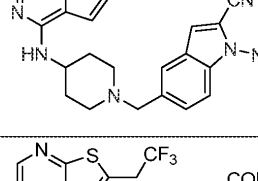
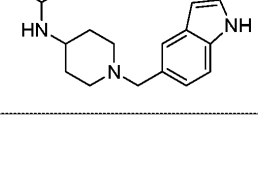
394		639.2833	0.2
395		593.1615	0.2
396		653.2995	0.2
397		707.3461	0.2

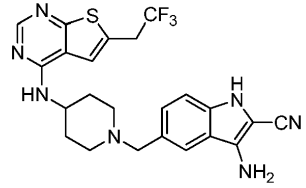
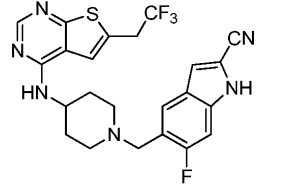
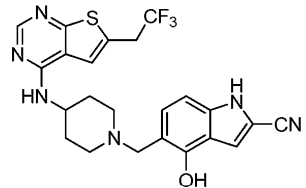
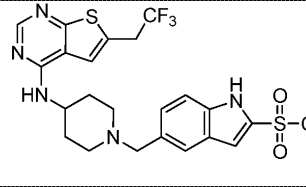
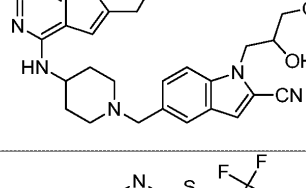
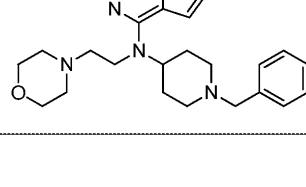
398		721.3622	0.2
399		639.3203	0.2
400		639.2837	0.2
401		653.2989	0.2

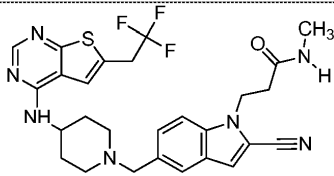
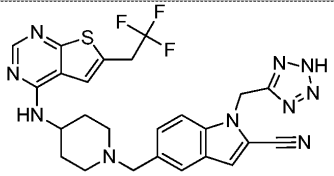
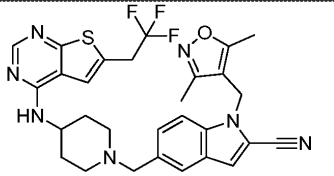
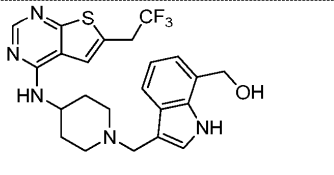
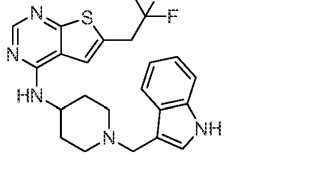
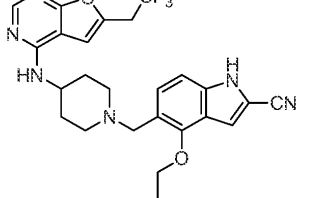
402		598.2566	0.3
403		675.2503	0.2
404		689.2663	0.2
405		690.2613	0.2

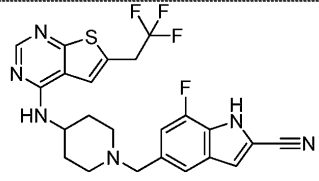
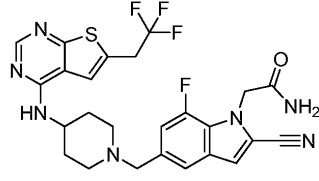
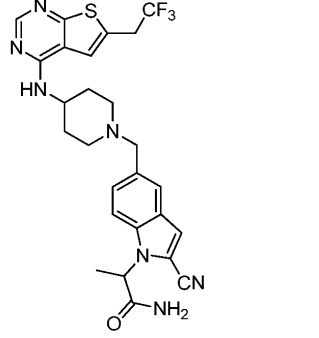
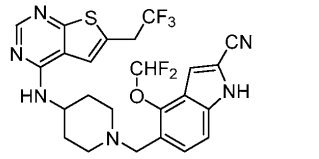
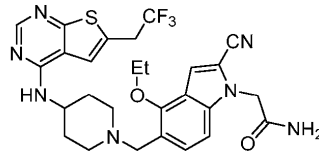
406		625.2682	0.2
407		676.2457	0.1
423		449.1915	0.2
424		472.3	1.65 분
425		641.3	2.29 분

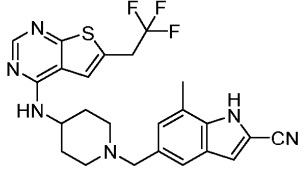
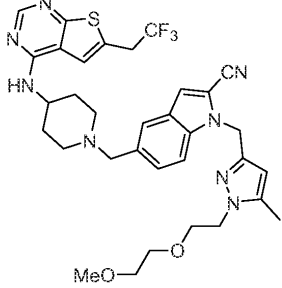
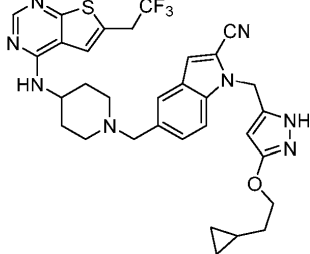
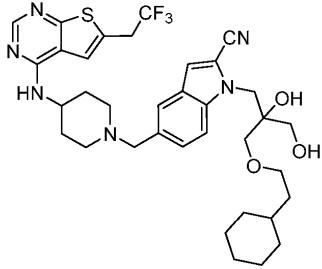
426		612.5	1.63 분
427		582.4	1.64 분
428		596.3	1.60 분
429		612.5	1.67 분
430		582.4	1.60 분
IC50이 0.1μM-0.5μM인 억제제			

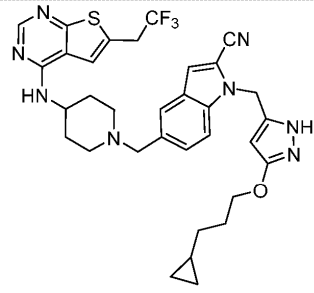
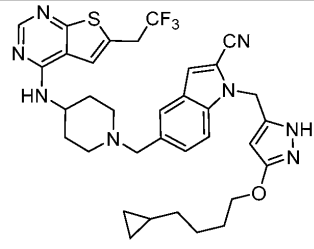
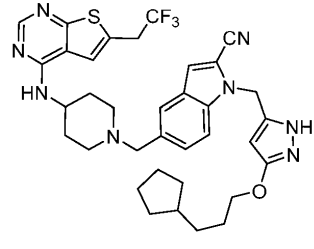
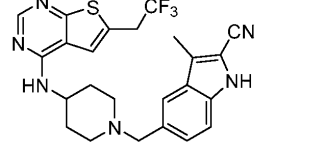
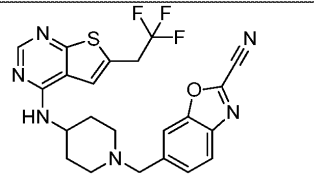
227		446.2	1.53 분
228		471.1584	0.3
229		471.1579	0.3
230		486.1675	0.2
231		500.1844	0.3
232		489.1685	0.2

233		486.1679	0.3
234		489.1483	0.3
235		487.1517	0.3
236		524.8	1.45 분
237		559.3	1.57 분
238		584.2	1.52 분

239		556.3	1.52 분
240		553.3	1.52 분
241		580.3	1.81 분
242		476.1729	0.2
243		446.2	1.52 분
244		515.2	1.98 분

245		489.1	1.96 분
246		546.1	1.77 분
247		542.1945	0.1
408		537.1	1.87 분
409		571.9	1.78 분

410		485.5	1.66 분
411		667.4	2.23 분
412		635.3	2.32 분
413		685.7	2.55 분

414		649.4	2.46 분
415		663.5	2.53 분
416		678.5	2.68 분
417		485.1732	0.3
IC50이 0.5μM-2μM인 억제제			
248		473.2	1.47 분

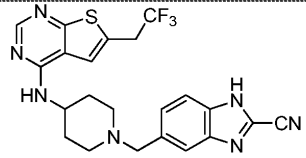
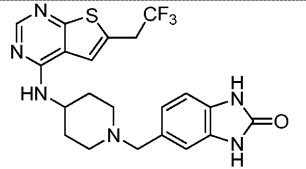
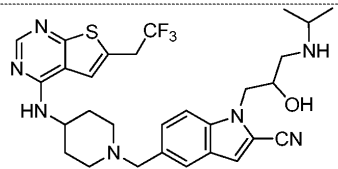
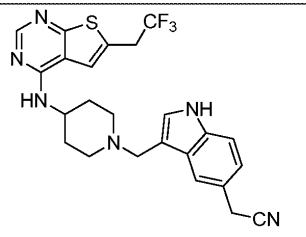
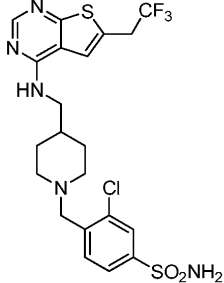
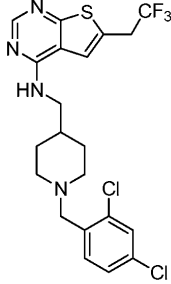
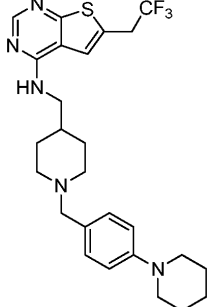
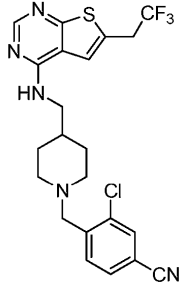
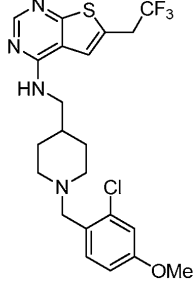
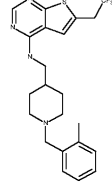
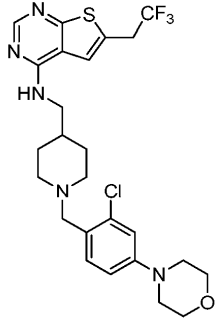
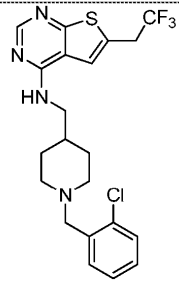
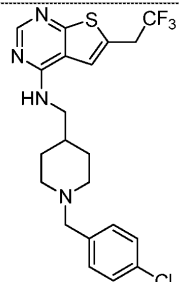
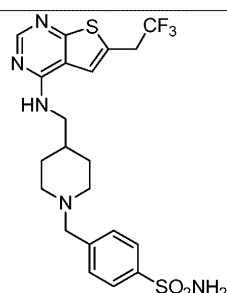
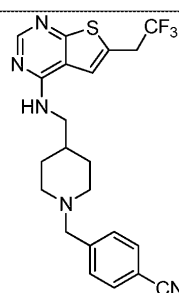
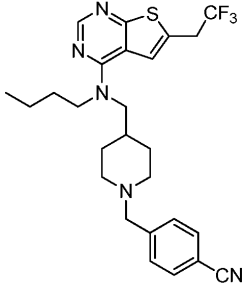
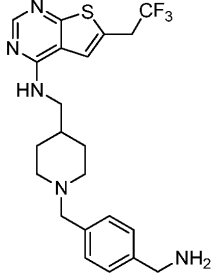
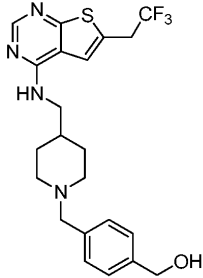
249		472.3	1.39 분
250		463.3	1.14
251		586.4	1.27 분
252		485.1735	0.3

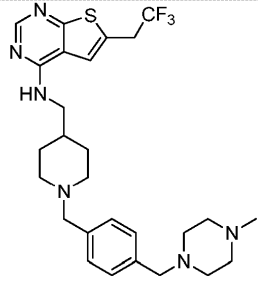
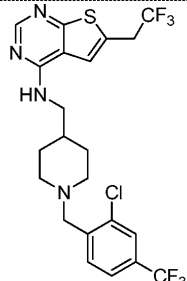
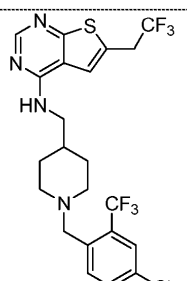
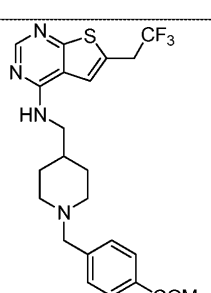
표 6: 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 5의 예.

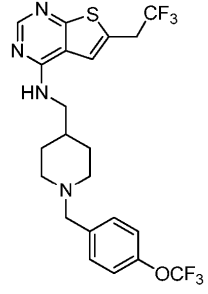
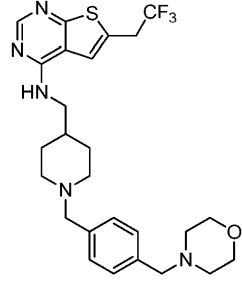
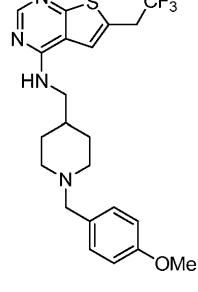
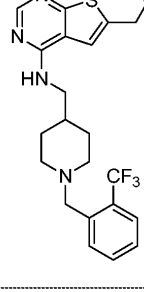
화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 R _f
IC50이 0.1μM-0.5μM인 억제제			
253		534.1	1.20 분
254		489.1	1.63 분
255		504.4	1.52 분

256		480.1	1.65 분
257		485.2	1.67 분
258		435.4	1.49 분
259		540.4	1.57 분

260		455.2	1.54 분
261		455.2	1.59 분
262		500.2	1.45 분
263		446.2	1.62 분

IC50이 0.5 μ M-2 μ M인 억제제			
264		502.3	1.77 분
265		450.4	1.09 분
266		451.3	1.15 분

267		533.5	1.26 분
268		523.6	1.68 분
269		523.3	2.00 분
270		463.0	1.76 분

271		505.3	1.70 분
272		520.3	1.19 분
273		451.3	1.50 분
274		489.5	1.49 분

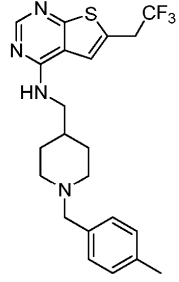
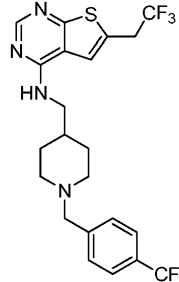
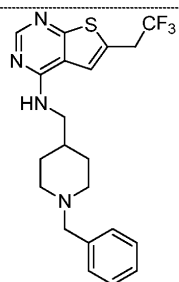
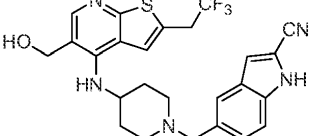
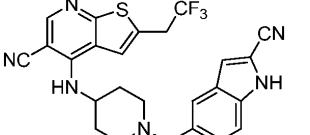
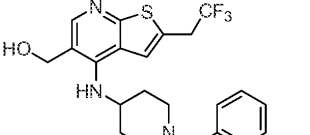
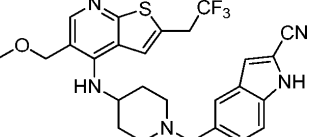
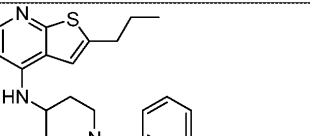
275		435.4	1.79 분
276		489.5	1.58 분
277		421.0	1.27 분

표 7: 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 3 및 4의 예.

화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 TLC R _f
IC50이 <0.1μM인 억제제			
278		500.2	1.45 분
279		431.2	1.78 분
280		436.0	1.19 분
IC50이 0.1μM-0.5μM인 억제제			
281		450.1	1.30 분
IC50이 0.5μM-2μM인 억제제			
282		366.3	1.35 분

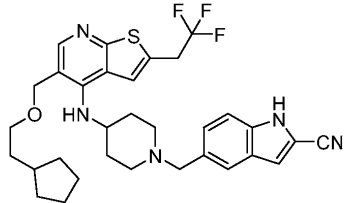
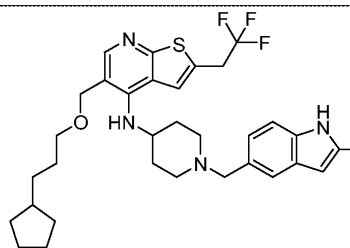
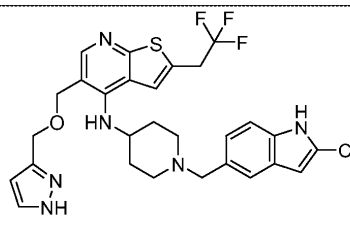
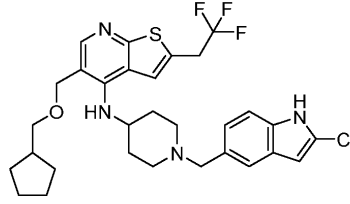
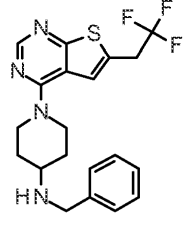
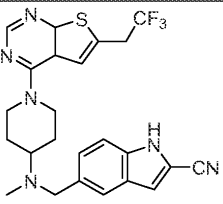
418		596.6	2.03 분
419		610.4	2.15 분
420		580.0	1.49 분
421		582.4	1.94 분

표 8. 메닌-MLL의 억제제의 서브스캐폴드 6의 예.

화합물#	구조	[MH] ⁺	LC-MS RT, 분 또는 TLC R _f
283			
422		487.1883	0.3

다른 구현예에서, 표 1-8에서 묘사되지 않거나 이름 또는 식에 의해 본원에 기재되지 않은 추가의 치환체들은 상기 관능 기들의 조합에 의해 형성되고; 상기 치환체들은 본 발명의 범위 내에 속하며, 서브스캐폴드 1-6 중 하나 이상에 붙어 본 발명의 범위 내의 조성물을 생성할 수 있다.

서브스캐폴드 1-6은 일반적인 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열의 화합물의 예시적인 서브스캐폴드로서 본

원에서 제공된다. 이들 서브스캐폴드는, 본원에 묘사되거나 기재된 (예를 들면, 명백하게 또는 관능 기의 조합을 통해) 치환체들의 임의의 조합과 함께, 본 발명의 구현예의 범위 내에 속함에도 불구하고, 본 발명은 상기 서브스캐폴드에 제한되지 않는다. 서브스캐폴드 1-6의 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 유도체 역시 본 발명의 구현예의 범위 내에 속한다. 기능적 동등성 및/또는 개선된 작용성 (예를 들면, 증대된 치료 효과, 증대된 생체이용률, 개선된 인간 내성, 줄어든 부작용 등)을 낳는 서브스캐폴드 1-6의 치환체의 치환 및/또는 부가/결실 역시 본 발명의 구현예의 범위 내에 속한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 백혈병 (예를 들면 MLL-관련된 백혈병 및 다른 급성 백혈병)의 예방 및/또는 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 메닌과 MLL 융합 단백질 사이 및/또는 메닌과 MLL 야생형 단백질 (MLL1 및 MLL2 모두) 사이의 단백질-단백질 상호작용의 억제를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물 및 방법은 MLL 융합의 종양발생 (예를 들면 백혈병유발성) 잠재성에 중요한 상호작용을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 메닌과 MLL 융합 단백질 사이 및/또는 메닌과 MLL 야생형 단백질 (MLL1 및 MLL2 모두) 사이의 상호작용의 소분자 억제제를 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물 및 방법은 MLL 융합 단백질의 종양발생 (예를 들면 백혈병유발성) 잠재성을 역전시킨다 (예를 들면 억제하다, 줄이다, 폐지하다 등). 일부 구현예에서, 조성물은 표적화된 요법 (예를 들면 항-백혈병 제제)에서 유용하다. 일부 구현예에서, 화합물은 메닌-MLL 상호작용을 차단한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 MLL (예를 들면 MLL 융합 단백질 및 MLL 야생형 단백질, MLL1 및 MLL2 모두)과 메닌 사이의 상호작용을 억제하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, MLL-메닌 상호작용을 억제하는 임의의 화합물, 소분자 (예를 들면 의약품, 약물, 약물-유사 분자 등), 거대분자 (예를 들면 펩타이드, 핵산 등) 및/또는 거대분자 복합체가 본 발명에서 유용하다. 일부 구현예에서, 본 발명은 MLL-메닌 상호작용을 억제하는 소분자 화합물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 MLL (예를 들면 MLL 융합 단백질)에 대한 메닌의 친화성을 감소시키고/거나 메닌에 대한 MLL (예를 들면 MLL 야생형 단백질, MLL1 및 MLL2 모두)의 친화성을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 MLL (예를 들면 MLL 융합 단백질 또는 MLL 야생형 단백질) 및 메닌 사이의 결합 (예를 들면 수소 결합, 이온 결합, 공유 결합 등), 분자 상호작용 (예를 들면 소수성 상호작용, 정전 상호작용, 반데르발스 상호작용 등), 형상 인식, 및/또는 분자 인식을 파괴한다. 그러나, 상기 작용 기전의 이해는 본 발명을 실시하는데 필요하지 않으며 본 발명은 어느 특정한 작용 기전에 제한되지 않는다.

본 발명은 MLL/메닌 상호작용을 파괴하거나, 표적화하거나, 억제하고/거나 백혈병을 치료하고/예방하는 임의의 소분자 또는 소분자의 계열을 제공한다. 일부 구현예에서, 소분자는 MLL-융합 단백질과 메닌과의 상호작용 또는 MLL 야생형 단백질과 메닌과의 상호작용을 억제하는데 효과적이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 계열의 소분자를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 티에노피리미딘 소분자는 MLL (예를 들면 MLL-융합 단백질 또는 MLL 야생형, MLL1 및 MLL2 모두)과 메닌과의 상호작용을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 소분자는 MLL-융합 단백질의 종양발생 (예를 들면 백혈병유발성) 효과, 및/또는 MLL-메닌 및 MLL 융합 단백질-메닌 상호작용을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 소분자는 백혈병 (예를 들면 MLL-의존성 백혈병, MLL-관련된 백혈병, 또는 고수준의 HOX 유전자 발현을 갖거나 없는 다른 백혈병 등)을 치료하고/거나 예방한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 질환 (예를 들면 암, 백혈병, MLL-관련된 백혈병 등)을 치료하거나 예방하기 위해 대상체 (예를 들면 백혈병 환자)에게 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 백혈병 (예를 들면 급성 백혈병, 만성적 백혈병, 림프아구성 백혈병, 림프구 백혈병, 골수 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성적 골수성 백혈병 (CML), 모발 세포 백혈병 (HCL), T-세포 전림프구 백혈병 (T-PLL), 거대 과립 림프구 백혈병, MLL-양성 백혈병, MLL-유도된 백혈병 등)의 치료 또는 예방을 위한 조성물의 투여를 제공한다.

일부 구현예에서, 상기 화합물 중 어느 것은 공지된 치료제 (예를 들면, 메토트렉세이트, 6-머캅토피린, 항체 요법 등)와 조합되어 공-투여되거나 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 백혈병을 치료하는데 효과적인 또 하나의 치료제와 함께 공-투여된다.

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 급성 림프아구성 백혈병 (ALL)의 치료를 위해 승인된 하나 이상의 치료제, 예를 들면: ABITREXATE (메토트렉세이트), 아드리아마이신 PFS (독소루비신 하이드로클로라이드), 아드리아마이신 RDF (독소루비신 하이드로클로라이드), ARRANON (벨라라빈), 아스파라기나제 어위니아 크리산테민, 세루비딘 (다우노루비신 하이드로클로라이드), CLAFEN (사이클로포스파마이드), 클로파라빈, CLOFAREX (클로파라빈), CLOLAR (클로파라빈), 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, CYTOSAR-U (사이타라빈), 사이톡산 (사이클로

포스포파마이드), 다사티닙, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 독소루비신 하이드로클로라이드, Erwinaze (아스파라기나제 어위니아 크리스산테미), FOLEX (메토트렉세이트), FOLEX PFS (메토트렉세이트), 글리백 (이마티닙 에실레이트), ICLUSIG (포나티닙 하이드로클로라이드), 이마티닙 에실레이트, MARQIBO (빈크리스틴 설페이트 리포솜), 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트), MEXATE (메토트렉세이트), MEXATE-AQ (메토트렉세이트), 벨라라빈, NEOSAR (사이클로포스포파마이드), ONCASPAR (페가스파르가스), 페가스파르가스, 포나티닙 하이드로클로라이드, 루비도마이신 (다우노루비신 하이드로클로라이드), SPRYCEL (다사티닙), TARABINE PFS (사이타라빈), VINCASAR PFS (빈크리스틴 설페이트), 빈크리스틴 설페이트 등과 함께 공-투여된다.

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 급성 골수 백혈병 (AML)의 치료를 위해 승인된 하나 이상의 치료제, 예를 들면: 아드리아마이신 PFS (독소루비신 하이드로클로라이드), 아드리아마이신 RDF (독소루비신 하이드로클로라이드), 삼산화 비소, 세루비딘 (다우노루비신 하이드로클로라이드), CLAFEN (사이클로포스포파마이드), 사이클로포스포파마이드, 사이타라빈, CYTOSAR-U (사이타라빈), 사이톡산 (사이클로포스포파마이드), 다우노루비신 하이드로클로라이드, 독소루비신 하이드로클로라이드, NEOSAR (사이클로포스포파마이드), 루비도마이신 (다우노루비신 하이드로클로라이드), TARABINE PFS (사이타라빈), 트리세녹스 (삼산화 비소), VINCASAR PFS (빈크리스틴 설페이트), 빈크리스틴 설페이트 등과 함께 공-투여된다.

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)의 치료를 위해 승인된 하나 이상의 치료제, 예를 들면: 알렘투무맙, AMBOCLORIN (클로르암부실), AMBOCLORIN (클로르암부실), ARZERRA (오파투무맙), 젠다무스틴 하이드로클로라이드, CAMPATH (알렘투무맙), CHLORAMBUCILCLAFEN (사이클로포스포파마이드), 사이클로포스포파마이드, 사이톡산 (사이클로포스포파마이드), FLUDARA (플루다라빈 포스페이트), 플루다라빈 포스페이트, 류케란 (클로르암부실), LINFOLIZIN (클로르암부실), NEOSAR (사이클로포스포파마이드), 오파투무맙, TREANDA (벤다무스틴 하이드로클로라이드) 등과 함께 공-투여된다.

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 만성적 골수성 백혈병 (CML)의 치료를 위해 승인된 하나 이상의 치료제, 예를 들면: BOSULIF (보수티닙), 보수티닙, CLAFEN (사이클로포스포파마이드), 사이클로포스포파마이드, 사이타라빈, CYTOSAR-U (사이타라빈), 사이톡산 (사이클로포스포파마이드), 다사티닙, 글리백 (이마티닙 에실레이트), ICLUSIG (포나티닙 하이드로클로라이드), 이마티닙 에실레이트, NEOSAR (사이클로포스포파마이드), 닐로티닙, 오마세탁신 메페크시네이트, 포나티닙 하이드로클로라이드, SPRYCEL (다사티닙), SYNRIPO (오마세탁신 메페크시네이트), TARABINE PFS (사이타라빈), TASIGNA (닐로티닙) 등과 함께 공-투여된다.

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 수막성 백혈병의 치료를 위해 승인된 하나 이상의 치료제, 예를 들면: 사이타라빈, CYTOSAR-U (사이타라빈), TARABINE PFS (사이타라빈) 등과 함께 공-투여된다.

일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약제학적 및/또는 치료적 조성물로서 제공된다. 본 발명의 약제학적 및/또는 치료적 조성물은 국소 또는 전신 치료를 원하는지 여부 및 치료될 영역에 따라 많은 방법으로 투여될 수 있다. 투여는 국소 (안과 및 질 및 직장 전달을 포함하는 점막을 포함), 폐 (예를 들면, 분무기에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 취입; 기관내, 비강내, 표피 및 경피), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들면, 척추강내 또는 뇌실내, 투여를 포함한다. 국소 투여를 위한 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 액적, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래의 담체; 수성, 분말, 또는 오일성 베이스; 증점제; 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 물 또는 비수성 매질 중의 현탁액 또는 용액, 캡슐, 사세트 또는 정제를 포함한다. 증점제, 풍미제, 희석제, 유화제, 분산 조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 비경구, 척추강내 또는 뇌실내 투여용 조성물 및 제형은 버퍼, 희석제 및 다른 적합한 첨가물, 예컨대, 비제한적으로, 침투 향상제, 담체 화합물 및 다른 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 멸균된 수용액을 포함할 수 있다. 본 발명의 약제학적 및/또는 치료적 조성물은, 비제한적으로, 제형을 함유하는 용액, 유화액, 및 리포솜을 포함한다. 이들 조성물은, 비제한적으로, 미리형성된 액체, 자가 유화액화 고형물 및 자가 유화액화 반고체를 포함하는 다양한 성분으로부터 생성될 수 있다.

단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있는, 본 발명의 약제학적 및/또는 치료적 제형은 약제학적/영양치료적 산업에서 잘 알려진 종래의 기술에 따라 제조될 수 있다. 그러한 기술은 활성 성분을 약제학적 담체(들) 또는 부형제(들)와 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고형 담체 또는 이 둘과 균일하고 친밀하게 연합시키는 것, 및 그 다음, 필요하면, 상기 생성물을 성형하는 것에 의해 제조된다. 본 발명의 조성물은 많은 가능한 투여 형태 중 어느 것, 예컨대, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약, 및 관장제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 수성, 비수성, 오일 기재 중의 현탁

액, 또는 혼합된 매질로서 제형화될 수 있다. 현탁액은, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는, 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 상기 현탁액은 안정제를 추가로 함유할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 포말로서 제형화되고 사용될 수 있다. 약제학적 포말은 비제한적으로, 유화액, 마이크로유화액, 크림, 젤리 및 리포솜과 같은 제형을 포함한다. 성질이 기본적으로 유사함에도 불구하고, 이들 제형은 최종 생성물의 성분 및 농도가 다르다.

투여 및 투여 계획은, 비제한적으로, 치료 효과의 원하는 수준, 및 수득할 수 있는 치료 효과의 실제적인 수준을 포함하는, 잘 알려진 약리적 및 치료적 고려사항들에 기초하여, 임상의, 또는 약리적 분야에서 숙련된 다른 자에 의해 조정된다. 일반적으로, 화학치료제를 투여하기 위해 널리 알려진 약리적 원리를 따르는 것이 바람직하다 (예를 들면, 시간에서 50% 이상 그리고 단지 3-4 제제 반감기마다 복용량을 변화시키지 않는 것이 일반적으로 바람직함). 용량-관련된 독성 고려사항들이 상대적으로 적거나 없는 조성물에 대해, 최대 효능을 원하는 경우, 평균 요구 용량을 초과하는 용량은 흔하다. 투여에 대한 이 접근법은 통상적으로 "최대 용량" 전략으로서 지칭된다. 어떤 구현예에서, 본 화합물은 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 더 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 더욱더 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 본원에 기재된 화합물이 또 하나의 제제 (예를 들면, 감작제로서)와 함께 공-투여되는 경우, 효과적인 양은 상기 제제가 단독으로 사용되는 것보다 적을 수 있다. 투여는 1일에 1회 또는 하나 이상의 연속적인 일 동안 1일에 다수의 횟수일 수 있다.

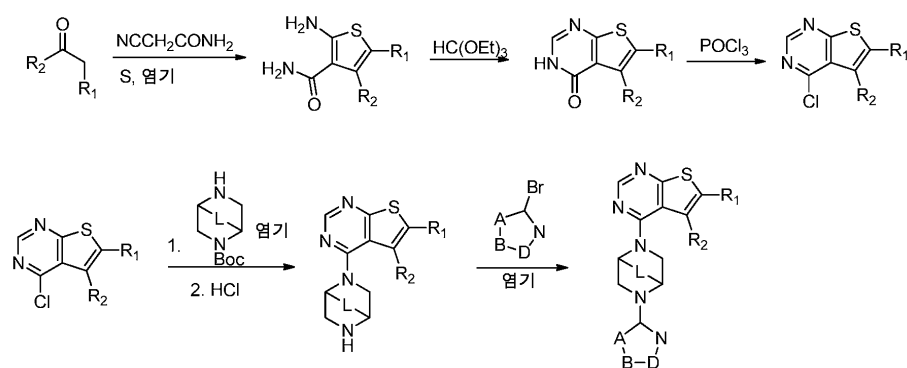
실험

실시예 1

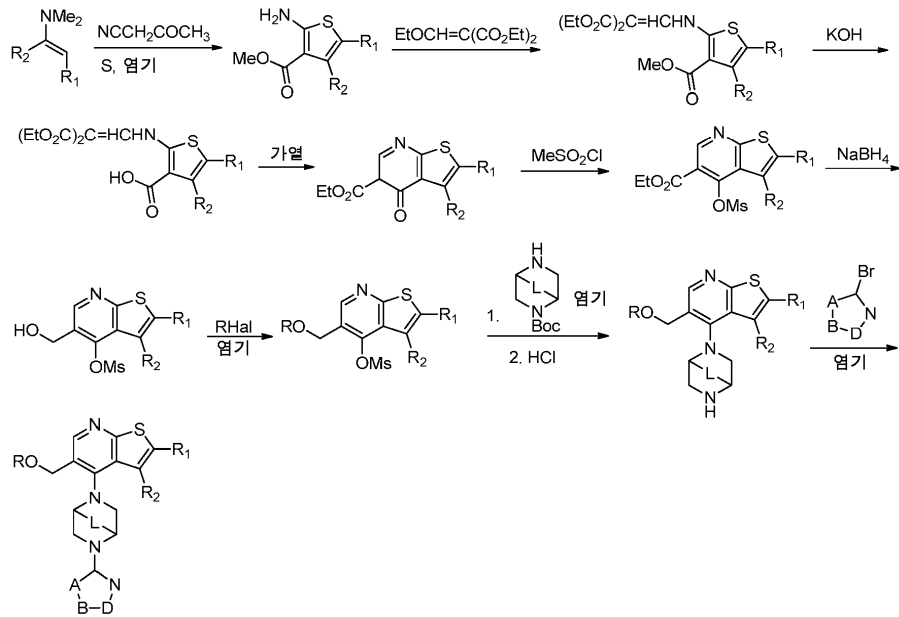
화합물 합성의 일반적인 방법

서브스케폴드 1의 화합물은 하기 일반적인 방법 (도식 1 및 2)에 따라 제조될 수 있다.

도식 1.

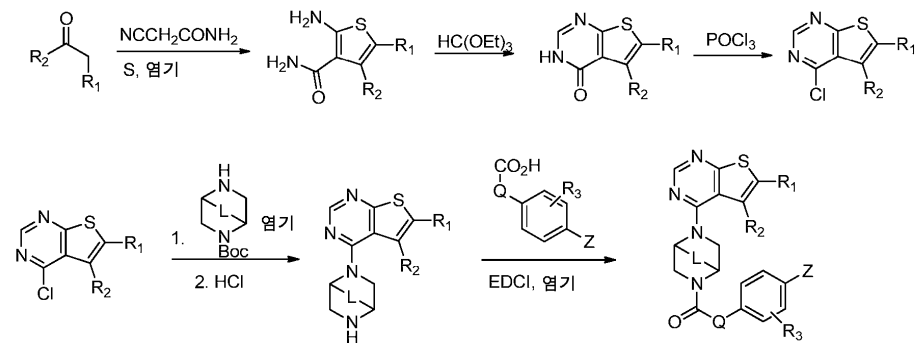


도식 2.

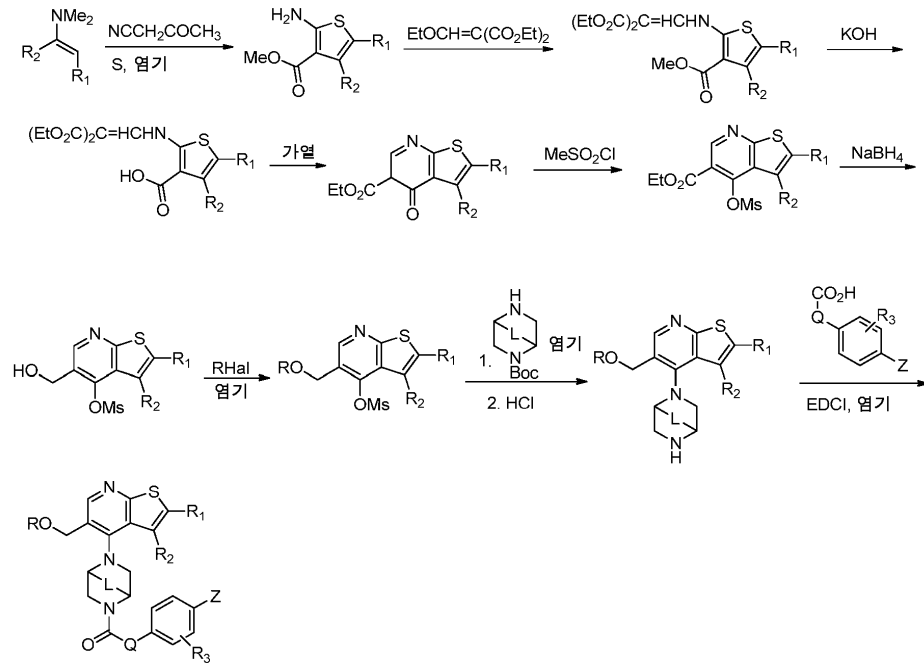


서브스캐폴드 2의 화합물은 하기 일반적인 방법 (도식 3 및 4)에 따라 제조될 수 있다.

도식 3.

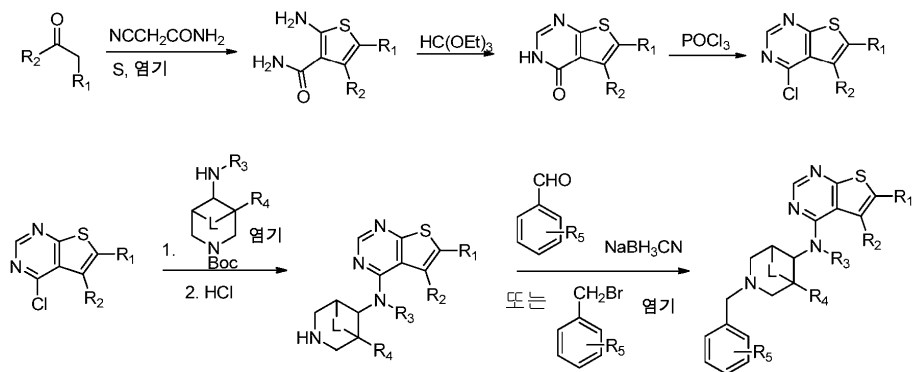


도식 4.

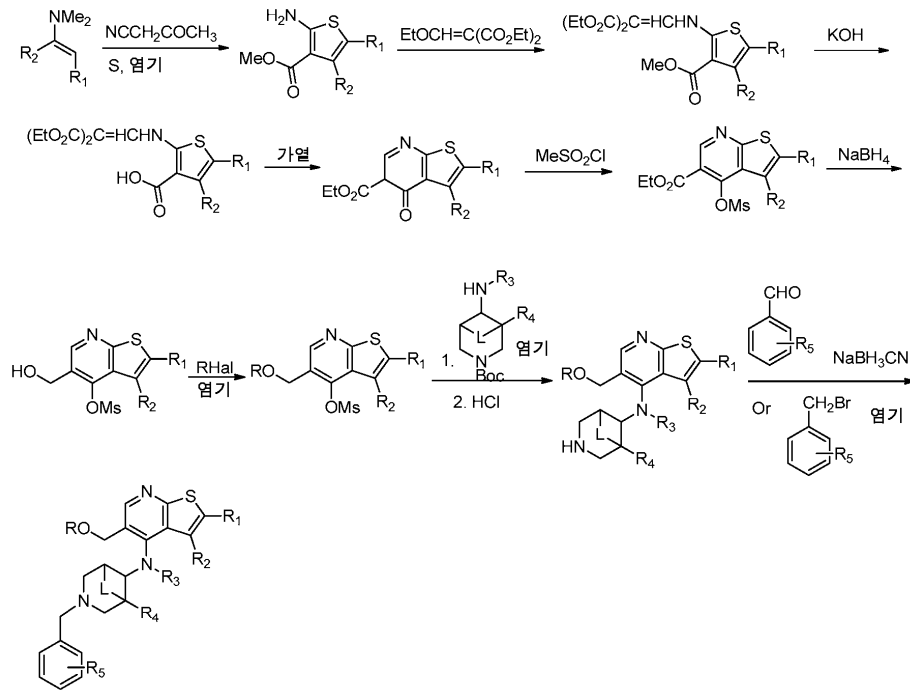


서브스캐폴드 3의 화합물은 하기 일반적인 방법 (도식 5 및 6)에 따라 제조될 수 있다.

도식 5.

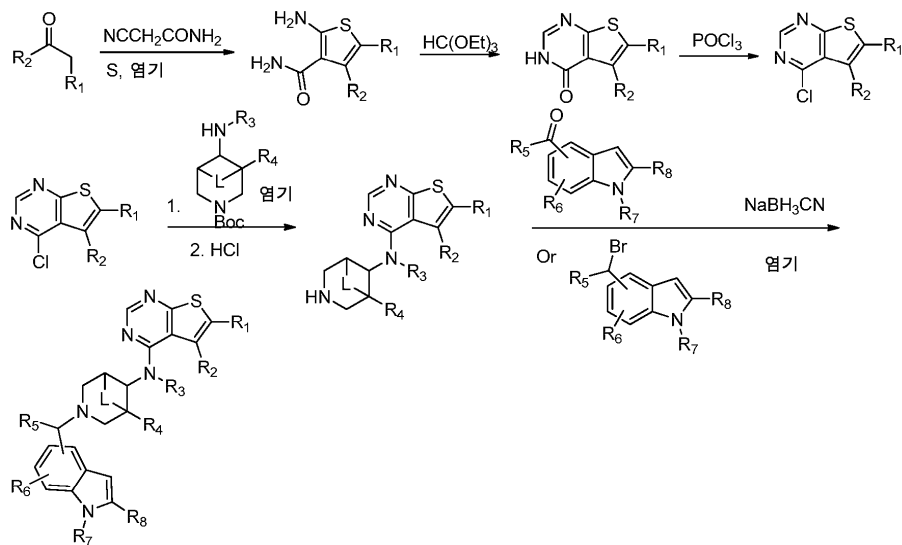


도식 6.

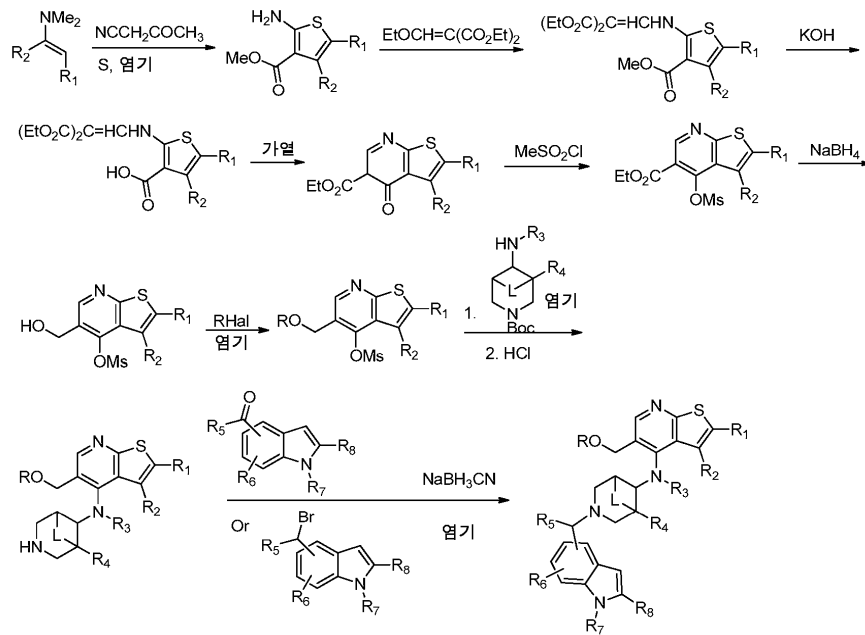


서브스캐폴드 4의 화합물은 하기 일반적인 방법 (도식 7, 8 및 9)에 따라 제조될 수 있다.

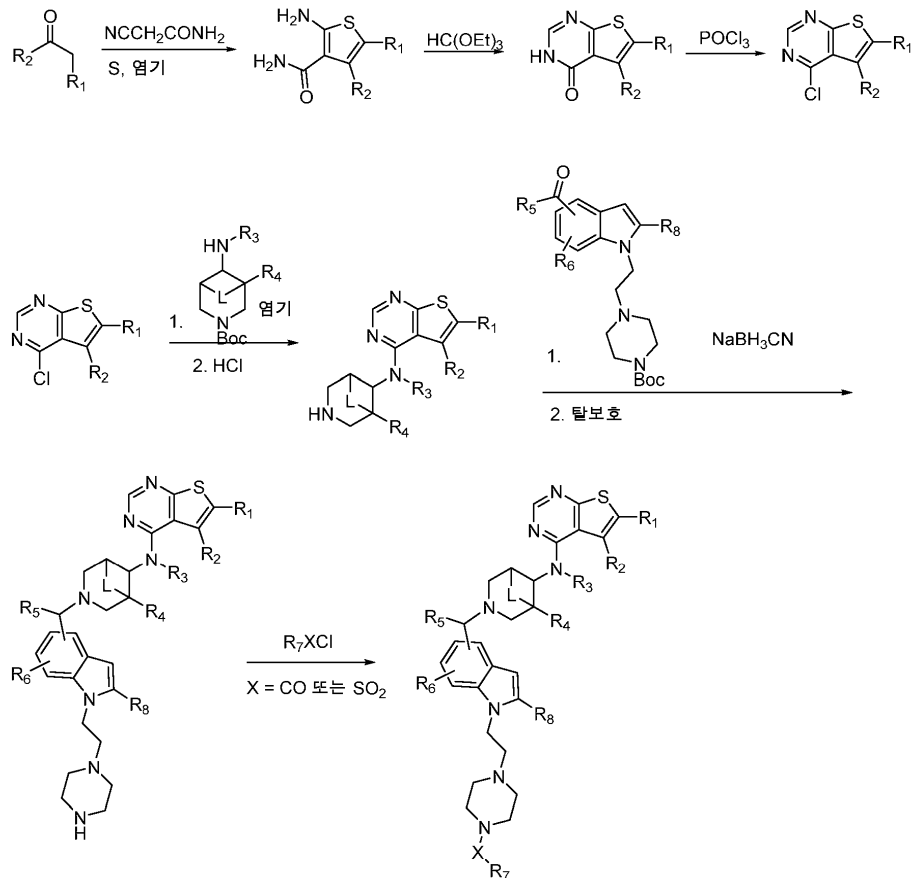
도식 7.



도식 8.

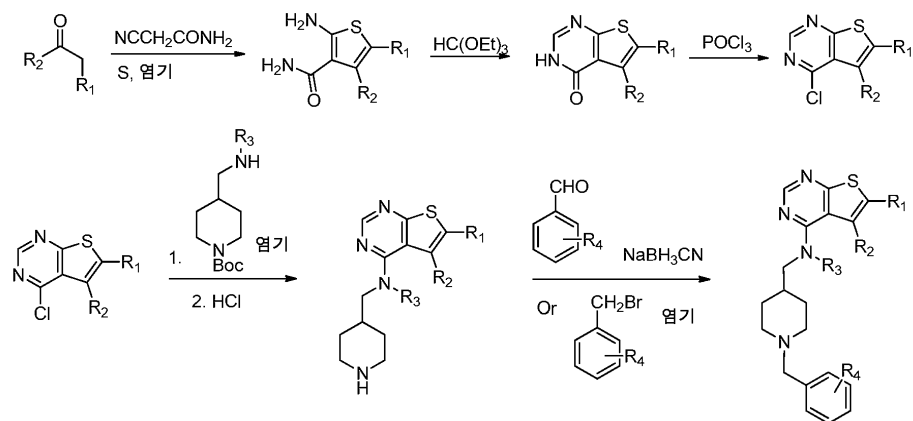


도식 9.

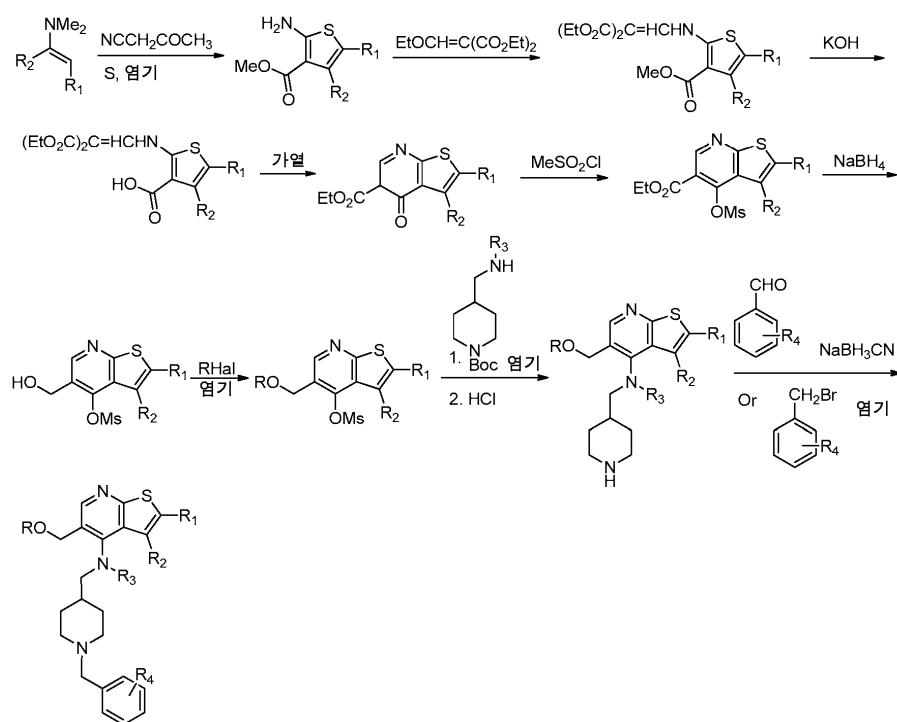


서브스캐폴드 5의 화합물은 하기 일반적인 방법 (도식 10 및 11) 에 따라 제조될 수 있다.

도식 10.

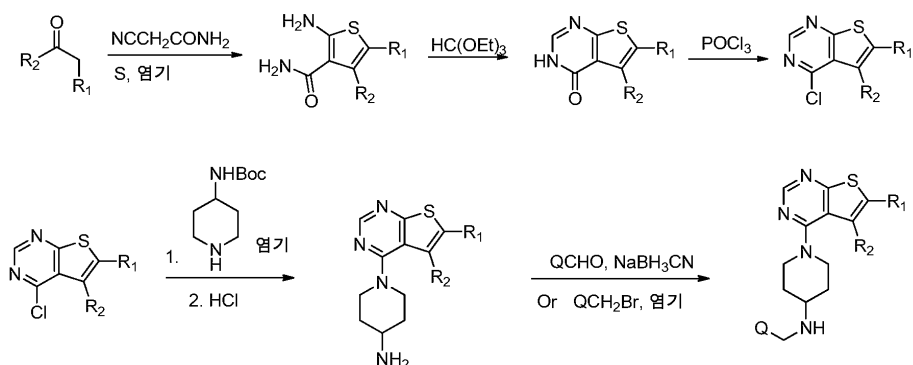


도식 11.

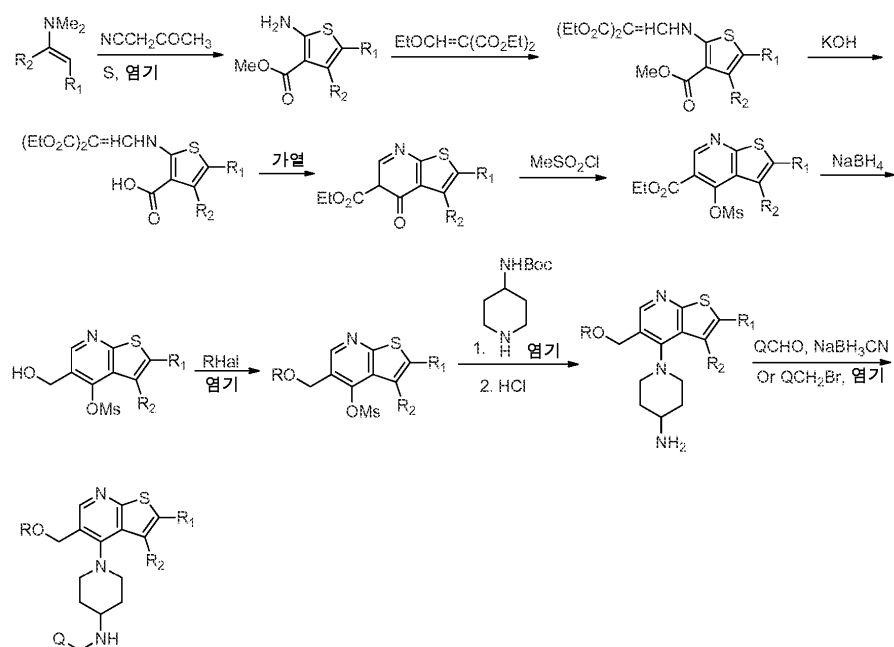


서브스캐폴드 6의 화합물은 하기 일반적인 방법 (도식 12 및 13)에 따라 제조될 수 있다.

도식 12.

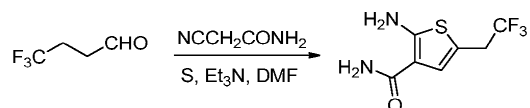


도식 13.



실시예 1

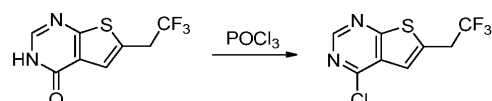
서브스캐폴드 1로부터 화합물을 합성하기 위한 대표적인 절차



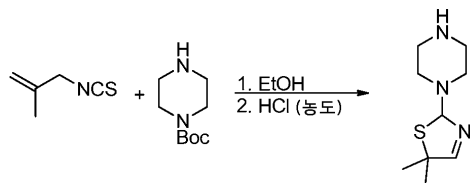
4,4,4-트리플루오로부틸알데하이드 5g (39.6 mmol), 시아노아세트아미드 3.36g (39.6 mmol) 및 황 1.28g (39.6 mmol)을 24시간 동안 6.7 mL의 트리에틸아민의 존재하에 40mL의 DMF에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 순수한 에틸 아세테이트로 용출시켜 8.4g의 2-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)티오펜-3-카복사마이드를 얻었다. ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 7.97 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.35 (q, 2H, J 10.3 Hz), 2.98 (s, 1H), 2.88 (s, 1H). ^{13}C NMR CDCl_3 (75MHz): 168.6, 125.6, 124.3, 111.7, 107.3, 36.8, 34.7 (q, J 31.4 Hz).



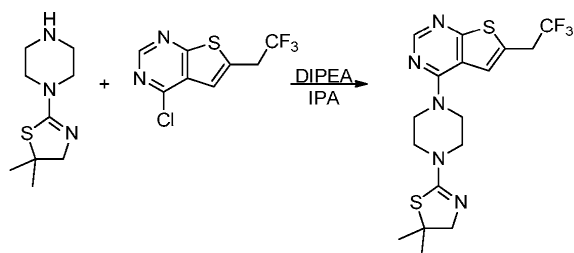
8.4g의 2-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)티오펜-3-카복사마이드를 28mL의 트리에틸오르토포르메이트 및 20mL의 아세트산의 혼합물에서 4시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 혼합물 (1:1)로 분쇄하였다. 상기 고형물을 여과 제거하여 5.7g의 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온을 얻었다. ^1H NMR MeOH- d_4 (300MHz): 12.6 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.07 (q, 2H, J 11.0 Hz). ^{13}C NMR MeOH- d_4 (75MHz): 164.5, 157.01, 146.1, 128.4, 124.6, 123.5, 33.6 (q, J 31.5 Hz).



5.7g의 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온을 DMF 1방울과 함께 16mL의 POCl_3 에 부가하였다. 상기 이중 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음 증발시켰다. 잔류물을 얼음 및 포화된 암모니아 용액으로 켄칭하고 클로로포름으로 추출하였다. 조합된 추출물을 실리카겔을 이용하여 증발시키고 짧은 실리카겔 칼럼에 로딩하였다. 상기 칼럼을 헥산-에틸 아세테이트 (5:1)로 용출시켜 5.9g의 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘을 얻었다. ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8.86 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.76 (q, 2H, J 9.9 Hz). ^{13}C NMR CDCl_3 (75MHz): 169.0, 154.7, 153.2, 129.9, 125.3, 123.5, 121.3, 35.9 (q, J 33.0 Hz).



0.5g의 3-이소티오시아네이트-2-메틸프로프-1-엔을 5mL의 에탄올 중의 1-Boc피페라진의 용액에 주사기를 통해 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 몇 회 세정하여 1.1g의 백색 고형물 중간체를 생산하고, 이를 3mL의 농축 HCl에 용해시키고 100도에서 1.5 시간 동안 압력관에서 가열하였다. 냉각된 용액을 암모니아 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모아진 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켜 순수한 382mg의 5,5-디메틸-2-(피페라진-1-일)-2,5-디하이드로티아졸을 얻었고, 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.53 (6H, s), 2.96 (4H, t, $J=5$ Hz), 3.49 (4H, t, $J=5$ Hz), 3.73 (2H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ C 28.83 (2C), 45.76 (2C), 49.34 (2C), 59.52, 73.30, 164.16; mp 67°C - 70°C ; Mass spec (ES $^+$): m/z 199.2 (M^+).

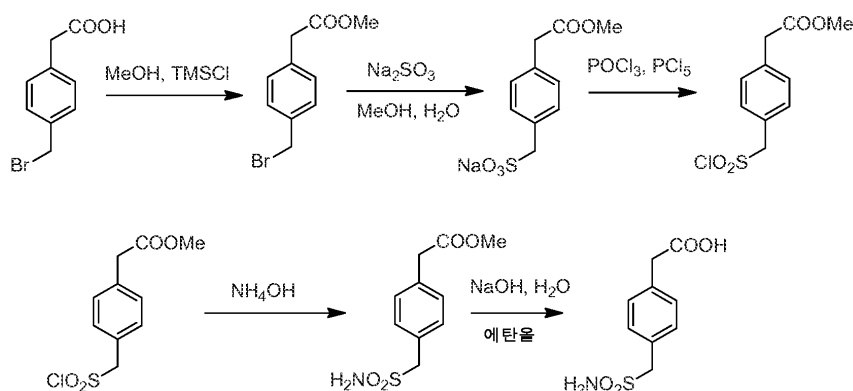


20mL의 THF 중의 0.5 g의 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘 (2.4 mmol), 0.56g의 5,5-디메틸-2-(피페라진-1-일)-2,5-디하이드로티아졸 (2.8 mmol), 및 0.91g의 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (7.1 mmol)의 용액을 6시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 및 H_2O 사이에 분배시켰다.

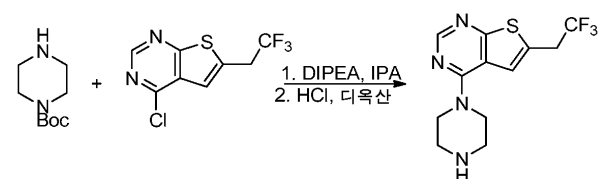
상기 모아진 유기 추출물을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고 얻은 황색 고체로 농축시켰다. 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올 (97:3)을 이용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 얻은 황색 고체로서 0.82g의 4-(4-(5,5-디메틸-4,5-디하이드로티아졸-2-일)피페라진-1-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘 (**화합물 1**)을 생성하였다. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 부가함으로써 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.09 (m, 4H), 3.81, (m, 4H), 3.45 (q, 2H, $J=10.1\text{Hz}$), 1.61 (s, 6H). ESI MS [MH^+]: 416.1.

실시예 2

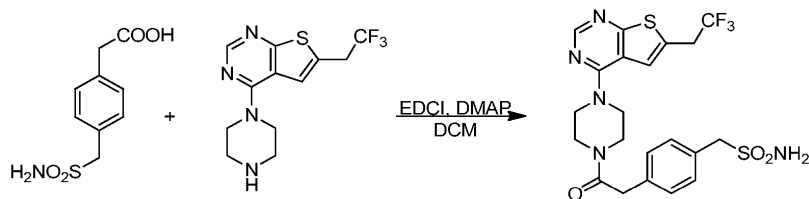
서브스캐폴드 2로부터 화합물을 합성하기 위한 대표적인 절차



20mL의 메탄올 중의 2g의 4-(브로모메틸)페닐 아세트산의 용액에 0.2 mL의 TMSCl을 부가하고, 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 MeOH에 2회 재용해시키고 재농축하여 원하는 생성물을 얻었고, 이를 다음 단계에 정제하지 않고 사용하였다. 브로모에스테르를 2.5g의 나트륨 바이설파이트의 존재 하에 3시간 동안 50 mL의 물에서 환류시켰다. 냉각 후, 침전물을 여과하고 밤새 깔대기 상에서 건조시켰다. 고형물을 15mL의 POCl_3 에서 현탁시키고 1g의 PCl_5 를 상기 현탁액에 서서히 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 물 중의 10mL의 농축 암모니아를 0°C까지 서서히 부가하고, 30mL의 아세트니트릴에서 화합물을 재용해시켰다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트 및 포화된 나트륨 카보네이트 용액 사이에서 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켰다. 상기 중간체 에스테르를 5mL의 EtOH에 용해시키고 10mL의 10M NaOH를 부가하였다. 상기 혼합물을 24 시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 12M HCl을 이용한 산성화는 침전물을 생성하였다. 2-(4-(설폰아미노메틸)페닐)아세트산을 여과하고 밤새 건조시켰다. 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.



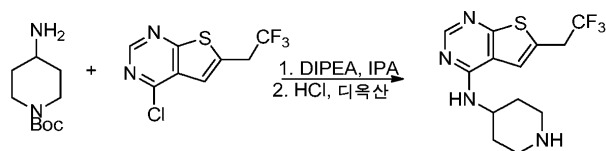
190mg의 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘 (0.75 mmol)을 20mL 중의 290mg의 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.25 mmol) 및 168mg의 1-Boc-피페라진 (0.9 mmol)의 교반된 용액에 부가하고, 밤새 환류에서 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 상기 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하였다. DCM:MeOH를 이용한 용출은 얻은 황색 고체로서 215mg의 Boc-중간체를 생산하였다. 이후, 이를 디옥산 중의 20mL의 4M HCl에 용해시키고 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화된 나트륨 카보네이트 용액 사이에서 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켜 150mg의 4-(피페라진-1-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘을 얻었고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



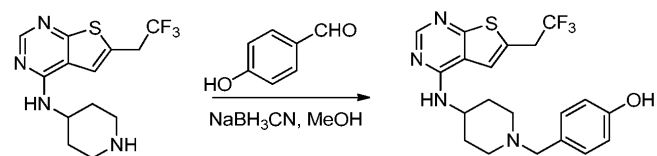
23mg의 2-(4-(설포모일메틸)페닐)아세트산 (0.1 mmol), 20mg의 4-(피페라진-1-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘 (0.067 mmol), 20mg의 EDCI (0.1 mmol) 및 4mg의 DMAP (0.033 mmol)를 2mL의 DCM에서 교반하였다. 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하였다. DCM-MeOH 9:1을 이용한 용출 및 분획의 증발은 38mg의 4-(2-옥소-2-(4-(6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)페닐)메탄설포나미드 (**화합물 44**)를 생산하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.20 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.5-4.0 (m, 10H). ESI MS [MH^+]: 514.1. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 부가함으로써 수득하였다.

실시예 3

서브스케폴드 3으로부터 화합물을 합성하기 위한 대표적인 절차



4.8g의 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘 (19mmol)을 95mL 중의 7.4g의 N,N-디이소프로필에틸아민 (57 mmol) 및 4.56g의 4-아미노-N-Boc-피페리딘 (22.8 mmol)의 교반된 용액에 부가하고, 밤새 환류에서 가열하였다. 아침에, 상기 반응 혼합물을 실리카겔을 이용하여 증발시키고, 칼럼에 로딩하였다. 생성물을 1:1부터 1:5까지의 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 7.42 g의 boc-유도체를 얻었다. Boc-중간체를 디옥산 중의 40mL의 4M HCl에 용해시키고 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화된 나트륨 카보네이트 용액 사이에서 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켜 5.3 g의 N-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민을 얻었고, 이를 정제하지 않고 이후 단계에서 사용하였다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.32 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 4.32 (m, 1H), 3.64 (q, 2H, 10Hz), 3.19 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.57 (br, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.55 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ C 166.85, 155.96, 154.33, 128.12, 126.62, 118.66, 116.48, 47.98, 45.32, 35.56 (q, $J=31.5\text{Hz}$), 33.10. ESI MS [MH^+]: 317.2.



59mg의 N-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 (0.19 mmol) 및 21mg의 p-하이드록시벤즈알데하이드 (0.19 mmol)를 10uL의 아세트산의 존재 하에 0.5mL의 MeOH에 용해시켰다. 19mg의 NaBH_3CN (0.3 mmol)을 상기 혼합물에 서서히 부가하고, 상기 용액을 24시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 DCM:MeOH:Et3N를 이용한 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 62mg의 4-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)페놀 (**화합물 105**)을 수득하였다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (s, 1H), 6.68 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.28 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 4.21 (m, 1H), 3.59 (q, 2H, 9.9Hz), 3.46

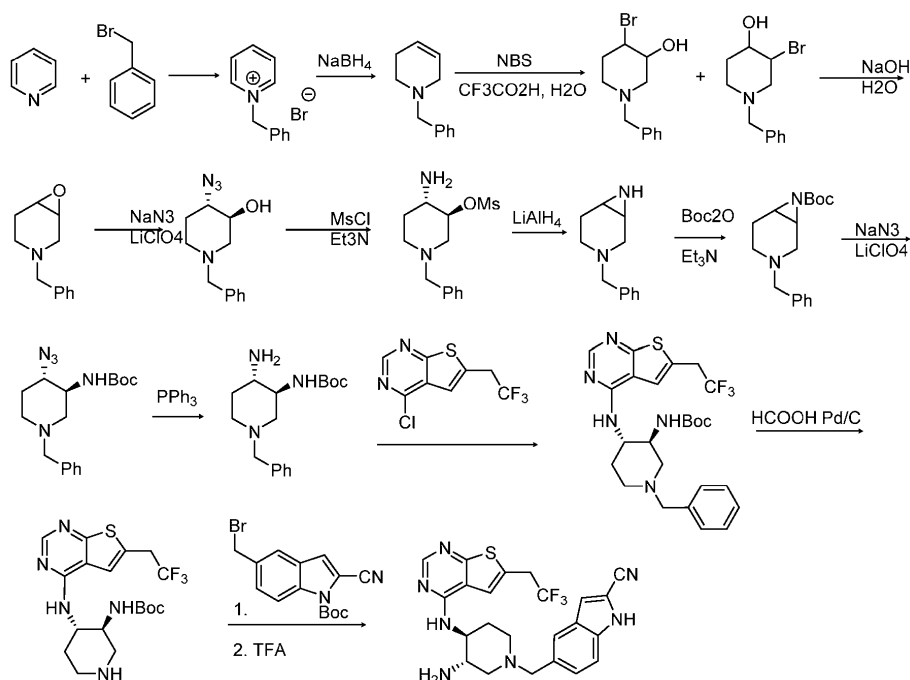
(s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.62 (m, 2H). ¹³C NMR (150 MHz, CDC13): δ C 166.45, 156.08, 155.98, 154.14, 131.01, 128.23, 125.57, 118.65, 116.52, 115.62, 62.48, 52.10, 47.96, 35.50 (q, J=31.5Hz), 31.89. ESI MS [MH⁺]: 423.1458. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 첨가함으로써 수득하였다.

실시예 4

서브스캐폴드 3 및 4로부터 선택된 화합물에 대한 분석 데이터 및 이들을 합성하기 위한 대표적인 절차

화합물 160

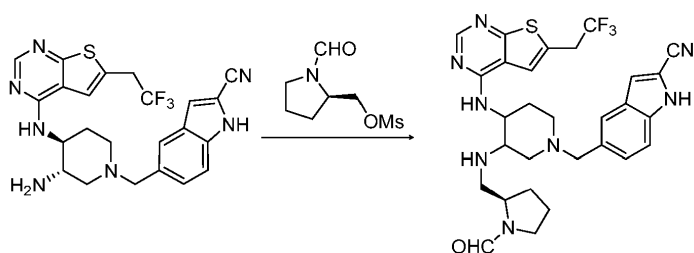
이 합성 경로에 따라 합성됨:



모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.33 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.91 (q, 2H, J=10.3Hz), 3.53 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ C 167.34, 158.35, 154.49, 138.61, 130.12, 128.67, 127.53, 127.29, 125.19, 121.45, 118.12, 114.51, 113.72, 112.03, 111.14, 53.12, 52.61, 51.47, 51.22, 50.34, 49.41, 35.46 (q, J=33Hz), 30.32. ESI MS $[\text{MH}^+]$: 486.1676.

화합물 161

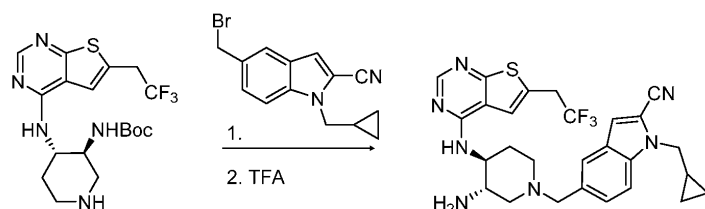
이 합성 경로에 따라 합성됨:



모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.29 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.88 (q, 2H, $J=10.3\text{Hz}$), 3.54 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.83 (m, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ C 168.29, 164.2, 157.42, 154.41, 139.41, 131.32, 128.62, 127.41, 127.05, 124.49, 121.42, 117.12, 113.94, 113.45, 111.97, 111.21, 63.11, 53.31, 52.59, 51.42, 51.13, 50.48, 48.31, 48.21, 47.97, 35.48 (q, $J=33\text{Hz}$), 30.21, 28.71, 26.33. ESI MS $[\text{MH}]^+$: 597.2367.

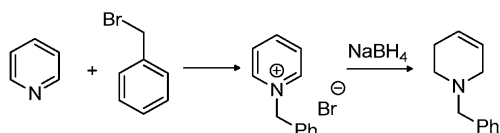
화합물 162

이 합성 경로에 따라 합성됨:

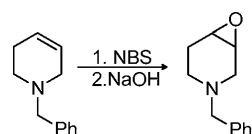


모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.27 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.88 (q, 2H, $J=10.3\text{Hz}$), 3.51 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.48 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ C 167.24, 158.39, 154.62, 138.67, 130.19, 128.64, 127.62, 127.38, 125.55, 121.75, 118.37, 114.53, 113.85, 112.07, 111.07, 62.75, 53.33, 52.73, 51.39, 51.25, 50.52, 49.43, 35.52 (q, $J=33\text{Hz}$), 31.23, 12.50, 4.18. ESI MS $[\text{MH}]^+$: 540.2159.

화합물 165

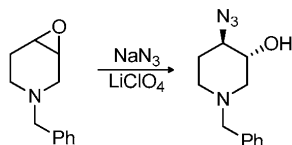


2.4mL의 벤질 브로마이드 (20 mmol)를 5mL의 아세토니트릴 중의 1.6mL의 피리딘의 용액에 1시간 동안 적가하였다. 그리고 나서, 상기 반응 혼합물을 70 내지 72°C에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 16mL의 에탄올에 용해시켰다. 1.1g의 나트륨 보로하이드라이드 (30 mmol)를 30분간 소량씩 부가하였다. 24시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 50mL의 물로 조심스레 켄칭하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 2M NaOH 용액 사이에서 분배하였다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켜 3.36g의 조 1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘을 얻었고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

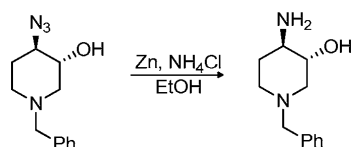


3.36g의 1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 (0.19 mmol)을 1.5mL의 트리플루오로아세트산 (0.2 mmol)을 함유하는 35mL의 물에서 용해시켰다. 상기 용액에, 5.87g의 NBS를 소량씩 부가하였다. 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 50mL의 20% NaOH 용액으로 옮기고 밤새 교반하였다. 아침에, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하

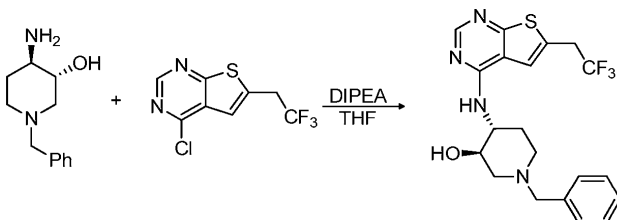
고 모아진 유기 분획을 나트륨 설페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 용리액으로서 헥산-에틸 아세테이트 3:1을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 용매의 증발은 무색 오일로서 1.2g의 3-벤질-7-옥사-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄을 생산하였다.



1.2g의 3-벤질-7-옥사-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄 (6.3 mmol)의 용액을 0.62g의 나트륨 아자이드 (9.5 mmol) 및 3g의 리튬 퍼클로레이트 (19 mmol)의 존재 하에 4시간 동안 환류시켰다. 완료 후, 상기 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세정하고, 모아진 유기 분획을 나트륨 설페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 용리액으로서 헥산-에틸 아세테이트 4:1을 이용한 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 980mg의 트랜스-4-아지도-1-벤질피페리딘-3-올을 얻었다.

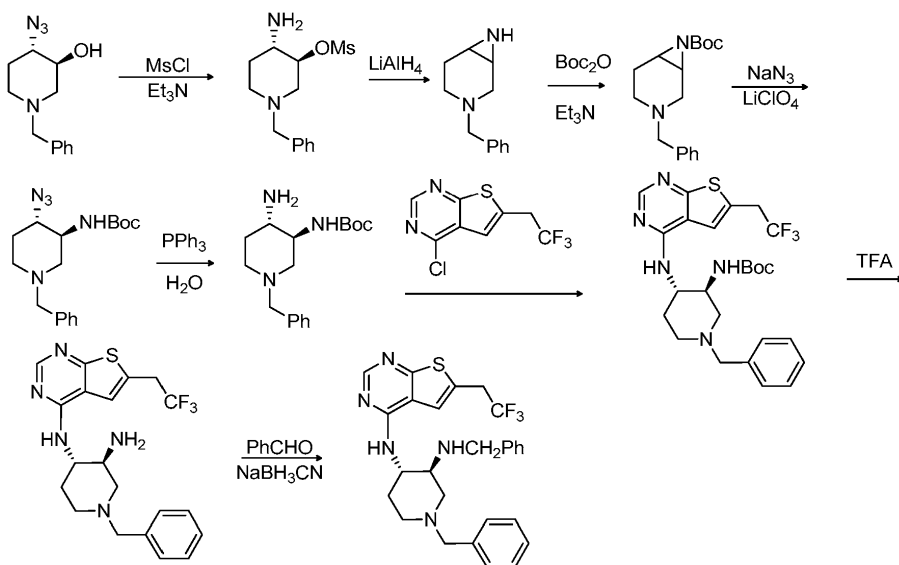


201mg의 트랜스-4-아지도-1-벤질피페리딘-3-올 (0.87 mmol)을 3mL의 EtOH-물 3:1에서 용해시켰다. 상기 용액에 77mg의 아연 (12 mmol), 112mg의 암모늄 클로라이드 (2.1 mmol)를 부가하고 불균일 혼합물을 10분간 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 중의 8mL의 에틸 아세테이트 및 0.5mL의 농축 암모니아로 희석하고, 여과하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 나트륨 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 DCM:MeOH 10:1을 이용한 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 120mg의 트랜스-4-아미노-1-벤질피페리딘-3-올을 얻었다.



36.7mg의 트랜스-4-아미노-1-벤질피페리딘-3-올 (0.18 mmol), 30mg의 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘 (0.12 mmol) 및 46mg의 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.36 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 0.75mL의 이소프로판올에서 환류시켰다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 농축하고 DCM:MeOH 20:1로 용리하는 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 45mg의 트랜스-1-벤질-4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-올 (**화합물 163**)을 얻었다. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 첨가하여 수득하였다. HCl 염의 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD), 신호들은 분자내 H-결합 때문에 모두 넓어짐: δ 8.37 (1H), 7.51-7.60 (6H), 4.43 (4H), 4.12 (1H), 3.85 (2H), 3.55 (2H), 3.21 (1H), 2.99 (1H), 2.06 (1H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ C 165.78, 158.45, 153.97, 132.59, 131.46, 130.51, 130.18, 127.45, 125.62, 122.09, 118.50, 68.02, 61.86, 56.88, 54.15, 52.38, 35.81 (q, $J=31.5\text{Hz}$), 28.14. ESI MS [MH^+]: 423.1458.

화합물 167

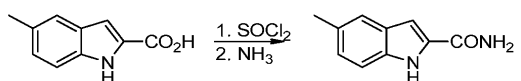


모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.69 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 4.53 (m, 3H), 4.35 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, $J=10.3\text{Hz}$), 3.75 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.41 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ C 159.23, 158.93, 151.86, 132.75, 132.67, 132.65, 131.70, 130.59, 129.75, 129.20, 127.37, 125.54, 122.78, 119.37, 40.95, 38.63, 35.33 (q, $J=33\text{Hz}$), 33.39, 33.25, 33.15, 25.98, 25.97. ESI MS [MH^+]: 512.2095.

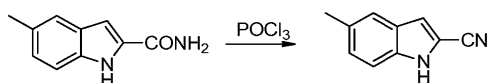
실시예 5

서브스캐폴드 4로부터 선택된 화합물에 대한 분석 데이터 및 이들을 합성하기 위한 대표적인 절차

화합물 175

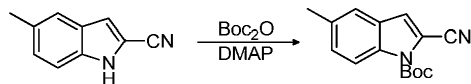


0.5g의 5-메틸인돌-2-카복실산, 0.25mL의 티오닐 클로라이드, 5mL의 클로로포름 및 소량의 DMF의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 5g의 얼음 및 5mL의 25% 암모니아 용액의 혼합물에 부은 다음, 2시간 동안 교반하였다. 상기 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세정하고 건조하여 350mg의 5-메틸인돌-2-카복사마이드를 생성하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11.37 (s, 1H), 7.89 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.28 (br, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99, (d, 1H, J=8.4Hz), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDC13): δ C 160.95, 132.95, 129.77, 126.15, 125.44, 123.10, 118.77, 110.02, 100.65, 19.20.

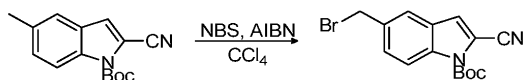


340mg의 5-메틸인돌-2-카복사마이드 (1.95 mmol), 1.5g의 인 옥시클로라이드 (9.75) 및 8mL의 클로로포름의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 그리고 나서, 냉각된 용액을 20mL의 물에 붓고 1시간 동안 교반하였다. 분리 후, 유기층을 나트륨 설레이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 �산-에틸 아세테이트 5:1을 이용한 실리카

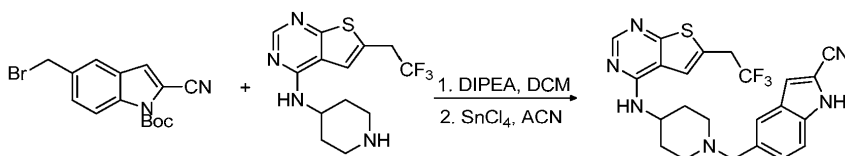
겔 칼럼 상에서 정제하여 245mg의 5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (br, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (s, 1H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ C 135.34, 131.25, 128.28, 126.53, 121.33, 114.41, 113.95, 111.39, 106.11, 21.36.



5mL의 아세토니트릴 중의 245mg의 5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (1.6 mmol)의 용액에 0.434mL의 다-tert-부틸 디카보네이트 (1.9 mmol) 및 29mg의 DMAP (0.24 mmol)를 부가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 얻어진 조 생성물을 용리액으로서 순수한 hexan-에틸 아세테이트 10:1을 이용한 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔)에 의해 정제하여 334mg의 tert-부틸 2-시아노-5-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트를 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.72, (s, 9H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ C 148.22, 134.94, 133.78, 129.85, 121.61, 121.24, 115.53, 113.46, 108.76, 85.54, 28.05, 21.21.



탄소 테트라클로라이드 (5 mL) 중의 334mg의 tert-부틸 2-시아노-5-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.3 mmol)의 교반된 용액에 232mg의 *N*-브로모석신이미드 (1.3 mmol) 및 11mg의 AIBN (0.065 mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 다음, 냉각 및 농축하고, 잔류물을 hexan-에틸 아세테이트 20:1을 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 340mg의 tert-부틸 2-시아노-5-브로모메틸-1H-인돌-1-카복실레이트를 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.31 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 1.73, (s, 9H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ C 147.64, 136.27, 133.92, 129.34, 127.45, 122.33, 121.15, 116.46, 113.02, 109.75, 87.14, 33.23, 28.01.

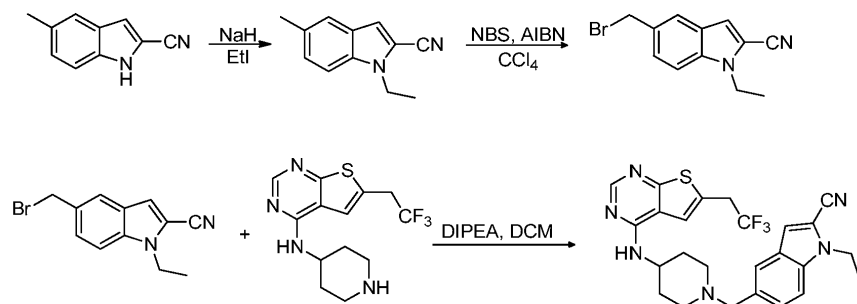


16.7mg의 tert-부틸 2-시아노-5-브로모메틸-1H-인돌-1-카복실레이트 (0.05 mmol) 및 15.8mg의 *N*-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-아민 (0.05 mmol)을 0.6mL의 DCM에 용해시켰다. 12.9mg의 DIPEA (0.1 mmol)를 상기 용액에 부가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고, 생성물을 DCM-MeOH 30:1로 용출시켰다. 용매의 증발 후, boc-보호된 중간체를 0.5mL의 ACN에 용해시키고 0.06mL의 SnCl_4 (0.5 mmol)를 부가하였다. 균질한 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 모든 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 암모니아로 키텔하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모아진 유기 분획을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 hexan-에틸 아세테이트-MeOH 1:1:0.1을 이용한 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 16mg의 5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (**화합물 175**)을 생성하였다. 그의 모노하이드로 클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 첨가하여 수득하였다. 상기 하이드로클로라이드 염을 메탄올로부터 재결정화하였다. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.62 (s, 1H), 10.74 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.93, s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 7.45 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.03 (q, 2H, $J=11\text{Hz}$), 3.41 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ C 165.88, 155.72, 153.78, 137.18, 128.42, 126.97, 125.78, 125.37, 124.52,

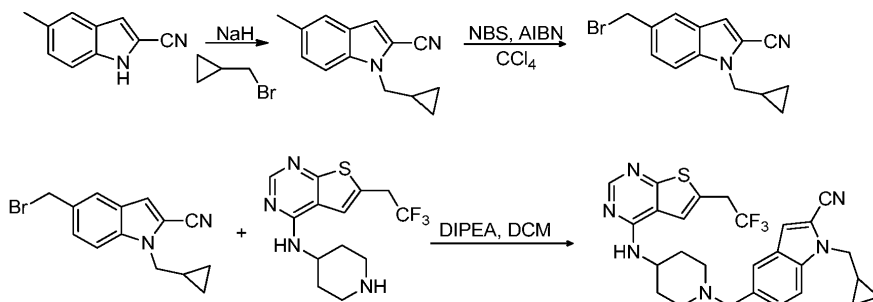
122.22, 121.31, 116.12, 114.22, 113.36, 112.54, 106.84, 59.27, 50.36, 45.46, 33.73 (q, J=33Hz), 28.23.
ESI MS $[MH^+]$: 471.1579.

화합물 177



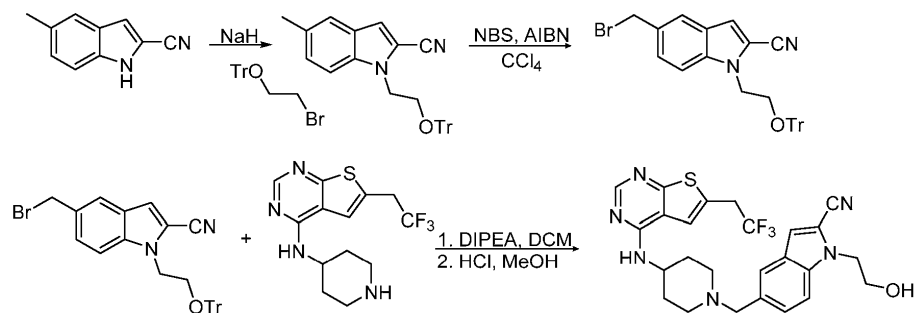
모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: 1H NMR (600 MHz, MeOD- d_4): 8.68 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.35 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (q, 2H, J=7.2Hz), 3.99 (q, 2H, J=10.3Hz), 3.63 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.45 (t, 3H, 7.2Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ C 149.93, 138.83, 132.93, 129.40, 127.94, 127.30, 127.26, 125.43, 123.06, 122.70, 118.69, 114.30, 113.86, 112.75, 112.60, 111.75, 62.02, 52.39, 48.39, 41.53, 35.22 (q, J=33Hz), 29.53, 15.76. ESI MS $[MH^+]$: 499.1891.

화합물 178



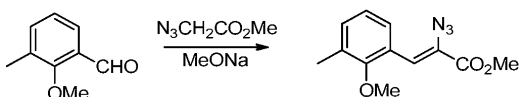
모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: 1H NMR (600 MHz, MeOD- d_4): 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.61 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.27 (m, 2H), 4.88 (q, 2H, J=10.6Hz), 3.61 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.50 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ C 164.91, 157.63, 153.86, 139.38, 130.60, 129.39, 127.91, 127.49, 127.17, 125.66, 123.22, 121.97, 118.29, 114.36, 112.89, 112.18, 61.96, 52.69, 50.85, 47.34, 35.54 (q, J=33Hz), 29.95, 12.65, 4.38. ESI MS $[MH^+]$: 525.2052.

화합물 179

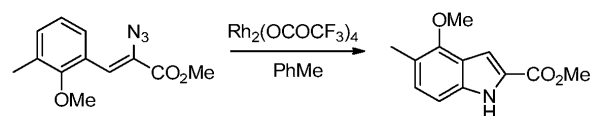


모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, MeOD- d_4): 8.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.51 (m, 3H), 4.03 (q, 2H, J=10.6Hz), 3.93 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.18 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ C 164.91, 139.70, 133.26, 129.21, 127.95, 127.11, 127.10, 125.48, 123.11, 122.84, 122.79, 118.74, 114.21, 113.09, 112.99, 61.95, 61.79, 52.29, 49.60, 48.54, 35.12 (q, J=33Hz), 29.45. ESI MS [MH^+]: 515.1828.

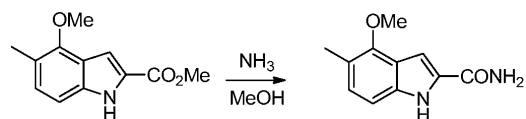
화합물 180



20 mL의 MeOH 중의 2.46g의 2-메톡시-3-메틸아니스알데하이드 (16 mmol) 및 4.72g의 메틸 아지도아세테이트 (41 mmol)의 혼합물에 7.6mL의 5.4M MeONa를 -10도에서 30분간 부가한다. 부가 후, 상기 혼합물을 동일한 온도에서 추가 시간 동안 교반한 다음 냉장실 (4도)로 옮겨 밤새 교반하였다. 아침에 반응 혼합물을 얼음 및 농축 암모늄 클로라이드 용액의 0.5L 혼합물에 붓고, 10분 동안 교반하고, 여과하였다. 고형물을 다량의 얼음 냉수로 세정한 다음 주위 온도로 옮겼다. 1시간 동안 공기 건조 후, 고형물을 50ml의 DCM에 용해시키고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켰다. 용매의 증발은 3.5g의 메틸 2-아지도-3-(2-메톡시-3-메틸페닐)아크릴레이트를 생산하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

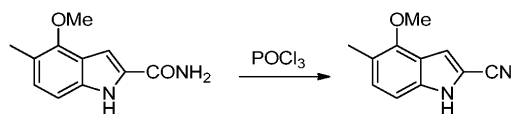


4.16g의 메틸 2-아지도-3-(2-메톡시-3-메틸페닐)아크릴레이트 (16.8 mmol)를 20ml의 톨루엔에 용해시켰다. 560mg의 로듐 (II) 트리플루오로아세테이트 이합체 (0.84 mmol)를 부가하고, 상기 반응 혼합물을 50도에서 24시간 동안 가열하였다. 그리고 나서, 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 헥산-에틸 아세테이트 10:1로 용출시켜 증발 후 1.3g의 메틸 4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트를 생산하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (br, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J=8Hz), 7.04 (d, 1H, J=8Hz), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 2.33 (s, 1H).

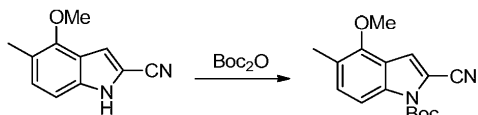


80mg의 메틸 4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트 (0.39 mmol)를 메탄올 중의 1mL의 7M 암모니아를 갖는 밀봉된 튜브에서 80도에서 가열하였다. 1주 반응 후, 용매를 증발시켜 79 mg의 4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복사

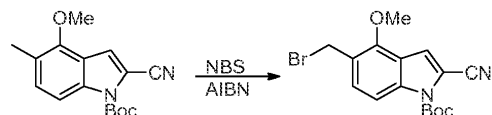
마이드를 생산하고, 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.



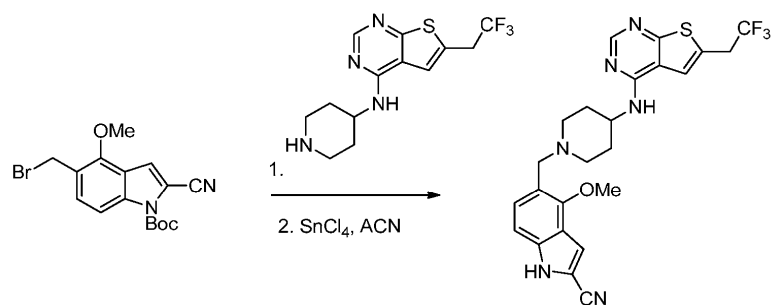
79mg의 4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 (0.39 mmol), 0.19mL의 인 옥시클로라이드 (2 mmol) 및 1.5mL의 클로로포름의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 그리고 나서, 냉각된 용액을 10mL의 물에 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 분리 후, 유기층을 나트륨 셀레이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 5:1을 이용한 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 51mg의 4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴을 얻었다.



7mL의 아세토니트릴 중의 390mg의 4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (2.1 mmol)의 용액에, 0.574mL의 디-tert-부틸 디카보네이트 (0.74 mmol) 및 25mg의 DMAP (0.21 mmol)를 부가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 얻어진 조 생성물을 용리액으로서 헥산-에틸 아세테이트 10:1을 이용한 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔)에 의해 정제하여 561mg의 tert-부틸 2-시아노-4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트를 얻었다.



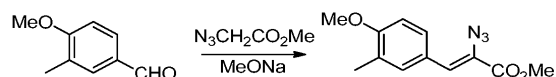
탄소 테트라클로라이드 (9 mL) 중의 561mg의 tert-부틸 2-시아노-4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.96 mmol)의 교반된 용액에 349 mg의 N-브로모석신이미드 (1.96 mmol) 및 64mg의 AIBN (0.39 mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 다음, 냉각 및 농축하고 헥산-에틸 아세테이트 10:1을 이용한 짧은 실리카겔 플러그를 통해 여과하여 852mg의 조 tert-부틸 5-(브로모메틸)-2-시아노-4-메톡시-5-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트를 생성하였고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.



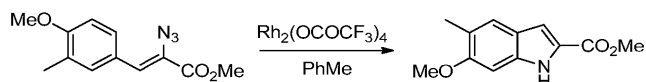
852mg의 조 tert-부틸 2-시아노-5-브로모메틸-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.96 mmol) 및 829mg의 N-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 (2.62 mmol)을 5mL의 DCM에 용해시켰다. 1.3mL의 DIPEA (7.5 mmol)를 상기 용액에 부가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고 생성물을 헥산-에틸 아세테이트-MeOH 2:1:0.1로 용출시켰다. 용매의 증발 후, boc-보호된 중간체를 14mL의 ACN에 용해시키고 1.7mL의 SnCl₄ (0.5 mmol)를 부가하였다. 상기 균질한 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 모든 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 암모니아로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모아진 유기 분획을 MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트-MeOH 1:1:0.2를 이용한 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 494mg의 4-메톡시-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (**화합물 180**)을 생산하였다. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 첨가하여 수득하였다. 모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하

고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, MeOD-d_4): δ 8.71 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.63 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.01 (q, 2H, $J=10.5\text{Hz}$), 3.64 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD-d_4): δ C 155.08, 149.56, 142.48, 133.14, 130.79, 130.44, 127.31, 123.36, 122.79, 118.72, 118.60, 114.63, 113.09, 110.78, 107.95, 108.25, 61.21, 56.92, 52.45, 35.11 (q, $J=33\text{Hz}$), 29.50. ESI MS $[\text{MH}^+]$: 501.1684.

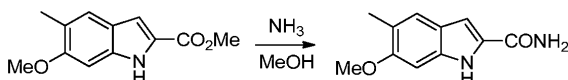
화합물 181 및 182



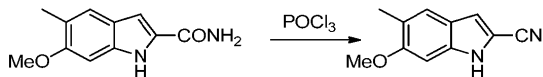
60 mL의 MeOH 중의 6.59g의 3-메틸아니스알데하이드 (44 mmol) 및 12.65 g의 메틸 아지도아세테이트 (110 mmol)의 혼합물에 20mL의 5.4M MeONa를 -10도에서 30 분간 부가한다. 부가 후, 상기 혼합물을 동일한 온도에서 추가의 시간 동안 교반한 다음 냉장실 (4도)로 옮겨 밤새 교반하였다. 아침에 반응 혼합물을 얼음 및 농축 암모늄 클로라이드 용액의 1L 혼합물에 붓고, 10분 동안 교반하고 여과하였다. 고형물을 다량의 얼음 냉수로 세정한 다음 주위 온도로 옮겼다. 1시간 동안 공기 건조 후 고형물을 50mL의 DCM에서 용해시키고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켰다. 용매의 증발은 9.8g의 메틸 2-아지도-3-(4-메톡시-3-메틸페닐)아크릴레이트를 생산하였고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.



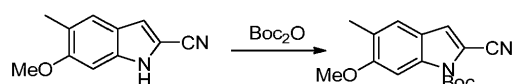
250mg의 2-아지도-3-(4-메톡시-3-메틸페닐)아크릴레이트 (1mmol)를 1mL의 톨루엔에 용해시켰다. 30mg의 로듐 (II) 트리플루오로아세테이트 이합체 (0.045 mmol)를 부가하고 상기 반응 혼합물을 50도에서 24시간 동안 가열하였다. 그리고 나서, 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 헥산-에틸 아세테이트 10:1로 용출시켜 증발 후 125mg의 메틸 6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트를 생산하였다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (br, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 2.28 (s, 1H).



200mg의 메틸 6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트 (1 mmol)를 메탄올 중의 2mL의 7M 암모니아를 갖는 밀봉된 튜브에서 80도에서 가열하였다. 1주 반응 후, 용매를 증발시켜 202 mg의 6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드를 생산하였고, 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

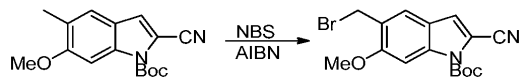


202mg의 6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 (1 mmol), 0.47mL의 인 옥시클로라이드 (5 mmol) 및 3mL의 클로로포름의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 그리고 나서, 냉각된 용액을 10mL의 물에 붓고 1시간 동안 교반하였다. 분리 후 유기층을 나트륨 설페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 5:1을 이용한 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 116mg의 6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (br, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

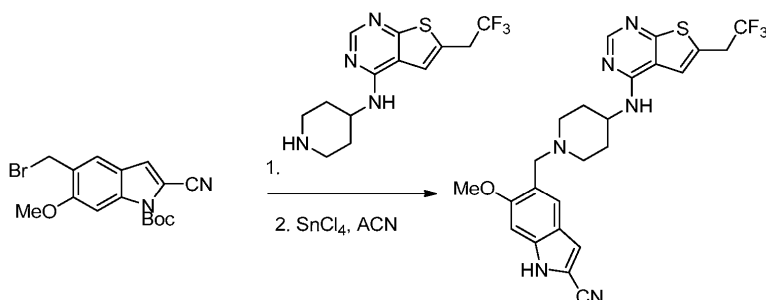


2mL의 아세토니트릴 중의 116mg의 6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (0.62 mmol)의 용액에, 0.171mL의 디

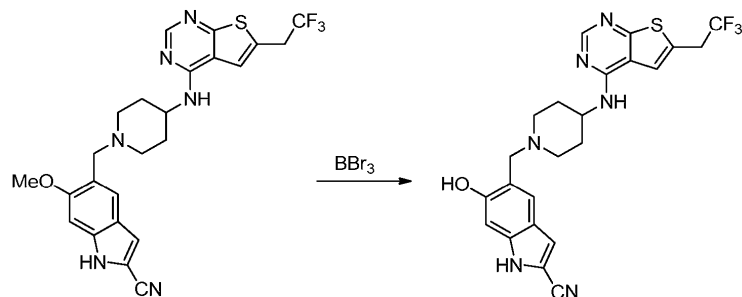
-tert-부틸 디카보네이트 (0.74 mmol) 및 20mg의 DMAP (0.24 mmol)를 부가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 얻어진 조 생성물을 용리액으로서 헥산-에틸 아세테이트 10:1을 이용한 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔)에 의해 정제하여 174mg의 tert-부틸 2-시아노-6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트를 얻었다.



탄소 테트라클로라이드 (2.5 mL) 중의 174mg의 tert-부틸 2-시아노-6-메톡시-5-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트 (0.61 mmol)의 교반된 용액에 108 mg의 N-브로모석신이미드 (0.61 mmol) 및 11mg의 AIBN (0.065 mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 환류한 다음, 냉각 및 농축하고 헥산-에틸 아세테이트 10:1을 이용한 짧은 실리카겔 플러그를 여과하여 223mg의 조 tert-부틸 5-(브로모메틸)-2-시아노-6-메톡시-1H-인돌-1-카복실레이트를 얻었고, 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

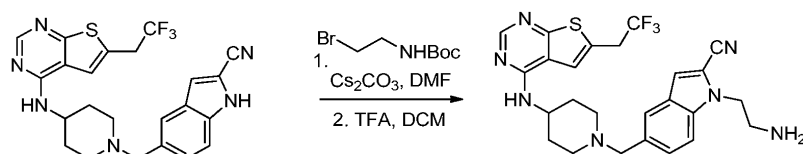


223mg의 tert-부틸 2-시아노-5-브로모메틸-1H-인돌-1-카복실레이트 (0.61 mmol) 및 193mg의 N-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 (0.61 mmol)을 2mL의 DCM에 용해시켰다. 0.22mL의 DIPEA (0.2 mmol)를 상기 용액에 부가하고 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고 생성물을 DCM-MeOH 30:1을 이용하여 용리하였다. 용매의 증발 후 boc-보호된 중간체를 0.5mL의 ACN에 용해시키고 0.06mL의 SnCl₄ (0.5 mmol)를 부가하였다. 균질한 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 모든 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 암모니아로 키텔하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모아진 유기 분획을 MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트-MeOH 1:1:0.1을 이용한 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 210mg의 6-메톡시-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보네이트 (**화합물 181**)를 생산하였다. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 첨가하여 수득하였다. 모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ¹H NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ 8.71 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (m, 5H), 3.69 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.18 (m, 2H). ¹³C NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ C 158.72, 149.70, 140.86, 133.08, 128.17, 127.75, 127.31, 12.3.36, 122.81, 121.69, 118.72, 115.07, 114.82, 114.60, 107.47, 94.60, 57.67, 56.62, 52.72, 35.22 (q, J=33Hz), 29.53. ESI MS [M⁺]: 501.1675.



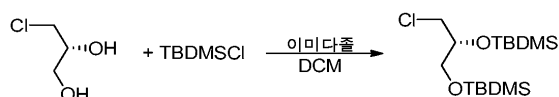
500mg의 6-메톡시-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (1 mmol)을 0도에서 DCM 중의 5mL의 1M BBr₃에 서서히 부가하고, 반응 혼합물을 실온으로 옮겼다. 4일 후, 나트륨 바이카보네이트의 존재하에 상기 반응물에 열을 부가하였다. 휘발성 유기물을 증발시키고 잔류물을 물과 에틸 아세테이트-메탄올 10:1 사이에서 분배하였다. 유기층을 실리카겔을 이용하여 증발시키고 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 헥산-에틸 아세테이트-메탄올 1:1:0.1을 이용하여 용리시키고, 분획의 증발은 300mg의 6-하이드록시-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (**화합물 182**)을 생산하였다. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 부가하여 수득하였다. 모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ¹H NMR (600 MHz, MeOD-d₄): 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.01 (q, 2H, J=10.3Hz), 3.66 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (m, 2H). ¹³C NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ C 157.64, 156.62, 153.92, 141.09, 130.54, 127.75, 127.48, 125.65, 121.96, 121.59, 118.27, 115.23, 114.85, 113.98, 107.11, 97.45, 57.78, 52.88, 47.29, 35.54 (q, J=33Hz), 29.95. ESI MS [MH⁺]: 487.1519.

화합물 186

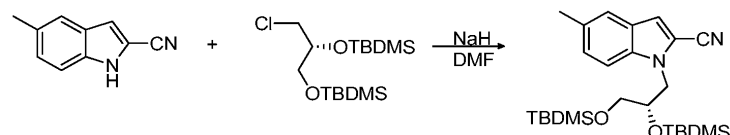


모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ¹H NMR (600 MHz, MeOD-d₄): 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.54 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.88 (q, 2H, J=10.6Hz), 3.60 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.05 (m, 2H). ESI MS [MH⁺]: 514.1998.

화합물 188

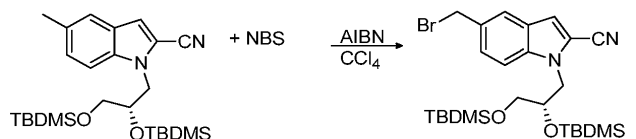


331 mg의 (R)-3-클로로프로판-1,2-디올 (3 mmol) 및 530 mg의 이미다졸 (7.8 mmol)을 5mL의 건조 디클로로메탄에 용해시켰다. 그리고 나서, 디클로로메탄 중의 7.2mL의 1M TBDMSCl을 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음 20mL의 물로 희석하였다. 분리 후, 유기층을 나트륨 설페이트로 건조시키고 농축하여 850mg의 (R)-5-(클로로메틸)-2,2,3,3,8,8,9,9-옥타메틸-4,7-디옥사-3,8-디실라데칸을 생산하였다. 상기 물질을 다음 단계에서와 같이 사용하였다.

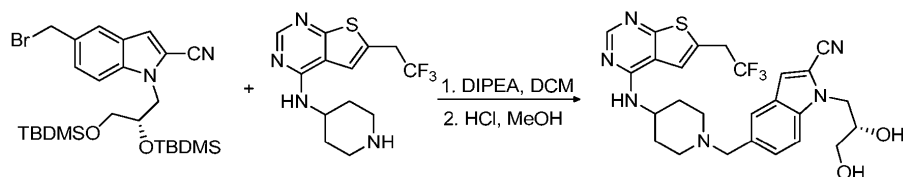


0.5 mL의 DMF 중의 39mg의 5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (0.25 mmol)의 용액에 15mg의 NaH (오일 중에 60%, 0.375 mmol)를 부가하고 혼합물을 30분간 교반하였다. 그리고 나서, 170mg의 (R)-5-(클로로메틸)-2,2,3,3,8,8,9,9-옥타메틸-4,7-디옥사-3,8-디실라데칸 (0.5 mmol)을 부가하고 24시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 반응 혼합물을 10mL의 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 모아진 유기 추출물을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 헥산-에틸 아세테이트 50:1로 용리하는 실리카겔 칼럼을 이용하여 정제하여 56 mg의 (S)-1-(2,3-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, CDC13): δ 8.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.35 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.18 (s, 1H), 4.04 (m, 1H),

3.82 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.08 (m, 18H), 0.26 (m, 12H).

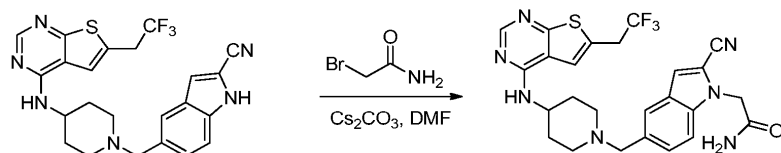


탄소 테트라클로라이드 (0.5 mL) 중의 55mg의 (S)-1-(2,3-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (0.12 mmol)의 교반된 용액에 21.3 mg의 *N*-브로모석신이미드 (0.12 mmol) 및 1.1mg의 AIBN (0.0065 mmol)을 추가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 다음, 냉각하고, 농축하고 헥산-에틸 아세테이트 10:1을 이용한 짧은 실리카겔 플러그를 통해 여과하여 58mg의 조 (S)-1-(2,3-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-(브로모메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴을 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.



58mg의 (S)-1-(2,3-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-(브로모메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (0.1 mmol) 및 31mg의 *N*-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-아민 (0.12 mmol)을 0.2mL의 DCM에 용해시켰다. 26mg의 DIPEA (0.2 mmol)를 상기 용액에 추가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고 생성물을 DCM-MeOH 30:1을 이용하여 용리시켰다. 용매의 증발 후, TBDMS-보호된 중간체를 0.2mL의 MeOH에 용해시키고 0.02mL의 12M HCl을 추가하였다. 상기 균질한 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음 모든 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 암모니아로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모아진 유기 분획을 MgSO_4 로 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 DCM-MeOH 20:1을 이용한 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 15.9mg의 5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (**화합물 188**)을 얻었다. 그의 모노하이드로클로라이드 염은 디에틸 에테르 중의 1 당량의 1N HCl 용액을 에탄올 중의 화합물의 용액에 추가하여 수득하였다. 모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다. ^1H NMR (600 MHz, MeOD-d_4): 8.63 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.37 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, $J=10.3\text{Hz}$), 3.65 (m, 2H), 3.60 (d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 3.29 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD-d_4): δ C 157.45, 150.99, 139.90, 132.27, 129.16, 127.89, 127.37, 127.00, 125.54, 123.11, 122.50, 118.58, 114.32, 114.25, 113.35, 113.31, 72.35, 64.85, 61.99, 52.44, 49.82, 48.12, 35.32 (q, $J=33\text{Hz}$), 29.64. ESI MS [MH^+]: 545.1941.

화합물 189

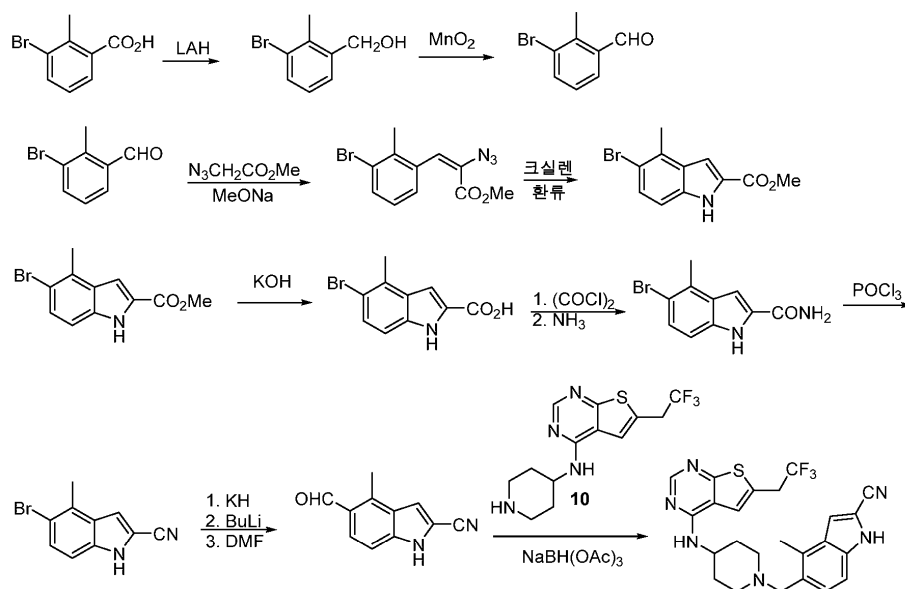


760 mg의 5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 하이드로클로라이드 (1.5 mmol) 및 207mg의 브로모아세트아미드 (1.5 mmol)를 3.6mL의 건조 DMF에 용해시켰다. 1.96g의 세슘 카보네이트 (6 mmol)를 추가하고 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 그리고 나서, 이를 50mL의 물로 켄칭하고 DCM-MeOH 10:1을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기 추출물을 실리카겔을 이용하여 증발시키고 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 DCM-MeOH 10:1 혼합물을 이용하여 용리시켰다. 생성물 함유 분획의 증발 후, 그것을 MeOH로부터 재결정화하여 319mg의 2-(2-시아노-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-1-일)아세트아미드를 생산하였고, 이를

5mL의 MeOH에 용해시키고, 물 중의 1 당량의 1M HCl을 첨가하여 하이드로클로라이드 염으로 전환하였다. 하이드로클로라이드 염은 MeOH로부터 더 재결정화될 수 있다. 모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, MeOD- d_4): 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.89 (q, 2H, $J=10.3\text{Hz}$), 3.62 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.93 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ C 171.07, 157.66, 153.62, 140.17, 130.77, 129.55, 127.95, 127.10, 125.64, 123.46, 121.90, 118.31, 114.76, 113.69, 113.52, 112.60, 61.96, 52.67, 49.60, 47.98, 47.40, 35.52 (q, $J=33\text{Hz}$), 29.96. ESI MS $[\text{MH}]^+$: 528.1783.

화합물 219

화합물 219 는 하기 경로에 따라 합성되었다:



단계 1: 30 g의 3-브로모-2-메틸벤조산 (139 mmol)을 180mL의 THF에 용해시키고, 0도로 냉각하고 9.5g의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (250 mmol)를 소량씩 추가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 개시 물질이 TLC에 의해 관찰되지 않았다. 반응 혼합물을 20mL의 에틸 아세테이트 및 20mL의 물로 조심스레 킨칭하였다. 실리카겔을 추가하고 혼합물을 증발 건조시키고, 작은 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 (1:1)를 이용하여 용리시켜 증발 후 24g의 순수한 알코올을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 7.50 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.29 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.04 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 4.68 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.90 (br s, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 140.60, 135.84, 132.03, 127.12, 126.70, 126.05.

단계 2: 24g의 (3-브로모-2-메틸페닐)메탄올 (119 mmol)을 240mL의 디클로로메탄에 용해시키고 103g의 망간 (IV) 옥사이드 (1.2 mol)를 추가하였다. 밤새 교반한 후 TLC는 개시 물질을 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 실리카겔로 증발시키고 작은 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 (10:1)를 이용하여 용리시켜 증발 후 18.6g의 순수한 알데하이드를 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 10.25 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.23 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 2.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 191.84, 137.72, 130.93, 130.20, 127.61, 127.37, 126.82, 18.13.

단계 3:

130 mL의 MeOH 중의 18.6g의 3-브로모-2-메틸벤즈알데하이드 (93 mmol) 및 26.8g의 메틸 아지도아세테이트 (233 mmol)의 혼합물에 43mL의 5.4M MeONa를 -10도에서 30분간 추가하였다. 부가 후, 상기 혼합물을 동일한 온도에서 추가의 시간 동안 교반한 다음 냉장실(4도)로 옮겨 밤새 교반하였다. 아침에 반응 혼합물을 얼음 및 농

축 암모늄 클로라이드 용액의 1L 혼합물에 붓고, 10분 동안 교반하고, 여과하였다. 고형물을 다량의 얼음 냉수로 세정한 다음 주위 온도로 옮겼다. 1시간 동안 공기 건조 후, 고형물을 100mL의 DCM에 용해시키고, 마그네슘 셀레이트로 건조시키고 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켰다. 용매의 증발은 21.1g의 메틸 (E)-2-아지도-3-(3-브로모-2-메틸페닐)아크릴레이트를 생산하였고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.10 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 3.93 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 163.61, 136.65, 133.94, 133.09, 129.25, 128.76, 126.78, 125.81, 123.64, 53.10, 20.04.

단계 4:

21.1g의 메틸 (E)-2-아지도-3-(3-브로모-2-메틸페닐)아크릴레이트 (71mmol)를 700mL의 자일렌에 용해시켰다. 상기 혼합물을 10분간 환류시켰다. 반응 혼합물을 RT로 냉각하고 -20 냉동고에서 밤새 보관하였다. 상기 침전된 생성물을 여과하고 깔대기 상에서 건조하여 10.0g의 메틸 5-브로모-4-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트를 생산하였다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8.98 (br s, 1H), 7.44 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 162.12, 135.38, 131.56, 129.52, 128.98, 127.36, 115.92, 110.82, 107.70, 52.15, 18.97.

단계 5-7: 10.0g의 메틸 5-브로모-4-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트 (38 mmol)를 130mL의 메탄올 중의 10.6 g KOH (190 mmol)의 용액에 1시간 동안 환류시켰다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 농축하고 물 중의 12M HCl을 이용하여 산성화시켰다. 침전된 생성물을 여과하였다. 건조 후, 5-브로모-4-메틸-1H-인돌-2-카복실산을 0.6mL의 DMF를 갖는 200mL의 디클로로메탄 중의 6.5 mL의 옥살릴 클로라이드 (76 mmol)의 용액에 부가하였다. 1시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 빙수 욕조에서 냉각하고 물 중의 40mL의 농축 암모니아를 적가하였다. 상기 불균일 혼합물을 3시간 더 교반하고 여과하여 아미드를 얻었다. 이전 단계로부터의 5-브로모-4-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드, 36mL의 인 옥시클로라이드 (380 mmol) 및 120mL의 클로로포름의 혼합물을 5시간 동안 환류시켰다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 얼음 및 농축 암모니아 (약 40mL)로 켄칭하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 다량의 물로 세정하고 100mL의 THF에 용해시켰다. 용액을 실리카겔을 이용하여 증발시키고, 매질 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 (2:1)를 이용하여 용리시켜 증발 후 7.4g의 순수한 니트릴을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$): 11.42 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 2.59 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$): 137.48, 131.99, 130.95, 129.33, 117.21, 114.93, 113.71, 112.95, 108.51, 19.59.

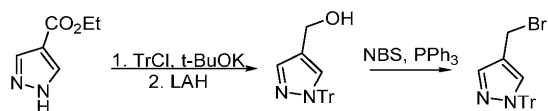
단계 8: 2.35g의 5-브로모-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (10 mmol)을 100mL의 THF에 용해시키고, 플라스크를 아르곤으로 씻어내고, 3.2g의 칼륨 하이드라이드를 부가하고 (오일 중의 30% 현탁액, 24 mmol), 5분간 교반한 후 반응 혼합물을 -90도 (내부 온도, 에탄올/ N_2 (liq.))로 냉각하고 11.8mL의 tert-부틸 리튬 (20 mmol)을 서서히 부가하여 -95 - -90 범위의 온도를 유지시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 3.8mL의 DMF (50 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 -70도로 가열하고 상기 온도에서 30분간 유지시켰다. 반응 혼합물을 2.9mL의 아세트산 (50 mmol)으로 켄칭하고 RT로 가열하였다. 100mL의 염수의 부가 후 유기 상을 분리하고, 실리카겔을 이용하여 증발시키고 매질 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 용리는 순수한 헥산으로 시작한 다음, 생성물을 헥산:THF (1:1)를 이용하여 세정하였다. 생성물 함유 분획의 증발 후, 1.11g의 순수한 알데하이드를 수득하였다. ^1H NMR (600 MHz, CD_3CN): 10.39 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 2.86 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3CN): 191.15, 138.90, 137.17, 127.26, 126.94, 126.55, 113.70, 113.11, 109.97, 107.19, 13.39.

단계 9: 800mg의 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (4.35 mmol), 1.83g의 N-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 (5.22 mmol) 및 1.2mL의 트리에틸아민 (8.7 mmol)을 43mL의 건조 디클로로메탄에서 혼합하였다. 여기에 1.84g의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (8.7 mmol)를 한번에 부가하였다. 밤새 교반 후, TLC는 개시 알데하이드의 부재를 나타내었고, 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 50mL의 1M NaOH로 세정하였다. 유기 상을 실리카겔을 이용하여 증발시키고 실리카겔 칼럼 상에

로딩하였다. 생성물을 DCM:MeOH:NH₃*H₂O 40:1:0.1부터 시작하여 15:1:0.1까지 용리시켰다. 용매의 증발은 2.08g의 오일성 생성물을 야기하였고, 이를 5mL의 디에틸 에테르에 용해시키고 방치하여 결정화하였다. 생성물을 여과하고, 추가의 10mL의 에테르로 세정하고 철저히 건조하여 1.95g의 흰 결정성 생성물 (**화합물 219**, >99% 순도 HPLC)을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 10.02 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.53 (d, 1H, J=7.7Hz), 4.22 (m, 1H), 3.64 (q, 2H, J=10.5Hz), 3.60 (s, 2H), 2.90 (d, 2H, J=11.7Hz), 2.56 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, J=10.8Hz), 2.07 (d, 2H, J=10.6Hz), 1.57 (m, 2H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 166.75, 156.20, 154.39, 136.31, 130.67, 129.22, 127.71, 127.42, 123.86, 118.98, 116.57, 114.55, 112.79, 108.89, 105.94, 100.00, 60.35, 52.42, 48.16, 35.51 (q, J=32Hz), 32.39, 15.12. HR MS (ESI): C₂₄H₂₃F₃N₆S + H⁺ 계산된 485.1730; 확인된 485.1732.

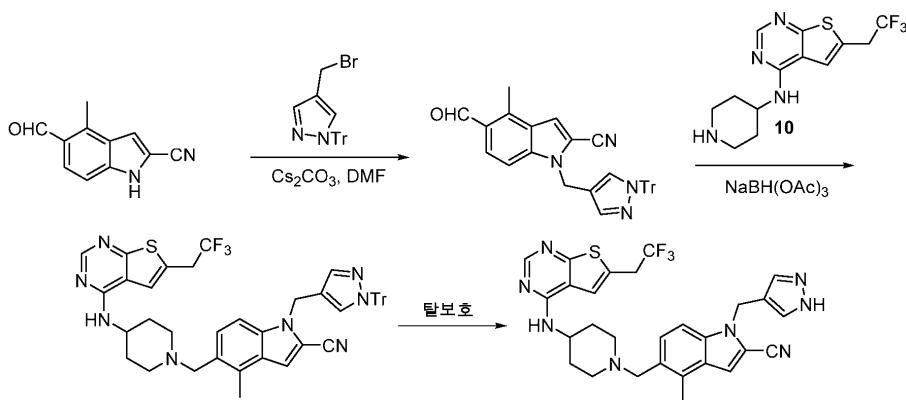
상기 화합물은 5mL의 MeOH에 용해시키고, 물 중의 4.4mL의 1M HCl (4.4 mmol)을 첨가하고 건조시킴으로써 하이드로클로라이드 염으로 전환되었다.

화합물 309



단계 1: 5g의 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트 (35.7 mmole)를 70mL의 DMF에 용해시키고, 4.8g의 칼륨 tert-부톡사이드 (42.8 mmol)를 추가하였다. 30분 동안 교반한 후, 13.9g의 트리틸 클로라이드 (50 mmol)를 소량씩 추가하였다. TLC는 1시간 교반 후 개시 물질을 나타내지 않았고 반응 혼합물을 300mL의 물로 희석하고 3x50mL의 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 증발시킨 다음, 300mL의 THF에 용해시켰다. 2.03 g의 리튬 알루미늄하이드라이드 (53.6 mmol)를 소량씩 추가하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 10mL의 에틸 아세테이트 이후 5mL의 물로 키텅하였다. 15g의 실리카겔을 추가하고, 혼합물을 증발시키고 작은 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 헥산-에틸 아세테이트 1:1 혼합물을 이용하여 용리시켰다. 생성물 함유 분획의 증발은 11.75g의 (1-트리틸-1H-피라졸-4-일)메탄올을 야기하였다.

단계 2: 90mL의 DCM 중의 11.75g의 (1-트리틸-1H-피라졸-4-일)메탄올 (34.5 mmol), 9.04g 트리페닐포스핀 (34.5 mmol)의 용액에 0도에서 6.14g의 N-브로모석신이미드 (34.5 mmol)를 추가하였다. 그리고 나서, 혼합물을 30분 동안 교반하고 분별 깔때기에 옮기고, 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액 및 염수로 세정하고, 나트륨 설페이트로 건조시켰다. 증발 후 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 10:1을 이용한 조정된(conditioned) 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 칼럼 조정 (50g의 실리카겔): 에틸 아세테이트 중의 500mL의 0.05%의 암모니아 (물 중에서 농축) 및 500mL의 순수한 에틸 아세테이트 및 500mL의 헥산으로 세정됨. 생성물 함유 분획의 증발 후 11.09g의 4-(브로모메틸)-1-트리틸-1H-피라졸을 수득하고, 이를 차후의 단계에서 즉시 사용하였다(방치시 분해됨).



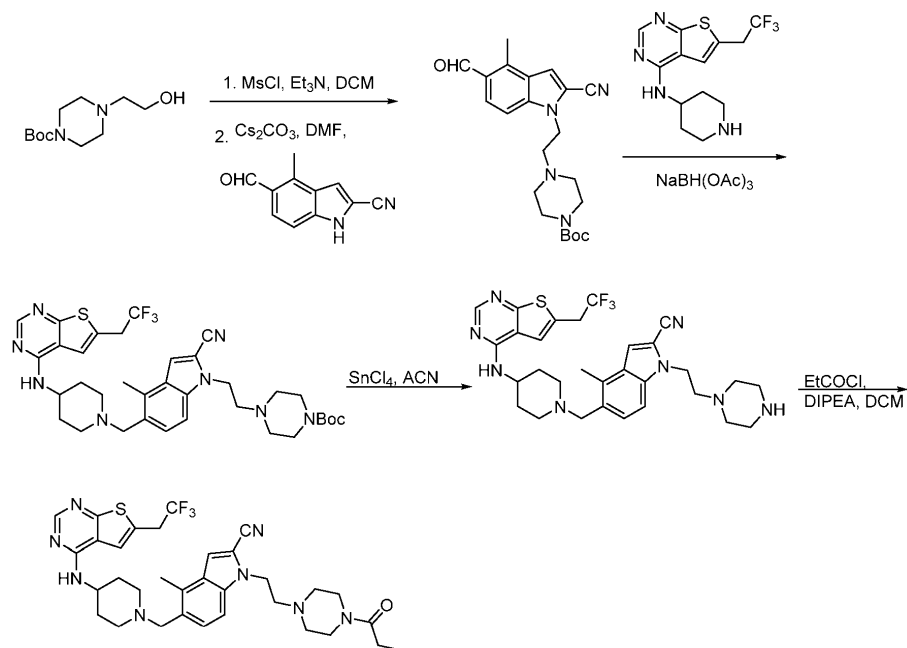
단계 3: 11.09 g의 4-(브로모메틸)-1-트리틸-1H-피라졸 (27.5 mmol), 2.53g 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보닐트릴 (13.8 mmol) 및 13.6g의 세슘 카보네이트 (41.4 mmol)를 28mL의 DMF에서 30분 동안 교반하였다. 그리고 나서, 반응을 300mL의 물 및 200mL의 디에틸 에테르로 희석하였다. 4시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하고,

추가 100mL의 물 및 100mL의 디에틸 에테르로 세정하고, 건조하여 16.4g의 5-포르밀-4-메틸-1-((1-트리틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 10.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (m, 9H), 7.00 (m, 6H), 5.47 (s, 2H), 2.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): 191.13, 162.28, 142.67, 142.55, 138.52, 132.10, 129.66, 129.54, 127.85, 127.76, 127.14, 126.63, 115.56, 114.89, 109.77, 109.41, 78.46, 78.06, 14.12.

단계 4: 5.5g의 5-포르밀-4-메틸-1-((1-트리틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (10.8 mmol), 5.8g의 N-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 (16.2 mmol) 및 3mL의 트리에틸아민 (21.6 mmol)을 110mL의 건조 디클로로메탄에서 혼합하였다. 여기에 4.64의 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (21.6 mmol)를 한번에 추가하였다. 밤새 교반 후, TLC는 반응 혼합물에서 개시 알데하이드의 부재를 나타내었고 이를 분별 깔때기에 옮기고 100mL의 1M NaOH로 세정하였다. 유기 상을 실리카 겔로 증발시키고 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 DCM:MeOH:NH₃*H₂O 40:1:0.1부터 시작하여 20:1:0.1까지 용출시켰다. 용매의 증발은 6.17g의 오일성 4-메틸-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1-트리틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴을 생성하였다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8.47 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.27 (m, 9H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.08 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.53 (d, 1H, J=7.7Hz), 4.23 (m, 1H), 3.62 (q, 2H, J=10.5Hz), 3.60 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (t, 2H, J=10.6Hz), 2.09 (d, 2H, J=10.3Hz), 1.57 (d, 2H, J=9.9Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃): 166.83, 156.03, 154.37, 142.89, 138.75, 136.42, 131.63, 131.24, 130.13, 130.08, 129.08, 127.81, 127.74, 127.43, 125.58, 118.35, 116.38, 115.40, 113.83, 112.35, 108.82, 107.36, 78.85, 60.21, 56.24, 52.32, 48.06, 39.90, 35.54 (q, J=32Hz), 32.44, 15.03. HR MS (ESI): C₄₇H₄₁F₃N₈S + H⁺ 계산된 807.3200; 확인된 807.3197.

단계 5: 6.17g의 오일성 4-메틸-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1-트리틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴을 90mL의 에틸 아세테이트 메탄올 1:1 혼합물에 용해시켰다. 디옥산 중의 6mL의 4M HCl을 추가하였다. 30분 동안 교반 후, 상기 반응 혼합물을 농축하고 DCM:MeOH 10:1 및 포화된 나트륨 카보네이트 용액에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 실리카겔로 증발시키고 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. DCM:MeOH:NH₃*H₂O 50:1:0.1부터 7:1:0.1까지의 구배 용출 및 생성물 함유 분획의 증발은 방치시 결정화된 4.05g의 오일을 야기하였다. 이를 30mL의 메탄올 및 7mL의 1M HCl에 용해시켰다. 증발 및 건조는 3.7g의 1-((1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메틸-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴의 하이드로클로라이드 (**화합물 30**)를 생성하였다. 두 회전 이성질체들은 근사비 10:1로 NMR에서 관측된다. NMR은 주요 회전 이성질체에 대해 보고된다. ^1H NMR (600 MHz, CD₃OD): 8.36 (s, 1H), 7.63 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.86 (q, 2H, J=10.5Hz), 3.63 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.03 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD₃OD): 165.72, 157.61, 154.23, 138.70, 135.18, 130.91, 130.30, 128.73, 127.51, 125.68, 121.99, 121.12, 118.22, 114.39, 114.04, 111.04, 110.61, 58.83, 52.87, 47.25, 40.50, 35.61 (q, J=32Hz), 29.90, 27.34, 15.89. HR MS (ESI): C₄₇H₄₁F₃N₈S + H⁺ 계산된 807.3200; 확인된 807.3197.

화합물 401



단계 1: 1g의 tert-부틸 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트 (4.3 mmol) 및 0.89mL의 트리에틸 아민 (6.5 mmol)을 14mL의 DCM에 용해시켰다. 0.4mL의 MsCl (5.2 mmol)을 서서히 부가하고, 반응을 2시간 동안 교반 하였다. 그 후, 이를 염수로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트로 건조하고 증발시켰다. 상기 중간체를 4mL의 DMF에 용해시키고 368mg의 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴 (2 mmol) 및 2g의 세슘 카보네이트 (6 mmol)를 부가하였다. 18시간 동안 교반 후, TLC는 알데하이드의 소비를 나타내었다. 상기 반응 혼합물을 50mL의 물로 희석하고 2x50mL의 DCM으로 추출하였다. 유기물을 실리카겔로 증발시키고 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 헥산-에틸 아세테이트 1:1로 용출시켜 240mg의 tert-부틸 4-(2-(2-시아노-5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-1-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. HR MS (ESI): $C_{22}H_{28}N_4O_3 + H^+$ 계산된 397.2234; 확인된 397.2239.

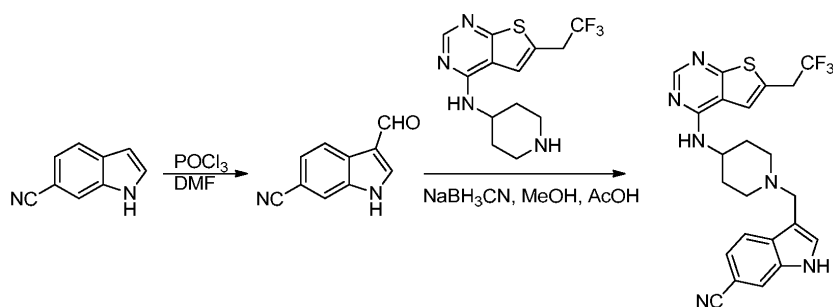
단계 2: 120mg의 tert-부틸 4-(2-(2-시아노-5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-1-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트 (0.3 mmol), 126mg의 N-(피페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 (0.36 mmol) 및 0.06mL의 트리에틸아민 (0.45 mmol)을 3mL의 건조 디클로로메탄에서 혼합하였다. 여기에 97mg의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.45 mmol)를 한번에 부가하였다. 밤새 교반 후, TLC는 반응 혼합물에서 개시 알데하이드의 부재를 나타내었고, 이를 분별 깔대기로 이동시키고 20mL의 1M NaOH로 세정하였다. 유기 상을 실리카겔로 증발시키고 실리카겔 칼럼 상에 로딩하였다. 생성물을 DCM:MeOH:NH₃·H₂O 40:1:0.1부터 시작하여 20:1:0.1까지 용출시켰다. 용매의 증발은 180mg의 tert-부틸 4-(2-(2-시아노-4-메틸-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-1-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트를 생성하였다. HR MS (ESI): $C_{35}H_{43}F_3N_8O_2S + H^+$ 계산된 697.3255; 확인된 697.3259.

단계 3: 180mg의 tert-부틸 4-(2-(2-시아노-4-메틸-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-1-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트 (0.26 mmol)를 2.6mL의 ACN에 용해시키고 0.3mL의 SnCl₄ (2.6 mmol)를 부가하였다. 상기 균일한 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 모든 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 암모니아로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모아진 유기 분획을 MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 분취 TLC를 이용하여 정제하여 88mg의 4-메틸-1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8.46 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.17 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.10 (s, 1H), 5.20 (d, 1H, J=7.7Hz), 4.32 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.63 (q, 2H, J=10.5Hz), 3.60 (s, 2H), 2.91, (m, 6H), 2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.26 (t, 2H,

$J=10.6\text{Hz}$), 2.09 (d, 2H, $J=10.3\text{Hz}$), 1.58 (d, 2H, $J=9.9\text{Hz}$). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 166.79, 156.09, 154.36, 136.37, 131.18, 128.97, 128.65, 127.33, 125.61, 118.62, 116.43, 114.03, 111.64, 109.76, 107.23, 60.14, 57.80, 57.80, 53.86, 52.36, 51.34, 48.05, 45.48, 43.34, 35.53 (q, $J=32\text{Hz}$), 32.39, 15.06. HR MS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_8\text{S} + \text{H}^+$ 계산된 597.2730; 확인된 597.2727.

단계 4: 0.3mL의 DCM 중의 20mg의 4-메틸-1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (0.029 mmol) 및 0.012mL의 DIPEA (0.069 mmol)의 혼합물에 0.0028mL의 프로피오닐 클로라이드 (0.032 mmol)를 추가하였다. 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 pTLC 상에 직접 로딩하고 DCM-MeOH 15:1에서 현상하였다. 실리카겔 세척 및 증발은 19mg의 4-메틸-1-(2-(4-프로피오닐피페라진-1-일)에틸)-5-((4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-2-카보니트릴 (**화합물 401**)을 야기하였다. 그것은 0.5mL의 메탄올에서 용해시키고, 물 중에 0.03mL의 1M HCl을 추가하고 증발시킴으로써 하이드로클로라이드에서 전환되었다. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 8.35 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (q, 2H, $J=10.5\text{Hz}$), 3.61 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.70 (br, 2H), 2.39 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.35 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, $J=7.36\text{Hz}$). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): 174.85, 166.81, 157.98, 154.75, 138.82, 135.20, 130.79, 128.81, 127.53, 125.70, 121.77, 121.20, 118.19, 114.42, 112.33, 110.48, 58.85, 54.29, 53.99, 52.94, 47.12, 42.06, 35.63 (q, $J=32\text{Hz}$), 29.98, 27.34, 27.14, 24.24, 15.81, 9.83. HR MS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_8\text{OS} + \text{H}^+$ 계산된 653.2992; 확인된 653.2988.

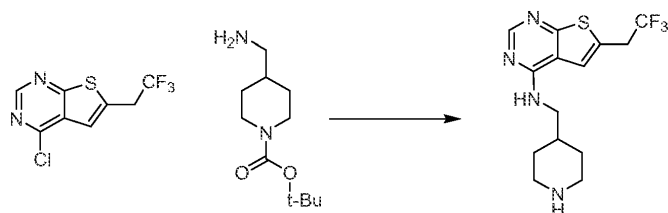
화합물 206



모노하이드로클로라이드 염은 근사비 10:1로 회전 이성질체들의 혼합물로서 존재하고, 주요 회전 이성질체에 대한 NMR이 기재되어 있다: ^1H NMR (600 MHz, MeOD-d_4): 8.56 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.89 (m, 2H), 7.70, (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.60 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.93 (q, 2H, $J=10.6\text{Hz}$), 3.67 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD-d_4): δ C 157.52, 151.57, 136.80, 134.03, 131.92, 127.24, 125.41, 124.16, 124.12, 122.23, 121.02, 120.49, 118.48, 118.12, 105.91, 104.66, 52.19, 52.06, 47.81, 35.43 (q, $J=33\text{Hz}$), 29.73. ESI MS [MH^+]: 471.1576.

실시예 6

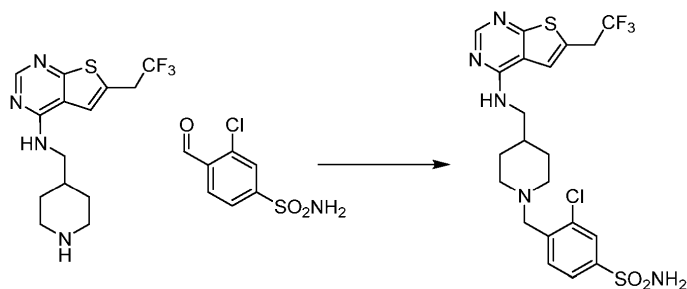
서브스캐폴드 5로부터 화합물을 합성하기 위한 대표적인 절차



tert-부틸 4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)메틸) 피페리딘-1-카복실레이트. DMF (1 mL) 중의 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘 (50 mg, 0.20 mmol)의 용액에

N,N-디이소프로필에틸아민 (52 L, 0.30 mmol) 및 *tert*-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (51 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 EtOAc (10 mL)로 희석하고 10% NaHCO₃ (2×5 mL)로 세정하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 증발시켜 맑은 오일로서 생성물 (103 mg, 80% 수율)을 얻었고 이를 추가 정제없이 사용하였다. LC-MS: 2.49 min, 431.2 *m/z* [M+H]⁺, 375.1 *m/z* [M-*t*-Bu+H]⁺

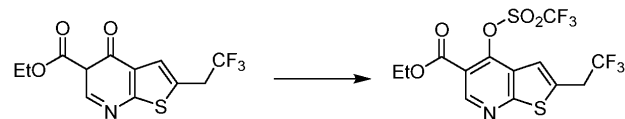
6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-((피페리딘-4-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-아민. *tert*-부틸 4-((6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일아미노)메틸) 피페리딘-1-카복실레이트 (103 mg, 0.24 mmol)를 TFA (1 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 유지시켰다. 그리고 나서, 상기 용액을 CHCl₃ (10 mL)로 희석하고, 10% NaHCO₃ (2×5 mL)로 세정하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 증발시켜 맑은 오일로서 생성물 (56 mg, 85% 수율)을 얻었다. LC-MS: 1.48 min, 331.2 *m/z* [M+H]⁺.



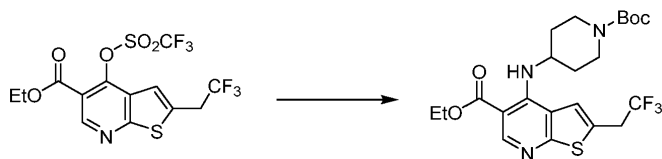
6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-((피페리딘-4-일)메틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-아민 (20 mg, 0.061 mmol)을 함유하는 바이알에 1,2-디클로로에탄 (300 uL), 3-클로로-4-포르밀벤젠-1-설폰아미드 (17 mg, 0.077 mmol), 및 나트륨 트리(아세톡시)보로하이드라이드 (20 mg, 0.094 mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 희석하고, 0.1 *N* NaOH (2×1 mL)로 세정하였다. 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 수득한 잔류물을 역상 분취 HPLC (0.1 % TFA 버퍼를 갖는 95:5 - 5:95 MeCN/H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 진공에서 증발시켜 백색 고형물로서 생성물 (2.7 mg, 8.4% 수율), **화합물 253**을 수득하였다. LC-MS: 1.20 min, 534.1 *m/z* [M+H]⁺

실시예 7

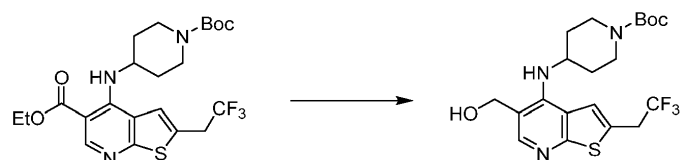
서브스캐폴드 3 및 4로부터 화합물을 합성하기 위한 대표적인 절차



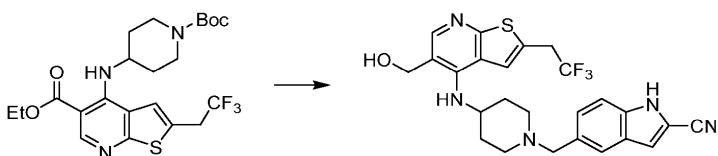
5-(에톡시카보닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*b*]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트. 에틸 2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디하이드로-4-옥스티에노[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (91 mg, 0.30 mmol) (문헌 절차 *J. Het. Chem.* 1991, 28(8), 1953-5에 기재된 유사한 절차를 이용하여 합성됨)를 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시켰다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (157 uL, 0.90 mmol)을 부가하였다. 고체 *N*-페닐-비스(트리플루오로메탄설폰아미드) (214 mg, 0.60 mmol)를 부가하고, 상기 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상기 용액을 물 (5 mL)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하여 오렌지 잔류물을 얻었다. 실리카겔 크로마토그래피 (98:2 헥산/EtOAc)에 의한 잔류물의 정제는 황색 고체로서 생성물을 야기하였다 (108 mg, 82% 수율). LC-MS 3.22 min 438.2 *m/z* [M+H]⁺



에틸 4-(1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-일아미노)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸) 티에노[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트. THF (2.5 mL) 중의 5-(에톡시카보닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*b*]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (108 mg, 0.25 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (69 μ L, 0.40 mmol) 및 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (55 mg, 0.27 mmol)를 부가하였다. 용액을 60°C로 2시간 동안 가열하였다. 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 용해시킨 후 0.1 *N* NaHSO₄ (2×5 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (1×5 mL)로 세정하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 증발시켜서 흰색 포말로서 생성물을 얻고(122 mg), 이를 추가 정제없이 사용하였다. LC-MS: 2.73 min, 488.2 *m/z* [M+H]⁺, 432.1 *m/z* [M-*t*-Bu+H]⁺



tert-부틸 4-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(하이드록시메틸)티에노[2,3-*b*]피리딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트. 에틸 4-(1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-일아미노)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸) 티에노[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (122 mg, 0.25 mmol)를 THF (2.0 mL)에 용해시켰다. 리튬 보로하이드라이드 (0.5 mL, THF 중의 2.0 M 용액, 1.0 mmol)를 부가하였다. 상기 용액을 가열하여 1시간 동안 질소 하에 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 물 (1 mL)을 상기 혼합물에 조심스레 부가하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 메탄올 (10 mL)을 부가하고 상기 용액을 회전식 증발기에서 농축 건조하였다. 메탄올의 부가 및 증발을 3회 더 반복하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/EtOAc의 10:1부터 1:1 구배)에 의한 얻어진 잔류물의 정제는 황색 고체 (45 mg, 40% 수율)로서 생성물을 야기하였다. LC-MS: 2.35 min, 446.3 *m/z* [M+H]⁺, 390.3 *m/z* [M-*t*-Bu+H]⁺



에틸 4-(1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-일아미노)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (45 mg, 0.1 mmol)를 CH₂Cl₂ (3 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 상기 용액에 부가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해시키고, K₂CO₃ (2×1 mL)의 10% 용액으로 세정하고, 무수 K₂CO₃으로 건조시켰다. 유기 상을 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. 이 잔류물을 1,2-디클로로에탄 (1 mL)에 용해시켰다. 5-포르밀-1*H*-인돌-2-카보니트릴 (23 mg, 0.14 mmol) 및 나트륨 트리(아세톡시)보로하이드라이드 (32 mg, 0.15 mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc (10 mL)로 희석하고 0.1 *N* NaOH (1×5 mL)로 세정하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 역상 분취 HPLC (0.1 % HCl 버퍼를 갖는 95:5 - 5:95 MeCN/H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 백색 고형물로서 생성물 (1.4 mg, 2.5% 수율), **화합물 278**을 얻었다. LC-MS: 1.45 min, 500.2 *m/z* [M+H]⁺.

실시예 8

형광 분극 (FP) 분석

형광 분극 분석. 본 발명의 구현예의 개발 중에 수행된 실험 동안 메닌에 대한 MLL 결합의 억제제를 모니터링하는

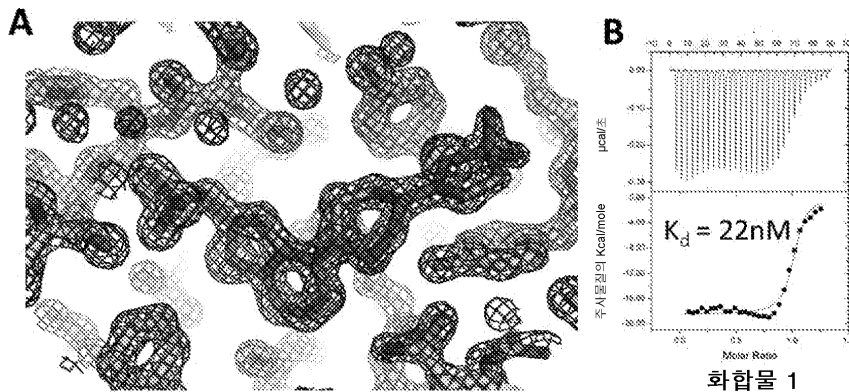
데 효과적인 분석을 개발하였다. 고 친화성 메닌 결합 모티프를 함유하는 MLL로부터 유래된 플루오레신-표지된 12-아미노산 펩타이드를 생산하였다 (Yokoyama et al., Cell., 2005.123(2): p. 207-18., 그 전체가 참고로 본원에 편입됨). 상기 펩타이드 (1.7 kDa)가 훨씬 더 큰 메닌 (~ 67 kDa)에의 결합시, 형광단 (N-말단에서 플루오레신으로 표지된 펩타이드)의 회전 상관관계 시간은 유의미하게 바뀌고, 이는 측정된 형광 분극 및 형광 비등방성 (500 nm에서 여기, 525 nm에서 방출)의 실질적인 증가를 야기한다. 메닌의 연속 희석 및 50 nM 플루오레신-표지된 MLL 펩타이드를 이용하여 메닌 및 MLL 펩타이드의 결합에 대한 K_d 를 결정하기 위해 상기 형광 분극 (FP) 분석을 이용하였다. 적정 곡선은 메닌-MLL 상호작용에 대한 나노몰 친화성 (K_d =56 nM)을 입증한다.

메닌-MLL 상호작용을 억제하는데 있어서 화합물의 유효성 (IC_{50} 값)을 FP 경쟁 실험에서 결정하였다. 상기 상호작용을 억제하는 화합물은 화합물 스크리닝 및 IC_{50} 결정을 위한 판독(read-out)으로서 사용되고 있는 형광 비등방성을 감소시킨다. FP 분석의 검증을 위해, 표지되지 않은 MLL 펩타이드 (플루오레신이 부착되지 않음)를 이용한 대조군 경쟁 실험을 수행하였다. 표지되지 않은 MLL 펩타이드에 의한 메닌으로부터의 플루오레신-표지된 MLL 펩타이드의 경쟁적 대체를 모니터링하였다. 이 분석을 이용시, 메닌을 갖는 MLL 펩타이드에 대한 IC_{50} 은 IC_{50} : = 0.23 μ M이었다. 본 발명의 일부 구현예에서, 동일한 경쟁 FP 분석이 메닌을 표적화하고 메닌-MLL 상호작용을 억제하는 화합물을 스크리닝하는데 사용된다.

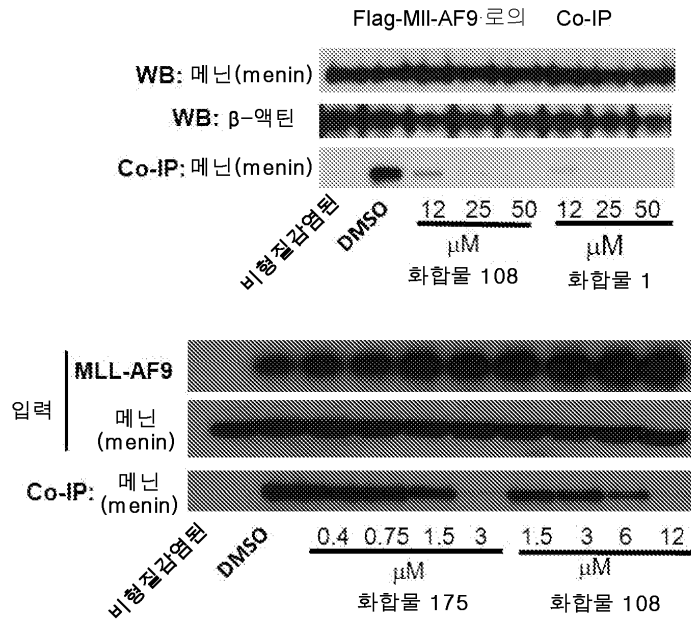
메닌-MLL 억제제의 생물학적 활성이 도 1-21에서 입증된다. 표 1-8에 나타난 IC_{50} 값은 상기 형광 분극 (FP) 분석을 이용하여 측정되었다.

도면

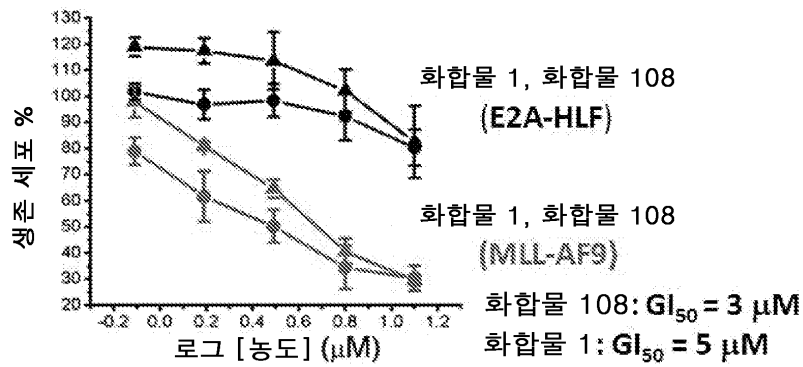
도면1



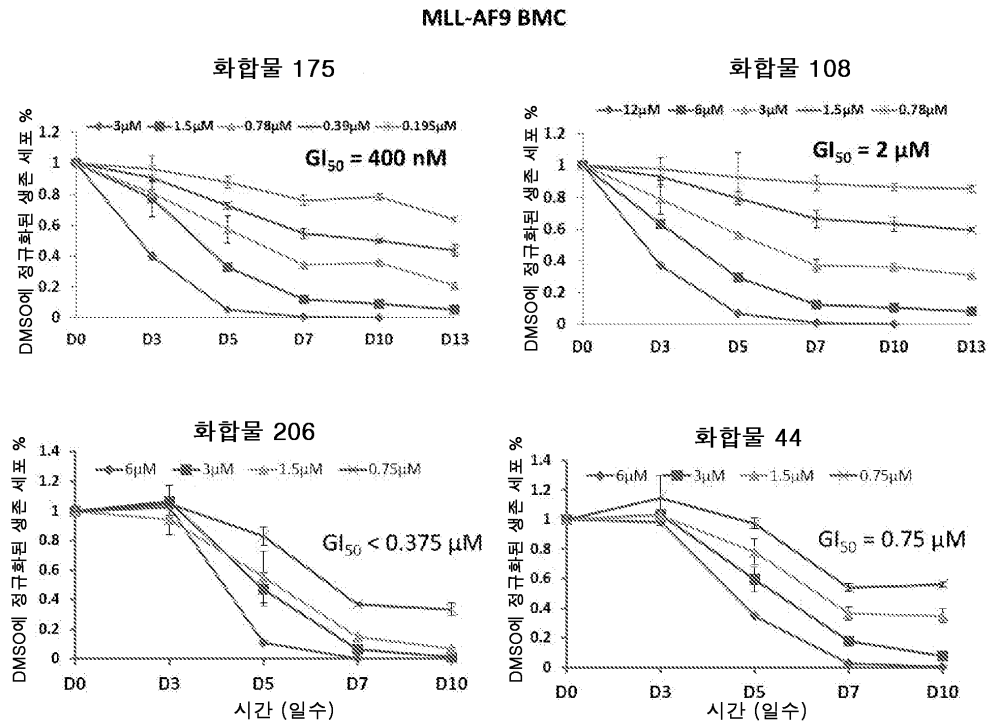
도면2



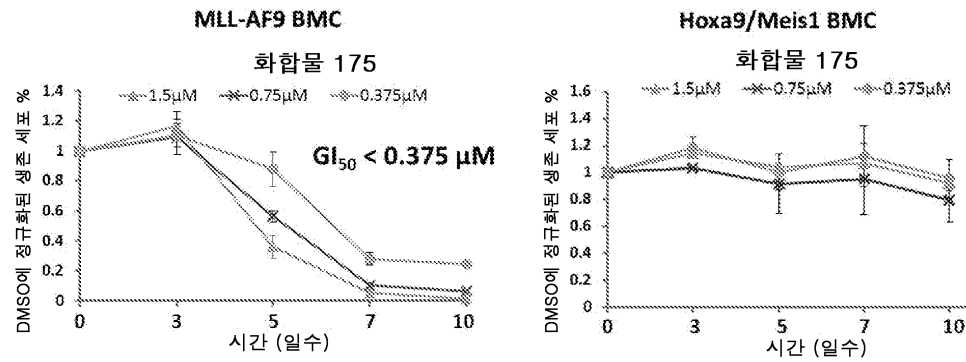
도면3



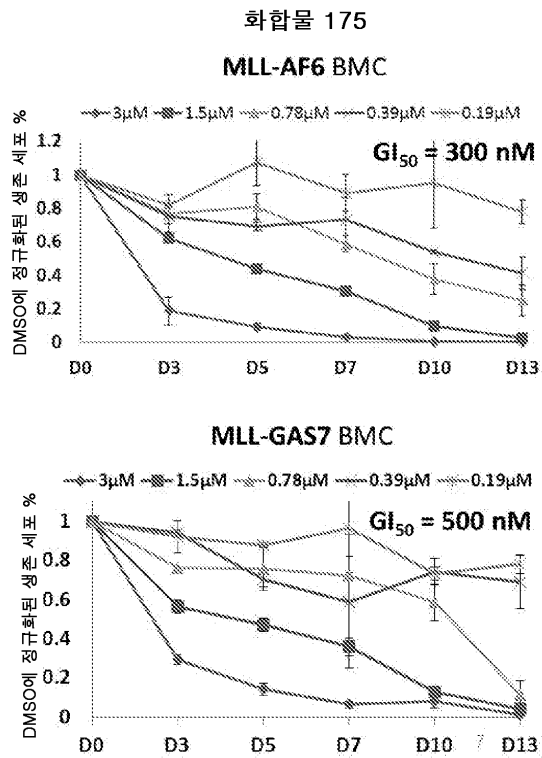
도면4



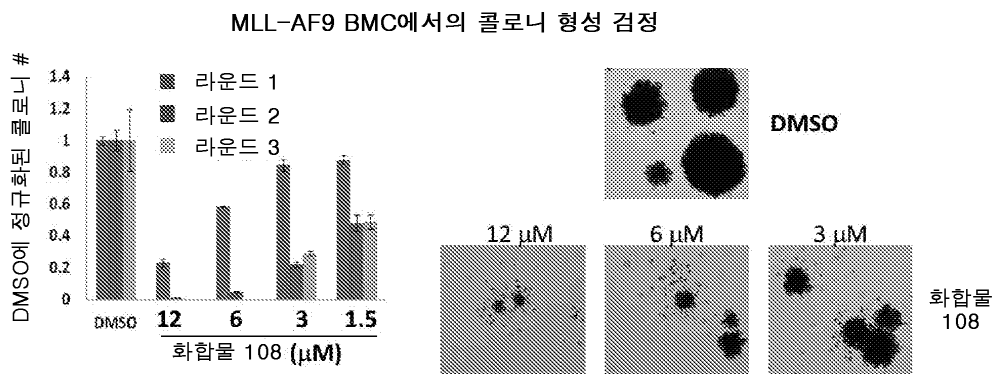
도면5



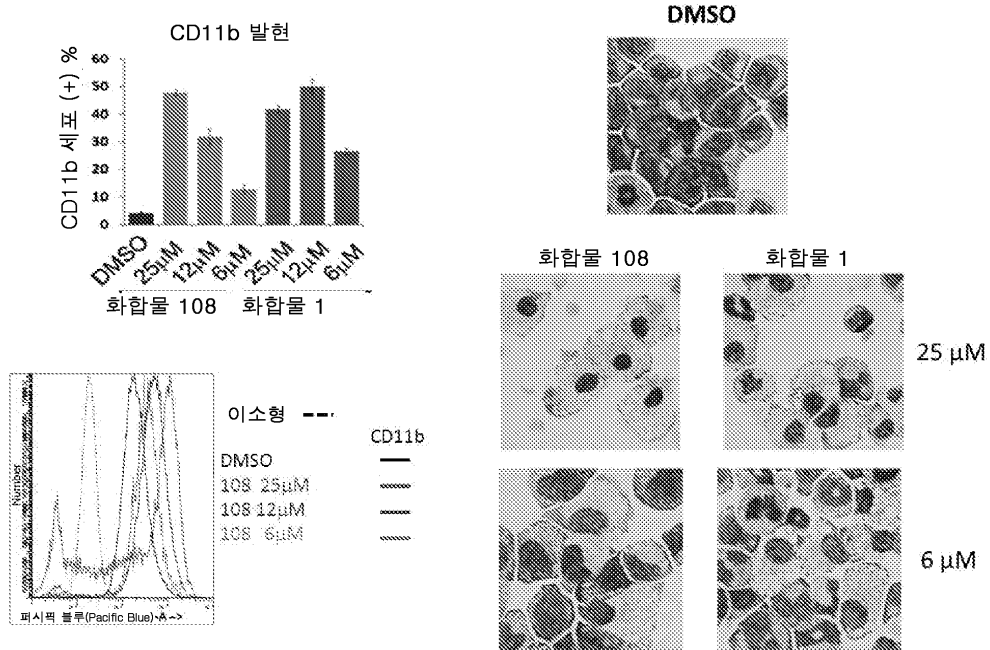
도면6



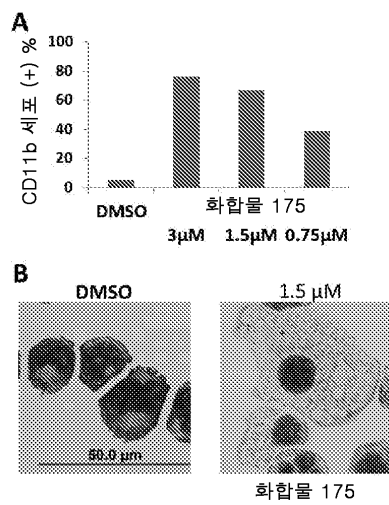
도면7



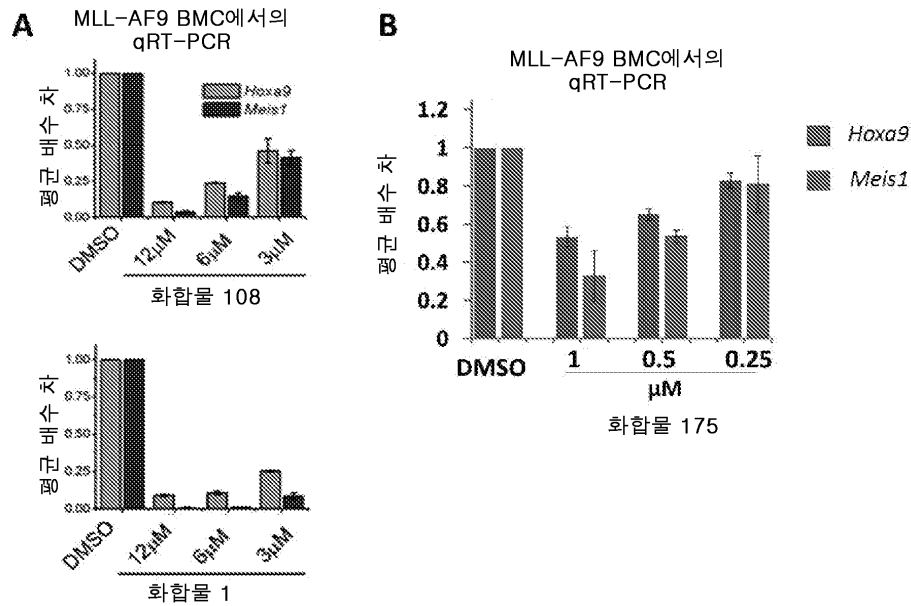
도면8



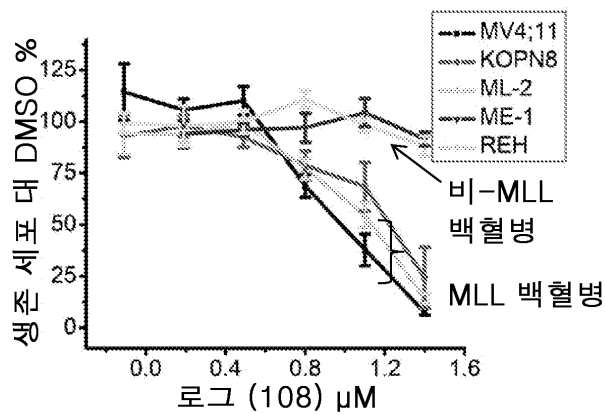
도면9



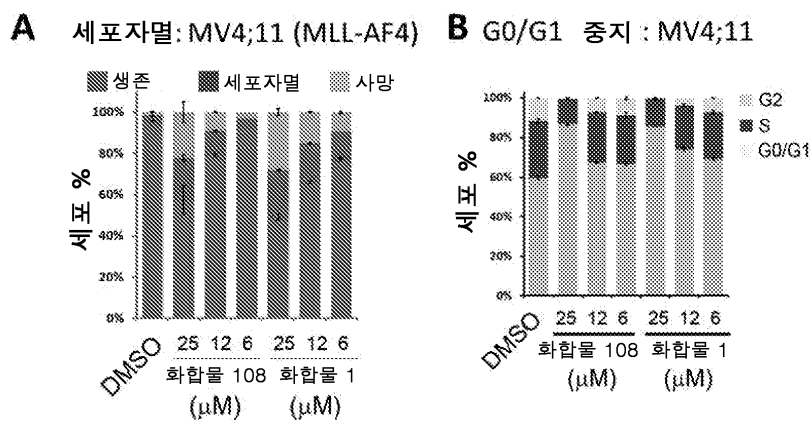
도면10



도면11

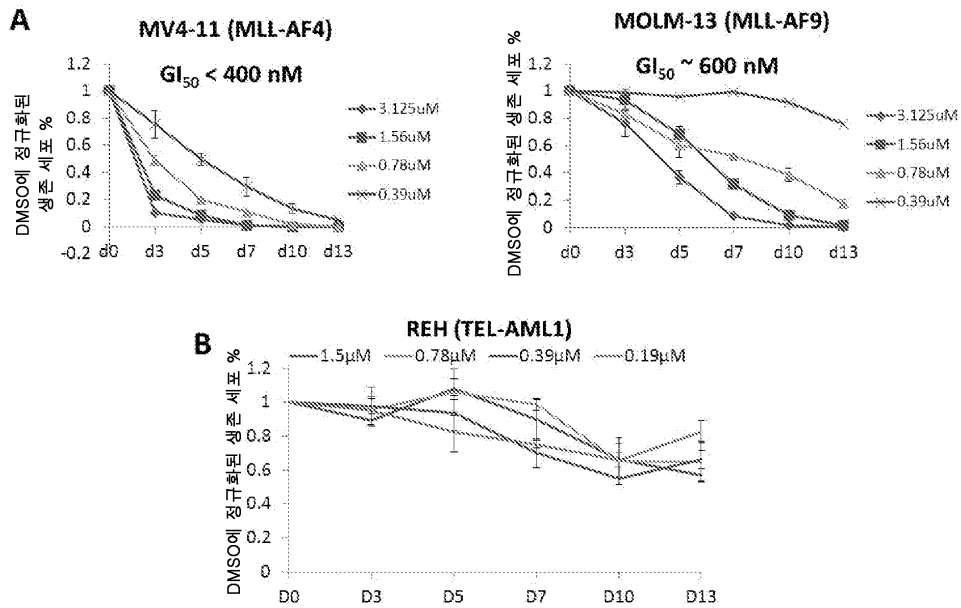


도면12

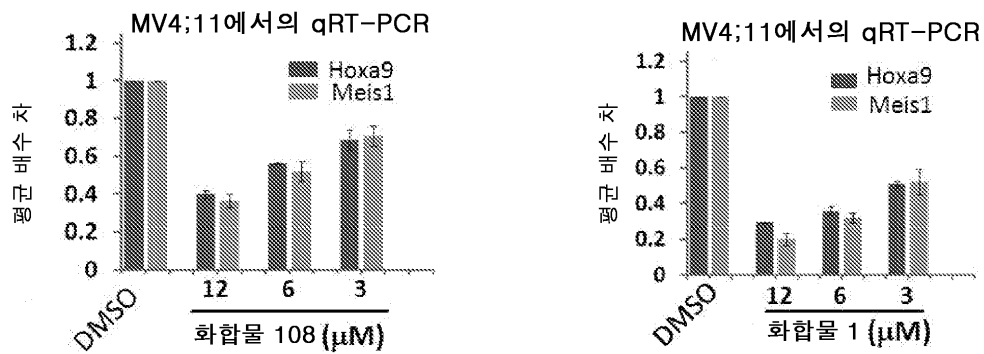


도면13

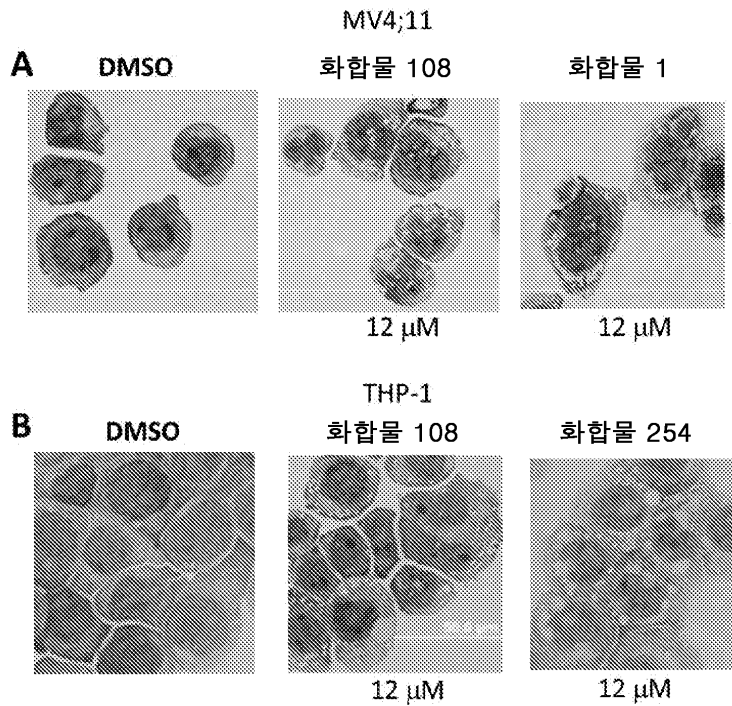
화합물 175



도면14

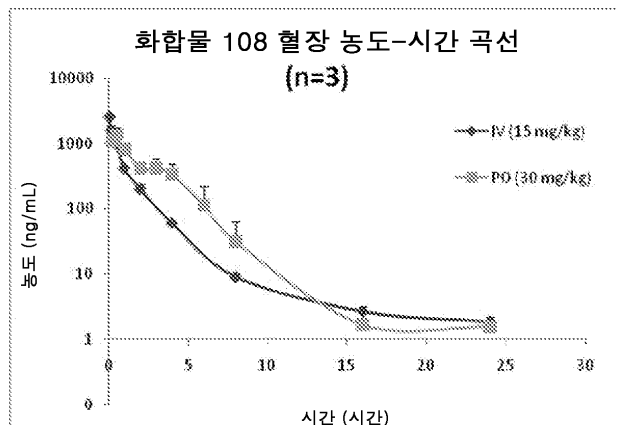


도면15



도면16

마우스에서의 약동학적 (PK) 연구:



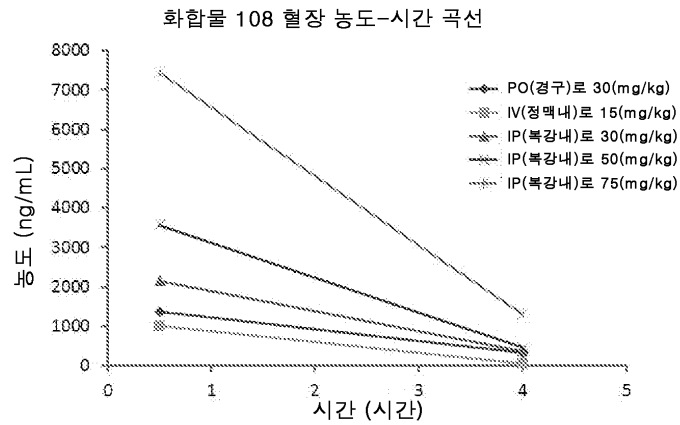
혈장 IV(정맥내) 15mg/kg: $T_{1/2}$ = 4.2시간

혈장 PO(경구) 30mg/kg: $T_{1/2}$ = 3.2시간

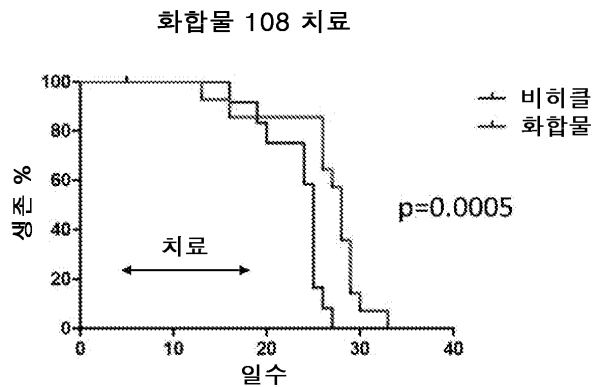
경구 생체이용률 = 79.4%

도면17

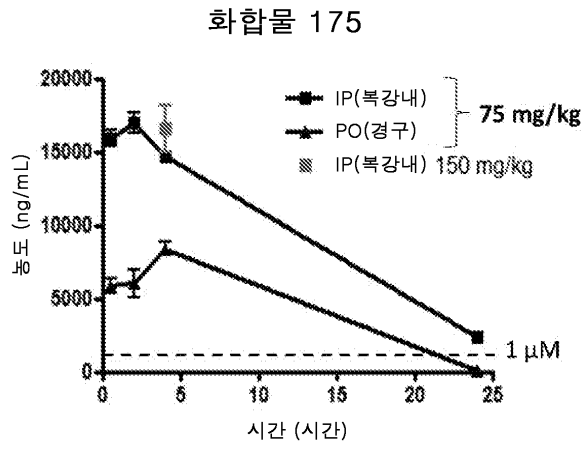
마우스에서의 혈장 농도 (ng/mL): 화합물 108의 IP(복강내) 투여					
표본화 시점 (시간)	단일 투여		다중 투여-5일간 1일 1회		단일 투여
	30 (mg/kg) PO(경구)	15 (mg/kg) IV(정맥내)	IP(복강내)로 30(mg/kg)	IP(복강내)로 50(mg/kg)	IP(복강내)로 75(mg/kg)
0.5	1376	1016	2150	3560	7440
4	335	60.6	372	469	1310



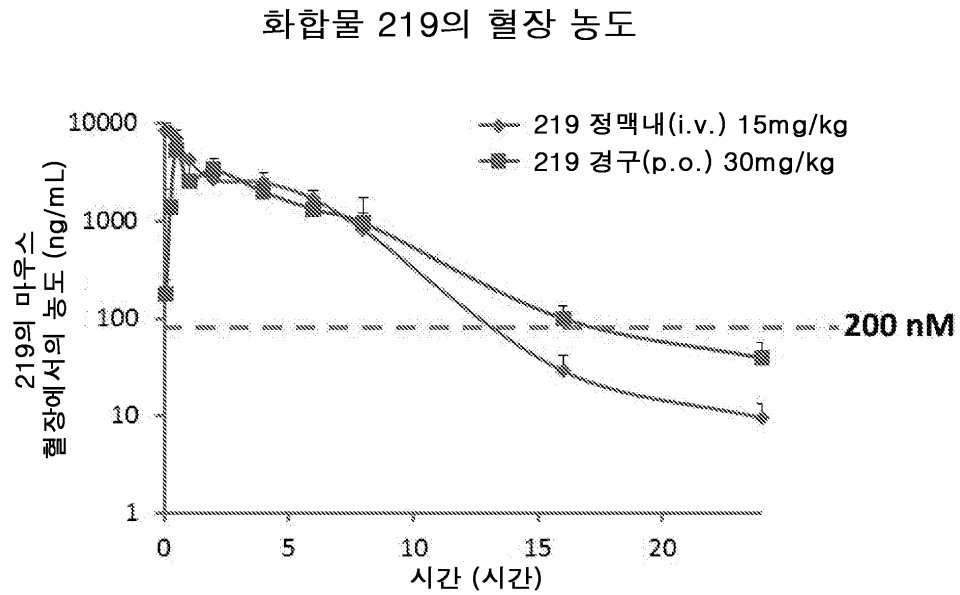
도면18



도면19



도면20



도면21

화합물 219로의 치료

