(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월10일
(11) 등록번호 10-2740623
(24) 등록일자 2024년12월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2023-7042987(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년06월23일
심사청구일자 2023년12월12일
(85) 번역문제출일자 2023년12월12일
(65) 공개번호 10-2024-0000617
(43) 공개일자 2024년01월02일
(62) 원출원 특허 10-2018-7001327
원출원일자(국제) 2016년06월23일
심사청구일자 2021년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2016/050734
(87) 국제공개번호 WO 2016/205942
국제공개일자 2016년12월29일
(30) 우선권주장
62/184,348 2015년06월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 16, pp. 2247-2251(2006)

(73) 특허권자
유니버시티 헬스 네트워크
캐나다 온타리오 엠5쥐 2씨4 토론토 엘리자베스 스트리트 190 알. 프레이저 엘리엇 빌딩-룸 1 에스-417
(72) 발명자
샘슨, 피터 브렌트
캐나다 온타리오 엘6엠 4에이5 오크빌 리지뱅크 드라이브 1320
파텔, 나렌드라 쿠마르 비.
캐나다 온타리오 엘6알 2알4 브램턴 비치서프 로드 21
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
인비전 특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항 심사관 : 김범수

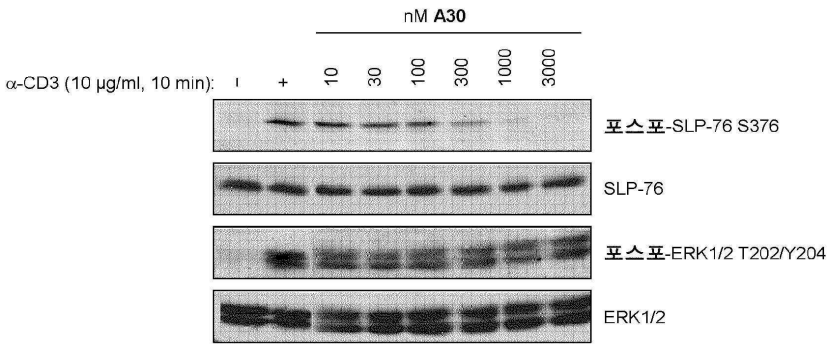
(54) 발명의 명칭 **HPK1 억제제 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

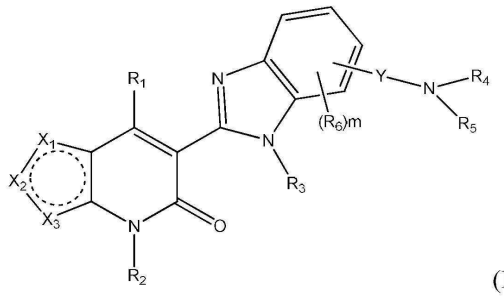
하기 화학식 (I)의 티에노피리디논 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 기재되어 있다. 이러한 화합물에서, X_1, X_2, 및 X_3 중 하나가 S이고, 다른 2개는 각각 독립적으로 CR이고, R 및 모든 다른 변수는 본원에 정의된 바와 같다. 본 화합물은 HPK1 키나아제 활성을 억제하고, 생체내 항종양 활성을 가지는 것을 나타낸다. 본 화

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



합물은, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 또한 다른 면역조절 접근법, 예컨대 관문 억제 또는 트립토판 산화의 억제제와 효과적으로 조합될 수 있다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

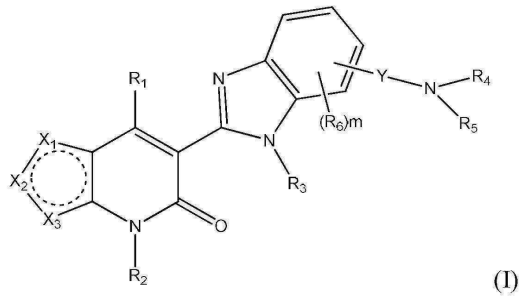
(72) 발명자
폴스, 하인즈 더블유.
캐나다 온타리오 엘6엘 5에이4 오크빌 포쓰 라인 460
리, 시즈-완
캐나다 토론토 온타리오 엠5엔 1케이2 로즈론 에비뉴 509
엔쥐, 그레이스
캐나다 온타리오 엘6씨 0케이8 마크햄 스태글린 코트 23
라우퍼, 라도슬라프
캐나다 온타리오 엘6엠 4씨8 오크빌 메도우글렌 드라이브 2145
리우, 용
캐나다 온타리오 엘6에이치 3케이5 오크빌 하크로프트 코트 1066
랑, 윤휘
캐나다 온타리오 엘6씨 1지5 마컴 레드버드 스트리트 50

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



(I)

식 중, X_1, X_2, 및 X_3 중 하나가 S이고, 다른 2개는 각각 독립적으로 CR이고, R은 H, -F, -Cl, -Br, -OH, -(C_1-C_4)알킬, -(C_1-C_4)할로알킬, -(C_1-C_4)알콕시 또는 -(C_1-C_4)알킬렌-OH이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 -C(=O)-이고;

R_1은 $-NR^aR^b$ 또는 $-OR^{a1}$이고;

각 경우의 R^a는 독립적으로 -H 또는 -(C_1-C_6)알킬이고, 여기서 상기 -(C_1-C_6)알킬은 -F, -Cl, -Br, -CN, $-NH_2$, -OH, 옥소, -(C_1-C_4)알킬, -(C_1-C_4)할로알킬, -(C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)할로알콕시, -(C_1-C_4)알킬렌-OH, 또는 -(C_1-C_4)알킬렌-NH_2로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각 경우의 R^b는 독립적으로 -H 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

각 경우의 R^{a1}은 독립적으로 -H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R_2 및 R_3 각각은 독립적으로 -H 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

상기 R_4 및 R_5는 이들이 부착되는 질소와 함께 4-7원 단환형 헤테로사이클릴 또는 6-12원 가교된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 상기 4-7원 단환형 헤테로사이클릴 또는 6-12원 가교된 헤테로사이클릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, $-NH_2$, -OH, 옥소, -(C_1-C_4)알킬, -(C_1-C_4)할로알킬, -(C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)할로알콕시, -(C_1-C_4)알킬렌-OH, 또는 -(C_1-C_4)알킬렌-NH_2로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각 경우의 R_6는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -CN, $-NH_2$, -OH, -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)할로알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_6)사이클로알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)할로알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, 또는 -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2이고; 그리고

m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R_4 및 R_5는 이들이 부착되는 질소와 함께 -N-알킬-피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하고, 상기 피페라지닐 또는 모폴리닐은 -F, -Cl, -Br,-OH, -(C_1-C_4)알킬, -(C_1-C_4)할로알킬 및 -(C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 각 경우의 R^a는 독립적으로 -H인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 R은 H, -(C_1-C_4)알킬 또는 -(C_1-C_4)알콕시인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 R이 H인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 R_4 및 R_5는 이들이 부착되는 질소와 함께 -N-메틸-피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하고, 이 둘은 1 또는 2개의 메틸로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하여, 암의 치료에 사용되는, 약제학적 조성물.

청구항 8

암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 약제학적 조성물에 있어서,

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효량 포함하며,

여기서 상기 약제학적 조성물은 유효한 제2항암 치료제와 병용 사용되며;여기서, 상기 제2항암 치료제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C 및 MEDI4736 중에서 선택되는 항-PD1 항체인 약제학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2015년 6월 25일에 출원된 미국 가출원 제62/184,348의 이익을 주장한다. 상술한 출원의 전체 교시는 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 조혈 전구 키나아제 1 (HPK1)는 조혈 세포-제한 Ste20 세린/트레오닌 키나아제이다. HPK1 키나아제 활성은 리간드 결합시 조혈 세포에서 발견되는 다양한 상이한 세포 표면 수용체에 의해 생성된 활성화 신호에 의해 유도될 수 있다. T 세포 수용체 (TCR), B 세포 항원 수용체 (BCR) (Liou et al., 2000, *Immunity* 12:399), 전환 성장 인자 β 수용체 (TGF-βR) (Wang et al., 1997. *J. Biol. Chem.* 272:22771; Zhou et al., 1999, *J. Biol. Chem.* 274:13133), 에리트로포이에틴 수용체 (EPOR) (Nagata et al., 1999, *Blood* 93:3347), 및 Fas (Chen et al., 1999, *Oncogene* 18:7370)의 항체-매개 가교결합의 리간드 결합은 HPK1 키나아제 활성을 유도할 수 있다. 각각의 수용체는 HPK1을 활성화시키기 위해 독특하지만 때때로 중첩되는 신호 기작을 이용한다. HPK1은 AP-1, NFKB, Erk2, 및 Fos 경로를 통해 T 및 B 세포 작용의 하향 조절자로서 역할을 하고; 예를 들면 HPK1은 T-세포

수용체 어댑터 단백질 SLP-76의 인산화 및 활성화를 통한 T-세포에서의 신호 전달의 음성 조절자로서 나타내었고 (Di Bartolo et al., 2007, *J. Exp. Med.* 204:681), 이는 AP-1 및 Erk2 경로의 후속 하향조절을 야기한다. B-세포에서, HPK1은 SLP-76 파라로그 BLINK의 인산화를 통한 B-세포 수용체 (BCR) 신호전달을 하향조절한다 (Wang et al., 2012, *J. Biol. Chem.* 287:11037).

[0004] 따라서, HPK1은 현재 치료적 중재를 위한 가능한 표적으로서 보여진다. 예를 들면, HPK1은 암 면역치료를 위한 신규한 표적일 수 있는 것으로 보고된다 (Sawasdikosol et al., *Immunol Res.* 2012 Dec;54(1-3):262-5). 구체적으로는, HPK1 대립 유전자의 표적화된 분해는 T 세포가 TCR 결합에 반응하여 증가된 Th1 사이토카인 생성하게 한다. HPK1 (-/-) T 세포는 단상형-일치된 야생형 대응물보다 더 급속하게 증식되고, 프로스타글란딘 E2 (PGE(2))-매개 억제에 대해 저항성이다. 가장 현저하게는, HPK1 (-/-) T 세포의 양자 전이를 받은 마우스는 폐 종양 성장에 저항성이게 된다. 또한 수상 세포 (DC)로부터의 HPK1의 손실은 우수한 항원 제시 능력을 부여하고, 이는 HPK1 (-/-) DC가 암 백신으로서 사용되는 경우 보다 강력한 항-종양 면역 반응을 유도하게 한다.

[0005] HPK1의 소분자 억제제가 유전자의 표적화된 분해를 가진 마우스의 표현형을 차지하는지를 평가하는 경우, 단백질의 비촉매적 역할을 고려하는 것이 중요하다. 특히 전장의 HPK1이 활성된 B 세포 (NF-κB) 경로의 핵인자 카파-경쇄 인핸서의 TCR-매개 활성화를 촉질할 수 있는 한편, 촉매적 불활성화 분리 생성물 HPK1-C는 TCR 재자극시 NF-κB 활성화를 억제할 수 있고, 이는 활성화-유도 세포사 (AICD)를 유도한다 (Brenner et al., *EMBO J.* 2005, 24:4279). HPK1의 촉매적 및 비-촉매적 역할을 함께 고려하여, 소분자 억제제로 HPK1 키나아제 활성을 차단하는 것은 B-및 T-세포의 활성화를 촉진할 수 있는 것이 가능하고, 이는 우수한 항-종양 면역력을 야기하고, 한편 AICD를 촉진하고, 주변 면역 관용을 유지하도록 보조한다. HPK1 억제제의 정확한 효과는 암, 예컨대 동계의 종양 이종이식의 마우스 모델에서의 시험에 의해 나타날 것이다. HPK1가 임의의 주요 기관에서 조혈 시스템 외부로 발현되지 않는 것을 고려하면, HPK1 키나아제 활성의 억제제는 임의의 심각한 부작용을 야기하는 것이 덜 할 것이다.

[0006] 상기를 고려하면, HPK1을 억제할 수 있는 신규한 화합물에 대한 당해 기술분야의 필요성이 존재한다.

발명의 내용

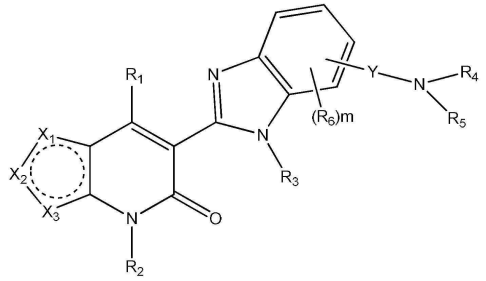
해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 HPK1 억제제 및 이의 사용 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 출원인은 현재 특정 티에노피리디논 화합물이 HPK1 억제제인 것을 발견하였다 (실시예 B 참조). 이는 또한 FLT3 및 LCK에 대한 억제 활성을 가진다 (실시예 C 참조). 추가로, HPK1 억제제 단독으로서 항-PD-1 항체와 조합되는 특정 티에노피리디논 화합물은 특정 암세포 유형을 가진 전-임상 모델에서 효과적인 것으로 나타났다 (실시예 E 참조). 본원에 개시된 특정 병용 요법은 상당한 항암 효과를 갖는 놀라운 생물학적 활성을 입증한다. 구체적으로, HPK1 억제제 및 항-PD-1 항체의 조합을 사용하는 경우 PD-1/PD-L1 봉쇄에 따른 유의미한 반응은 현재 CT26.WT 결장 암종에서 실증되었다. 이러한 발견에 기초하여, 티에노피리디논 화합물, 이의 약제학적 조성물 및 이를 사용하는 방법은 본원에 개시되어 있다.

[0009] 본 발명의 한 구현예는 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



(I);

[0010]

[0011] 각각의 변수에 대한 값은 하기에 제공된다.

[0012] 본 발명의 또 다른 구현예는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및 상기 기재된 구조 화학식 (I)로 표

시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 구현예는 대상체에게 유효량의 구조 화학식 (I)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 HPK1에 의해 조절될 수 있는 질환을 갖는 대상체의 치료 방법이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 구현예는 대상체에게 유효량의 구조 화학식 (I)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 HPK1 활성의 억제를 필요로 하는 대상체에서의 HPK1 활성을 억제하는 방법이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 구현예는 요법에서 사용하기 위한 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 일부 구현예에서, 요법은 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 것이다. 대안적으로, 요법은 HPK1 활성의 억제를 필요로 하는 대상체에서의 HPK1 활성의 억제를 위한 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 구현예는 암을 가진 대상체의 치료를 위한 약제의 제조시의 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 구현예는 HPK1 활성의 억제를 필요로 하는 대상체에서의 HPK1 활성을 억제하기 위한 약제의 제조를 위한 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도이다.

[0018] 본 발명은 또한 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 이는 상기 대상체에게 유효량의 HPK1 억제제 (예를 들면, 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 유효량의 (effective) 제2 항-암 치료제 (예를 들면, 화학치료제, 표적화된 치료제, 방사선 또는 수술)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시예에서, 제2 항-암 치료제는 PD-1 억제제이다.

[0019] 본 발명은 또한 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 이는 상기 대상체에게 유효량의 HPK1 억제제 (구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 유효량의 면역조절 제제 예컨대 관문 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체, 항-CTLA4 항체 또는 항-PD-L1 항체) 또는 트립토판 산화의 억제제 (예를 들면 IDO1, IDO2 또는 TDO2 억제제)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시예에서, 면역조절 제제는 항-PD-1 항체이다.

[0020] 일 구현예에서, 본 발명은 추가로 PD-1 억제제 예컨대 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C 또는 MEDI4736와 조합되는 암을 가진 대상체의 치료용 약제의 제조를 위한 HPK1 억제제 (구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)의 용도를 제공한다. 바람직하게는, PD-1 억제제는 니볼루맙이다. 대안적으로, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙이다. 일 구현예에서, PD-1 억제제는 항-PD1 항체이다.

[0021] 하나의 대안에서, HPK1 억제제는 바람직하게는 PD-1 억제제와 조합되는 유효량의 하나 이상의 다른 항-암 요법과 함께 투여된다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 따르면 HPK1 억제제 및 이의 사용 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

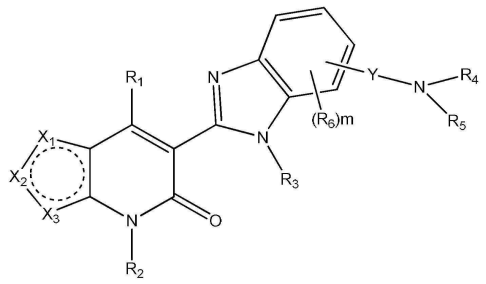
[0023] 도 1은 α-CD3 자극받은 주르카트 E6.1 세포에서의 SLP-76 세린 376 인산화에 대한 화합물 실시예 A30의 억제 효과를 나타낸다.

도 2는 화합물 A1 단독으로 또는 항--PD1 항체와 조합되는 투여 이후의 종양 성장 억제 백분율을 예시하는 그래프이다.

도 3은 EAE 질환 진행 모델에서의 화합물 실시예 A30의 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 제1 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)으로 표시되는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0025]  (I);

[0026] 식 중, X_1, X_2, 및 X_3 중 하나는 S이고, 다른 2개 각각은 독립적으로 CR이고, R은 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, $-NH_2$, -OH, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n(C_3-C_{10})$사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-3-7원 단환형 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$페닐, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-5-7원 단환형 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-가교된 (C_6-C_{12})사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-6-12원 가교된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-7-12원 이환형 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-7-12원 이환형 헤테로아릴이고;

[0027] Y는 결합, $-CH_2-$, -C(=O)-이고;

[0028] R_1은 $-NR^aR^b$ 또는 $-OR^{a1}$이고;

[0029] 각 경우에 대해 R^a은 독립적으로 -H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n(C_3-C_{10})$사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-3-10원 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$아릴, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-가교된 (C_6-C_{12})사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-6-12원 가교된 헤테로사이클릴이고;

[0030] 각 경우에 대해 R^b은 독립적으로 -H 또는 $-(C_1-C_6)$알킬이고; 또는

[0031] R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 질소와 함께 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$헤테로사이클릴을 형성하고;

[0032] 각 경우에 대해 R^{a1}은 독립적으로 -H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 또는 임의로 치환된 3-10원 헤테로아릴이고; 또는

[0033] R_2 및 R_3 각각은 독립적으로 -H 또는 $-(C_1-C_6)$알킬이고;

[0034] R_4 및 R_5 각각은 독립적으로 -H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 가교된 (C_6-C_{12})사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 6-12원 가교된 헤테로사이클릴이고; 또는

[0035] R_4 및 R_5는 이들이 부착되는 질소와 함께 임의로 치환된 4-10원 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6-12원 가교된 헤테로사이클릴을 형성하고;

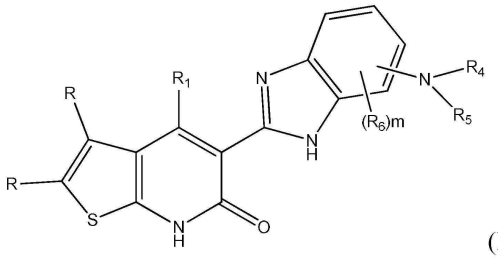
[0036] 각 경우에 대해 R_6는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -CN, $-NH_2$, -OH, $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-(C_2-C_6)$알케닐, $-(C_2-C_6)$알키닐, (C_3-C_6)사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$알콕시, $-(C_1-C_6)$할로알콕시, $-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, 또는 $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NH_2$이고;

[0037] m은 0, 1, 2, 또는 3이고; 및

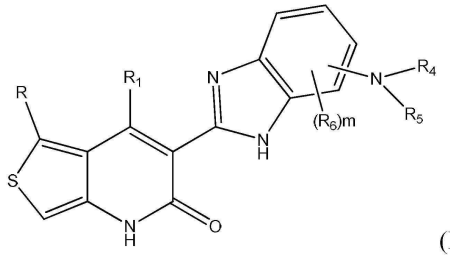
[0038] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0039] 제2 구현예에서, 본 발명은 하기 구조 화학식 (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는

화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

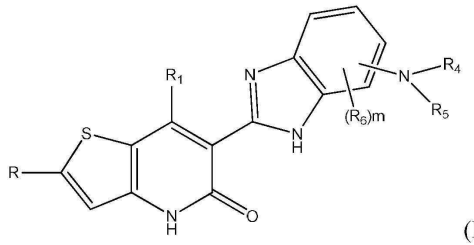


(I-A),

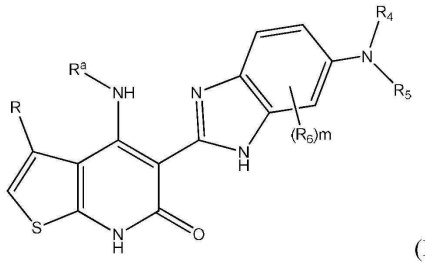


(I-B),

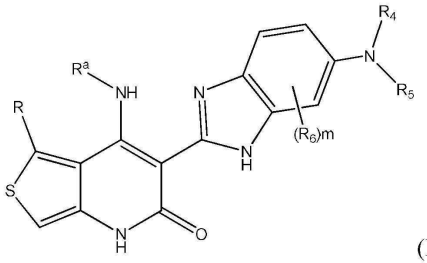
[0040]



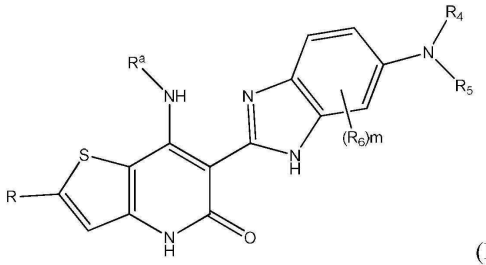
(I-C),



(II-A),

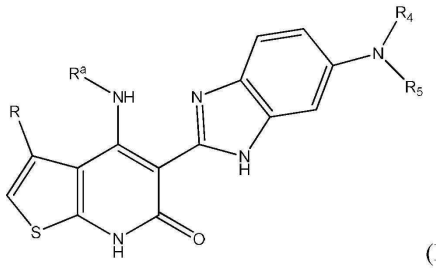


(II-B),

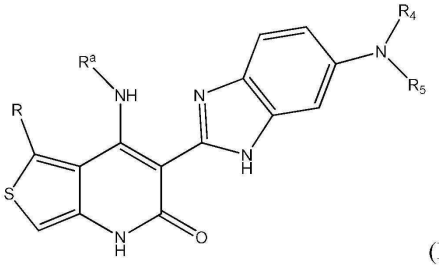


(II-C),

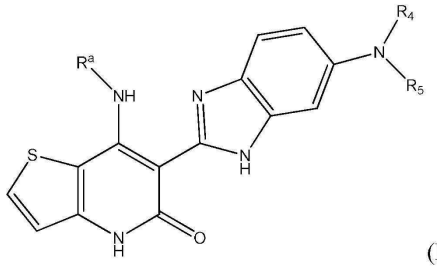
[0041]



(III-A),



(III-B), 또는



(III-C),

[0042]

[0043] 구조 화학식 (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 및 (III-A)-(III-C)에서의 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I)에 기재된 바와 같다.

[0044] 제3 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, R_4 및 R_5는 이들이 부착되는 질소와 함께 4-7원 단환형 헤테로사이클릴 또는 6-12원 가교된 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4-7원 단환형 헤테로사이클릴 또는 6-12원 가교된 헤테로사이클릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, $-NH_2$, -OH, 옥소, $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_1-C_4)$할로알킬, $-(C_1-C_4)$알콕시, $-(C_1-C_4)$할로알콕시, $-(C_1-C_4)$알킬렌-OH, 또는 $-(C_1-C_4)$알킬렌-NH_2로부터 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환된다. 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같다.

[0045] 제4 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, 각 경우에 대해 R^a는 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$알킬, $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$사이클로알킬, $-(CH_2)_n$-4-7원 단환형 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n$-가교된 (C_6-C_{12})사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(CH_2)_n$-5-10원 헤테로아릴; 또는 $-(CH_2)_n$-6-12원 가교된 헤테로사이클릴이고, 여기서 $-(C_1-C_6)$알킬, $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$사이클로알킬, $-(CH_2)_n$-4-7원 단환형 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n$-가교된 (C_6-C_{12})사이클로알킬, $-(CH_2)_n$-5-10원 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_n$-6-12원 가교된 헤테로사이클릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, $-NH_2$, -OH, 옥소, $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_1-C_4)$할로알킬, $-(C_1-C_4)$알콕시, $-(C_1-C_4)$할로알콕시, $-(C_1-C_4)$알킬렌-OH, 또는 $-(C_1-C_4)$알킬렌-NH_2로부터 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되고, 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I) 또는 제3 구현예에 대해 기재된 바와 같다.

[0046] 제5 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, R은 H, -F, -Cl, -Br, -OH, $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_1-C_4)$할로알킬, $-(C_1-C_4)$알콕시, $-(C_1-C_4)$알킬렌-OH 또는 4-7원 단환형 헤테로사이클릴 (이는 -F, -Cl, -Br, -OH, $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_1-C_4)$할로알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$알콕시로부터 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환됨)이고, 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I) 또는

제3 또는 제4 구현예에 대해 기재된 바와 같다.

[0047] 제6 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, R_4 및 R_5는 이들이 부착되는 질소와 함께 -N-알킬-피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하고, 상기 피페라지닐 또는 모폴리닐은 -F, -Cl, -Br,-OH, -(C_1-C_4)알킬, -(C_1-C_4)할로알킬, 또는 -(C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1-2개의 기로 임의로 치환되고, 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I) 또는 제3, 제4, 또는 제5 구현예에 대해 기재된 바와 같다.

[0048] 제7 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, 각 경우에 대해 R^a는 독립적으로 -H, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_6)사이클로알킬, -$(CH_2)_n$-3-6원 헤테로사이클릴이고, 상기 -$(CH_2)_n$-(C_3-C_6)사이클로알킬 또는 -$(CH_2)_n$-3-6원 헤테로사이클릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -NH_2, -OH, -(C_1-C_4)알킬, 또는 -(C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되고, n은 0 또는 1이고, 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I) 또는 제3, 제4, 제5 또는 제6 구현예에 대해 기재된 바와 같다.

[0049] 제8 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, 상기 R은 H, -(C_1-C_4)알킬, -(C_1-C_4)알콕시, N-피페라지닐 (이는 -CO_2-(C_1-C_4)알킬로 임의로 치환됨)이고, 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I) 또는 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 구현예에 대해 기재된 바와 같다. 대안적으로, R은 H이다.

[0050] 제9 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, R_4 및 R_5는 이들이 부착되는 질소와 함께 -N-메틸-피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하고, 이 둘 모두는 1 또는 2개의 메틸로 임의로 치환되고, 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I) 또는 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 또는 제8 구현예에 대해 기재된 바와 같다.

[0051] 제10 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C), 또는 (III-A)-(III-C)로 표시되는 화합물을 제공하고, 각 경우에 대해 R^a는 독립적으로 -H ;-OH로 임의로 치환된 -(C_3-C_6)사이클로알킬; -$(CH_2)_n$-테트라하이드로-2H-피란; 모폴리닐; -OH로 임의로 치환된 피페리디닐; -$(CH_2)_n$-테트라하이드로-2H-피란; 모폴리닐; -F, -OH 또는 메틸로 임의로 치환된 피페리디닐; 또는 테트라하이드로푸란이고, n은 0 또는 1이고, 나머지 변수에 대한 값은 구조 화학식 (I) 또는 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8 또는 제9 구현예에 대해 기재된 바와 같다.

[0052] 본 발명은 또한 구조로 묘사되고 및/또는 예시에서 명칭으로 기재된 화합물을 포함한다. 본 발명은 이들 화합물의 중성 형태 (유리 염기) 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염 모두를 포함한다. 이들 화합물로의 치료 및/또는 이의 사용은 이들 화합물의 중성 형태 (유리 염기) 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0053] 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예컨대 "알콕시" 또는 "할로알킬" 및 기타 동종의 것의 일부로서 사용되는 용어 "알킬"은 포화된 지방족 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 구체화되지 않는 한, 알킬기는 전형적으로 1-6개의 탄소 원자를 가지고, 즉 (C_1-C_6)알킬이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "(C_1-C_6)알킬"기는 선형 또는 분지형 배열로의 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 그 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필 등을 포함한다.

[0054] "알콕시"는 -O-알킬로 표시되는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 의미한다. 예를 들면, "(C_1-C_4)알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부톡시를 포함한다.

[0055] 용어 "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 경우의 알킬 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다. 바람직하게는, 할로알킬 또는 할로알콕시에서의 할로겐은 F이다.

[0056] "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 분지쇄 또는 직쇄-사슬 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알케닐은 모노 또는 다중불포화될 수 있고, E 또는 Z 구조로 존재할 수 있다. 달리 구체화되지 않는 한, 알케닐기는 전형적으로 2-6개의 탄소 원자를 가지고, 즉 (C_2-C_6)알케닐이다. 예를 들면, "(C_2-C_6)알케닐"은 선형 또는 분지형 배열로 2-6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다.

[0057] "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 분지쇄 또는 직쇄-사슬 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리

구체화되지 않는 한, 알키닐기는 전형적으로 2-6개의 탄소 원자를 가지고, 즉 (C_2-C_6)알키닐이다. 예를 들면, "(C_2-C_6)알키닐"은 선형 또는 분지형 배열로의 2-6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다.

[0058] "사이클로알킬"은 전형적으로 3-8개의 고리 탄소 원자를 포함하는 포화된 지방족 환형 탄화수소 라디칼, 즉, (C_3-C_8)사이클로알킬을 의미한다. (C_3-C_8)사이클로알킬은 비제한적으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.

[0059] 본원에서 사용된 바와 같이, "가교된 사이클로알킬" 또는 "가교된 헤테로사이클릴"에서의 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "가교된"은 적어도 3개의 인접 고리 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함하는 고리계를 지칭한다. 가교된 사이클로알킬은 전형적으로 6-12개의 고리 탄소 원자를 포함한다. 가교된 헤테로사이클릴은 전형적으로 탄소 및 적어도 하나의 (전형적으로 1 내지 4개, 더욱 전형적으로 1 또는 2개) 헤테로원자 (예를 들면, 산소, 질소 또는 황)으로부터 선택된 6-12개의 고리 원자를 가진다.

[0060] "아릴알킬", "아릴알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서 단독으로 또는 더 큰 모이어티에서 사용되는 용어 "아릴"은 탄소환형 방향족 고리를 의미한다. 또한, 이는 사이클로알킬기와 융합된 페닐 고리를 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리", "탄소환형 방향족 고리", "아릴기" 및 "탄소환형 방향족기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 아릴기는 전형적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 가진다. 그 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 1,2-디하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐 및 기타 동종의 것을 포함한다. "치환된 아릴기"는 임의의 하나 이상의 치환가능한 고리 원자로 치환되고, 이는 수소에 결합된 고리 탄소 원자이다.

[0061] 용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족", "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴기", "헤테로방향족 고리", 및 "헤테로방향족기"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0062] "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 "헤테로아릴"은 탄소 및 적어도 하나의 (전형적으로 1 내지 4개, 더욱 전형적으로 1 또는 2개) 헤테로원자 (예를 들면, 산소, 질소 또는 황)으로부터 선택되는 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 방향족 고리기를 지칭한다. "헤테로아릴"은 단환형 고리 및 다환형 고리를 포함하고, 여기서 단환형 헤테로방향족 고리는 하나 이상의 다른 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로방향족 고리와 융합된다. 이와 같은 "5-14원 헤테로아릴"은 단환형, 이환형 또는 삼환형 고리계를 포함한다.

[0063] 단환형 5-6원 헤테로아릴기의 예는 푸라닐 (*예를 들면*, 2-푸라닐, 3-푸라닐), 이미다졸릴 (*예를 들면*, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 이속사졸릴 (*예를 들면*, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴), 옥사디아졸릴 (*예를 들면*, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴), 옥사졸릴 (*예를 들면*, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 피라졸릴 (*예를 들면*, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 피롤릴 (*예를 들면*, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 피리딜 (*예를 들면*, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리미디닐 (*예를 들면*, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐), 피리다지닐 (*예를 들면*, 3-피리다지닐), 티아졸릴 (*예를 들면*, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 이소티아졸릴, 트리아졸릴 (*예를 들면*, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴), 테트라졸릴 (*예를 들면*, 테트라졸릴), 및 티에닐 (*예를 들면*, 2-티에닐, 3-티에닐)를 포함한다. 다환형 방향족 헤테로아릴기의 예는 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 또는 벤즈이속사졸릴을 포함한다. "치환된 헤테로아릴기"는 임의의 하나 이상의 치환가능한 고리 원자에서 치환되고, 이는 수소와 결합되는 고리 탄소 또는 고리 질소 원자이다.

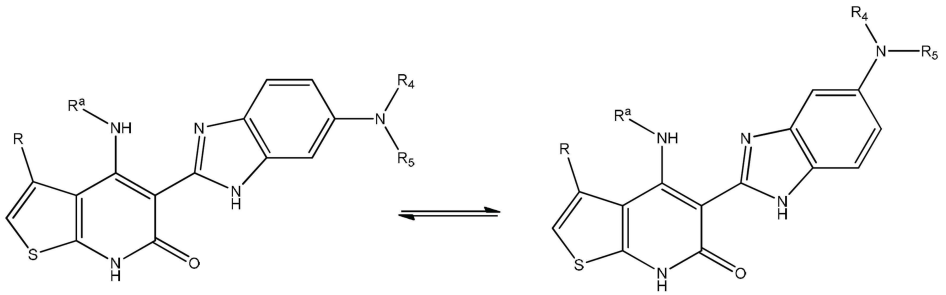
[0064] "헤테로사이클릴"은 하나 이상의 이중 결합을 임의로 포함하는 포화 또는 불포화된 비-방향족 3-12원 고리 라디칼을 의미한다. 이는 단환형, 이환형, 삼환형, 또는 융합될 수 있다. 헤테로사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 이는 N, O 또는 S로부터 선택된다. 헤테로사이클릴 고리은 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 포함하고 및/또는 하나 이상의 방향족 고리 (*예를 들면*, 페닐 고리)와 임의로 융합된다. 용어 "헤테로사이클릴"은 모든 가능한 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 헤테로사이클로알킬의 예는 비제한적으로, 아제티딜 , 모폴리닐, 티오모폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 디하이드로이미다졸, 디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로티오페닐, 디하이드로티오피라닐, 테트라하이드로이미다졸, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 및 테트라하이드로티오

피라닐을 포함한다. 다환형 헤테로사이클로알킬기의 예는 디하이드로인돌릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로벤즈이미다졸릴, 디하이드로벤조티에닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로이소벤조푸라닐, 디하이드로벤조트리아졸릴, 디하이드로벤조티아졸릴, 디하이드로벤즈옥사졸릴, 디하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로인다졸릴, 디하이드로아크리디닐, 테트라하이드로아크리디닐, 디하이드로벤즈이속사졸릴, 크로만, 크로멘, 이소크로만 및 이소크로멘을 포함한다.

[0065] 본원에 기재된 특정 화합물은 다양한 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 단지 그것의 공간적 배열에 있어서 상이한 화합물이다. 개시된 화합물이 입체화학을 나타냄 없이 구조로 명명되거나 또는 도시되는 경우, 명칭 또는 구조는 본질적으로 순수한 입체 또는 기하 이성질체뿐만 아니라 이의 조합을 포함하는 모든 가능한 입체이성질체, 기하 이성질체를 포괄하는 것으로 이해된다.

[0066] 특정 경우에서 개시된 화합물의 호변이성질체 형태, 예컨대 호변이성질체성 구조는 하기에 나타나 있다:

[0067]



[0068] 본원의 화합물이 구조 화학식으로 표시되거나 또는 본원에 화학명으로 지정되는 경우에, 화합물에 대해 존재할 수 있는 모든 다른 호변이성질체 형태는 구조 화학식에 의해 포괄된다.

[0069] 특정 개시된 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 단지 그것의 공간적 배열에 있어서 상이한 화합물이다. 거울상이성질체는 거울상이 포개질 수 없는 입체이성질체의 쌍들이고, 이는 대부분 일반적으로 이들이 키랄 중심으로 작용하는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문이다. "거울상이성질체"는 서로의 거울상이고 포갤 수 없는 한 쌍의 분자 중 하나를 의미한다. 부분입체이성질체는 2개 이상의 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 포함하는 입체이성질체이다. "기하 이성질체"는 탄소-탄소 이중 결합, 카보사이클릴 고리, 또는 가교된 이환형 시스템에 관련되는 치환체 원자의 배향에 있어서 상이한 입체이성질체이다.

[0070] 기하 이성질체가 명칭 또는 구조로 묘사되는 경우, 명명된 또는 묘사된 기하 이성질체의 기하 이성질체 순도는 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순도이다. 기하 이성질체 순도는 혼합물에서의 명명된 또는 묘사된 기하 이성질체의 중량을 혼합물에서 모든 기하 이성질체의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0071] 개시된 화합물의 입체화학이 구조로 명명되거나 또는 묘사되는 경우에, 명명된 또는 묘사된 입체이성질체는 모든 다른 입체이성질체에 대한 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9 중량% 순도이다. 모든 다른 입체이성질체에 대한 중량 퍼센트 순도는 다른 입체이성질체의 중량에 대한 하나의 입체이성질체의 중량의 비이다. 단일 거울상이성질체가 구조로 명명되거나 또는 묘사되는 경우에, 묘사된 또는 명명된 거울상이성질체는 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9 중량%의 광학적 순도 (또한 "거울상이성질체적 순도"로서 지칭됨)이다. 중량 백분율 광학 순도는 거울상이성질체의 중량에 그것의 광학 이성질체의 중량을 더한 것에 대한 거울상이성질체의 중량의 비이다.

[0072] 개시된 화합물의 입체화학이 구조로 명명되거나 또는 묘사되고, 명명된 또는 묘사된 구조가 1개 초과의 입체이성질체 (*예를 들면*, 부분입체이성질체 쌍으로의 것)를 포괄하는 경우에, 포괄된 입체이성질체 또는 포괄된 입체이성질체의 임의의 혼합물 중 하나가 포함되는 것으로 이해된다. 명명된 또는 묘사된 입체이성질체의 입체이성질체 순도는 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9 중량% 순도인 것으로 추가로 이해된다. 이러한 경우에서의 입체이성질체 순도는 명칭 또는 구조에 의해 포괄된 입체이성질체의 혼합물의 총 중량을 모든 입체이성질체의 혼합물에서의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0073] 개시된 화합물이 입체화학을 나타냄 없이 구조로 명명되거나 또는 묘사되고, 화합물이 하나의 키랄 중심을 가지는 경우에, 명칭 또는 구조는 대응하는 광학 이성질체가 없는 화합물의 하나의 거울상이성질체, 상기 화합물의 라세미 혼합물 및 그것의 대응하는 광학 이성질체에 비해 하나의 거울상이성질체에 풍부한 혼합물을 포괄하는

것으로 이해된다.

[0074] 개시된 화합물이 입체화학을 나타냄 없이 구조로 명명되거나 또는 묘사되고, 예를 들면 화합물이 적어도 2개의 키랄 중심을 가지는 경우, 명칭 또는 구조는 다른 입체이성질체가 없는 하나의 입체이성질체, 상기 입체이성질체의 혼합물, 및 하나 이상의 입체이성질체가 다른 입체이성질체(들)에 비해 풍부한 입체이성질체의 혼합물을 포괄한다. 예를 들면, 명칭 또는 구조는 다른 부분입체이성질체가 없는 하나의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 하나 이상의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체(들)에 비해 풍부한 입체이성질체의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0075] 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 공지된 방법, 예컨대 키랄상 기체 크로마토그래피, 키랄상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 착물로서의 화합물의 결정화, 또는 키랄 용매 중에서의 화합물의 결정화에 의해 그것의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 또한 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

[0076] 본원에 개시된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이 본 교시에 포함된다. 개시된 화합물은 염기성 아민기를 가지고, 약제학적으로 허용가능한 산(들)과 함께 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 무기산 (예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산, 및 황산) 및 유기산 (예컨대 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 에탄설폰산, 메탄설폰산, 석신산, 및 트리플루오로아세트산)의 염을 포함한다. 산성기 예컨대 카복실산을 갖는 본 교시의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염기(들)과 함께 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 염기성 염은 암모늄염, 알칼리 금속염 (예컨대 나트륨 및 칼륨염) 및 알칼리토 금속염 (예컨대 마그네슘 및 칼슘염)을 포함한다. 4차 암모늄기를 갖는 화합물은 상대음이온 예컨대 염화물, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 퍼클로레이트 및 기타 동종의 것을 포함한다. 이러한 염의 다른 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 아세테이트, 석시네이트, 벤조에이트 및 아미노산 예컨대 글루탐산을 갖는 염을 포함한다.

[0077] 본원에 기재된 화합물은 HPK1을 억제할 수 있다. 따라서, 일반적으로, 본원에 기재된 화합물은 이러한 키나아제와 관련된 질환 또는 병태의 치료에 유용하다.

[0078] 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 HPK1 억제제이고, 이러한 키나아제(들)과 관련된 질환, 예컨대 암을 치료하는데 유용하다.

[0079] 본 교시의 또 다른 양태는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는 암을 갖는 대상체의 치료 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 종양의 성장을 억제하다.

[0080] 본 교시의 방법에 의해 치료 (재발의 가능성의 감소를 포함함)될 수 있는 암은 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 백혈병, 림프종, 뇌암 (다형성 교모세포종 및 신경교세포종 포함), 두경부 암, 췌장암, 흑색종, 간세포 암종, 신장암, 및 연조직 육종을 포함한다. 일 구현예에서, 암은 유방암, 결장암, 및 난소암이다. 일 구현예에서, 암은 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 유방암, 뇌암, 결장암, 결장직장암, 두경부 암, 간세포 암종, 폐 선암종, 전이성 흑색종, 췌장암, 전립선암, 난소암 및 신장암으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 암은 폐암, 결장암, 뇌암, 신경교세포종, 전립선암, 흑색종, 다형성 교모세포종 또는 난소암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 폐암, 유방암, 결장암, 뇌암, 신경교세포종, 전립선암, 흑색종, 다형성 교모세포종 또는 난소암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 유방암, 결장암 및 폐암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 유방암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 기저 아형 유방암 또는 내강 B 아형 유방암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 기저 아형 유방암이다. 또 다른 구현예에서, 기저 아형 유방암은 ER (에스트로겐 수용체), HER2 및 PR (프로게스테론 수용체) 음성 유방암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 연조직 암이다. "연조직 암"은 신체의 임의의 연조직으로부터 유래된 종양을 포괄하는 본 기술분야에서 인식된 용어이다. 이러한 연조직은 비제한적으로, 평활근, 골격 근육, 힘줄, 섬유질 조직, 지방 조직, 혈액 및 림프관, 말초혈관 조직, 신경, 간엽 세포 및 활막 조직을 포함하는 신체의 다양한 구조 및 기관을 연결하고, 지지하거나 또는 이를 둘러싼다. 따라서, 연조직 암은 지방 조직, 근육 조직, 신경 조직, 관절 조직, 혈관, 림프관, 및 섬유질 조직의 것일 수 있다. 연조직 암은 양성 또는 악성일 수 있다. 일반적으로, 악성 연조직 암은 육종, 또는 연조직 육종으로 지칭된다. 지방종, 지방모세포종, 동면선종, 지방육종, 평활근종, 평활근육종, 횡문근종, 횡문근육종, 신경섬유종, 슈반종 (신경초종), 신경종, 악성 슈반종, 신경섬유육종, 신경인성 육종, 결절성 건초염, 활막 육종, 혈관종, 사구 종양, 혈관주위세포종, 혈관내피종, 맥관육종, 카포시 육종, 림프관종, 섬유종, 탄력섬유종, 표층 섬유종증, 섬유질 조직구종, 섬

유육종, 섬유종증, 돌출성 피부섬유육종 (DFSP), 악성 섬유질 조직구종 (MFH), 점액종, 과립 세포 종양, 악성 간엽세포종, 폐포 소프트-일부 육종, 상피모양 육종, 투명 세포 육종, 및 결합조직형성 소세포 종양을 포함하는 수많은 유형의 연조직 종양이 존재한다. 특정 구현예에서, 연조직 암은 섬유육종, 위장 육종, 평활근육종, 탈분화된 지방육종, 다형성 지방육종, 악성 섬유질 조직구종, 원형 세포 육종, 및 활막 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된 육종이다.

[0081] 본 교시는 또한 유효량의(effective) 면역조절 요법 (또한 면역요법으로 지칭됨)과 조합하여 대상체에게 구조 화학식 (I)으로 표시되는 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 질환을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 면역요법은 면역 반응을 유도하고, 향상하거나 또는 억제하기 위한 면역조절 제제를 사용하는 것에 의한 질환의 치료이다. 면역 반응을 유도하거나 또는 증폭되는 것으로 설계된 면역요법은 활성화 면역요법으로서 분류되고, 한편 감소되거나 또는 억제되는 면역요법은 억제 면역요법으로서 분류된다. 본원에 기재된 질환은 암이다.

[0082] 단독으로 또는 병용 방법으로 사용되는 면역조절 요법은 i) 비제한적으로 항-CTLA4 (세포독성 T-림프구-관련된 단백질 4) 항체 (*예를 들면* 이필리무맙)를 포함하는 면역 관문 차단 억제제 (immune checkpoint blockade inhibitor), PD-1/PD-L1 및 PD-L2 상호작용을 저해하는 제제, *예를 들면* 니볼루맙 (Opdivo - Bristol Myers Squibb), 펨브롤리주맙 (Keytruda, KM-3475, Merck), 피딜리주맙 (CT-011, Cure Tech), BMS 936559 (BMS) 및 MPDL3280A (Roche); 및 다른 면역 반응 억제 수용체 *예를 들면* 항-CD47; ii) 세포 기반 요법 (수지상 세포 요법 (*예를 들면* 시푸류셀 T (Provenge) 포함) 및 입양 T-세포 요법, iii) 예방접종 전략; iv) 입양 T-세포 요법; v) 인돌아민 2, 3-디옥시게나제 (*예를 들면* INCB024360 (Incyte), 1-메틸-D-트립토판, 인독시모드 (NewLink Genetics)) 또는 아르기나제의 억제제를 포함하는 면역 반응의 대사 억제를 저해하는 제제; 및 vi) 사이토카인-기반 요법, 예를 들면, 인터페론 (특히 1형 인터페론) 및 인터류킨 (*예를 들면* 인터류킨-2)을 포함한다.

[0083] 일 구현예에서, 면역조절 요법을 위해 사용되는 면역조절 제제는 PD-1 억제제, 예를 들면, 항-PD1 항체이다.

[0084] PD-1 및 CD279 (분화 279의 클러스터)로도 공지된 프로그래밍된 세포사 단백질 1은 인간에서 PDCD1 유전자로 인코딩된 단백질이다. PD-1은 면역글로불린 상과에 속하고, T 세포 및 프로-B 세포에서 발현되는 세포 표면 수용체이다. PD-1은 2개의 리단드, PD-L1 및 PD-L2에 결합되고, 이 둘 모두는 B7 계열의 구성원이다.

[0085] PD-1 및 그것의 리간드는 T-세포의 활성화를 저재함으로써 면역계를 하향 조절하는데 있어서 중요한 역할을 하고, 이는 결국 자가면역을 감소시키고, 자가-내성 (self-tolerance)을 촉진한다. PD-1은 동시에 조절 T 세포 (억제제 T 세포)에서 세포자멸사를 감소시키면서도 림프절에서 항원 특이적 T-세포에 있어서 세포자멸사(프로그래밍된 세포사)를 촉진하는 이중 기전을 통해 달성된다.

[0086] 본 발명에 사용되는 PD-1 억제제는 비제한적으로, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C 또는 MEDI4736을 포함한다. 이들 중에서, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C, 및 MEDI4736은 리간드 PD-L1에 결합되고, 이들 모두는 항체이다. 니볼루맙 및 펨브롤리주맙 모두는 더 이상 다른 약물에 반응하지 않는 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 대해 식품의약품안전청에 의해 승인되었다.

[0087] 예방접종 전략은 항-미생물 면역요법을 포함하고, 이는 예방접종을 포함하고, 감염원에 반응하도록 면역계를 활성화시키는 것을 수반한다

[0088] 입양 T-세포 요법은 암 세포를 공격하기 위한 T 세포 기반 세포독성 반응을 사용한다. 환자의 암에 대한 자연 또는 유전적으로 조작된 반응성을 갖는 T 세포는 시험관내에서 생성되고, 그 다음 다시 암 환자로 전달된다. 자가조직 종양-침투 림프구를 사용하는 하나의 연구는 전이성 흑색종을 가진 환자에 대한 효과적인 치료이었다. 이것은 환자의 종양과 함께 발견되는 T 세포를 취하여 달성될 수 있고, 이는 암성 세포를 공격하는데 숙달된 것이다. 종양-침투 림프구 (TIL)로 지칭되는 이러한 T 세포는 이후 고농도의 IL-2, 항-CD3 및 알로-반응성 지지 세포를 사용하여 시험관내에서 증폭되도록 촉진된다. 이러한 T 세포는 이후 그것의 항-암 활성을 추가로 향상시키기 위해 IL-2의 외인성 투여와 함께 환자로 다시 전달된다.

[0089] 본 교시는 또한 유효량의(effective) 항-암 요법과 조합하여 구조 화학식 (I)로 표시되는 유효량의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 암을 가진 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 암은 전이암이다. "전이암"은 그것의 원발 부위로부터 신체의 다른 부위로 번진 암이다.

[0090] 본원에 기재된 항-암 요법은 개시된 HPK-1 억제제와 함께의 유효량의 제2 항-암 제제의 공동 투여를 포함한다. "항-암 제제"는 암을 가진 대상체에게 유효량으로 투여되는 경우에 하기 중 하나 이상을 부분적으로 또는 실질적으로 달성할 수 있는 화합물이다: 성장의 중지, 암의 확장의 감소 (예를 들면 종양의 크기의 감소), 암의 성

장 속도의 억제 및 암과 관련된 임상 증상 또는 지표 (예컨대 조직 또는 혈청 성분)의 완화 또는 개선 또는 대상의 수명의 증가.

[0091] 본원에 기재된 방법에서 사용하기에 적합한 항-암 제제는 암의 치료를 위해 승인된 임의의 항-암 제제를 포함한다. 일 구현예에서, 항-암 제제는 비제한적으로, 표적화된 항체, 혈관신생 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 빈카 알카로이드, 탁산, 포도필로톡신, 토포이소머라제 억제제, 호르몬 항신생물성 제제 및 다른 항신생물성 제제를 포함한다. 일 구현예에서, 항-암 제제는 PD-1 억제제, 예를 들면, 항-PD1 항체이다.

[0092] 일 구현예에서, 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있는 항-암 제제는 비제한적으로, 파클리탁셀, 도세탁셀, 5-플루오로우라실, 트라스투주맙, 라파티닙, 베바시주맙, 레트로졸, 고세렐린, 타목시펜, 세툭시맙, 파니투무맙, 젬시타빈, 카페시타빈, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴, 독소루비신, 에피루비신, 사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 멜팔란, 사이타라빈, 에토포시드, 다우노루비신, 블레오마이신, 미토마이신 및 아드리아마이신 및 이들의 조합을 포함한다.

[0093] 일 구현예에서, 항-암 제제 및 구조 화학식 (I)로 표시된 화합물은 동시에 투여된다. 동시에 투여되는 경우, 항-암 제제 및 화합물은 동일한 제형 또는 상이한 제형으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 화합물 및 추가 항-암 제제는 상이한 시간에 별개로 투여된다.

[0094] 본원에서 사용된 바와 같은 "암을 가진 대상체를 치료함"은 부분적으로 또는 실질적으로 하기 중 하나 이상을 달성하는 것을 포함한다: 성장의 중지, 암의 확장의 감소 (예를 들면 종양의 크기의 감소), 암의 성장 속도의 억제 및 암과 관련된 임상 증상 또는 지표 (예컨대 조직 또는 혈청 성분)의 완화 또는 개선 또는 대상의 수명의 증가; 및 암의 재발 가능성의 감소.

[0095] 용어 "유효량"은 대상체에게 투여되는 경우에 임상 결과를 비롯하여 유리한 또는 바람직한 결과를 초래하는, 예를 들면 대조군과 비교하여 대상체에서 암을 억제하고, 저해하거나 또는 감소시키는 (이는 임상 증상 또는 암 세포의 양에 의해 결정됨) 양을 의미한다.

[0096] 일반적으로, 본원에 교시된 유효량의 화합물은 다양한 인자, 예컨대 소정의 약물 또는 화합물, 약제학적 제형, 투여 경로, 질환 또는 장애의 유형, 치료되는 대상체 또는 호스트의 동일성에 따라 변화되나, 그럼에도 불구하고 일반적으로 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 본 교시의 유효량의 화합물은 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0097] 일 구현예에서, 본원에 교시된 유효량의 화합물은 약 0.1 내지 약 1000 mg/kg 체중, 대안적으로 약 1 내지 약 500 mg/kg 체중의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 교시된 유효량의 화합물은 약 0.5 내지 약 5000 mg/m^2, 대안적으로 약 5 내지 약 2500 mg/m^2, 및 또 다른 대안적인 약 50 내지 약 1000 mg/m^2의 범이이다. 숙련가는 특정 인자가 암을 앓고 있는 대상체를 효과적으로 치료하는데 요구되는 복용량에 영향을 줄 수 있거나 또는 암의 재발 가능성을 감소시킬 수 있다. 이들 인자는 비제한적으로, 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 일반 건강 및/또는 연령 및 존재하는 다른 질환을 포함한다.

[0098] "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 인간이나, 또한 수의과 치료를 필요로 하는 동물, *예를 들면*, 반려 동물 (*예를 들면*, 개, 고양이, 및 기타 동종의 것), 농장 동물 (*예를 들면*, 소, 양, 돼지, 말, 및 기타 동종의 것) 및 실험실 동물 (*예를 들면*, 랫트, 마우스, 기니아 피그, 및 기타 동종의 것)일 수 있다.

[0099] 본원에 교시된 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 이해될 수 있는 바와 같이 선택된 투여 경로에 따라 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 본 교시의 화합물은 예를 들면 경구, 비경구, 구강, 설하, 비강, 직장, 패치, 펌프 또는 경피 투여 및 이에 따라 제형화된 약제학적 조성물에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경상피, 비강, 폐내, 척추강내, 직장 및 국소 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여는 선택된 기간에 걸쳐 연속 주입에 의할 수 있다.

[0100] 본원에 교시된 화합물은 대상체로의 투여를 위해 약제학적 조성물로 적합하게 제형화될 수 있다. 본 교시의 약제학적 조성물은 임의로 이를 위한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제, 예컨대 락토오스, 전분, 셀룰로오스 및 덱스트로오스를 포함한다. 다른 부형제, 예컨대 풍미제; 감미제; 및 보존제, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 파라벤이 또한 포함될 수 있다. 적합한 부형제의 보다 완전한 목록은 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005))]에서 찾을 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 다양한 유형의 투여 경로에 적합한 제형을 제조하는 방법을 알 것이다. 적합한 제형의 선택 및 제조에 대한 종래의 절차 및 성분은 예를 들면 Remington의 문헌 [Pharmaceutical Sciences (2003 - 20th

edition)] 및 미국 약전: 1999년에 발행된 문헌 [The National Formulary (USP 24 NF19)]에 기재되어 있다. 담체, 희석제 및/또는 부형제는 약제학적 조성물의 다른 성분과 양립가능하고 이의 수령체에 대해 유해하지 않은 의미에서 "허용가능한" 것이다.

[0101] 전형적으로, 경구 치료 투여를 위해, 본 교시의 화합물은 부형제가 혼입될 수 있고, 섭취가능 정제, 구강 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 및 기타 동종의 것의 형태로 사용될 수 있다.

[0102] 전형적으로 비경구 투여를 위해, 본 교시의 화합물의 용액은 일반적으로 계면활성제 예컨대 하이드록시프로필셀룰로오스와 적합하게 혼합하여 수중에서 제조될 수 있다. 분산물은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, DMSO 및 알코올이 있거나 없는 이들의 혼합물 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 통상적인 조건 하에서, 이러한 제제는 미생물의 성장을 방지하기 휘애 보존제를 함유한다.

[0103] 전형적으로, 주사용 용도를 위해, 멸균된 주사가능 용액 또는 분산물의 즉각적 제조를 위해 본원에 기재된 화합물의 멸균된 수용액 또는 분산물 및 멸균된 분말이 적합하다.

[0104] 비강 투여를 위해, 본 교시의 화합물은 에어로졸, 드롭스, 겔 및 분말로서 제형화될 수 있다. 에어로졸 제형은 전형적으로 생리적으로 허용가능한 수성 또는 비-수성 용매 중의 활성 물질의 용액 또는 양호한 현탁액을 포함하고, 일반적으로 카트리지의 형태를 취할 수 있거나 또는 분무 장치와의 사용을 위해 재충전될 수 있는 밀봉된 컨테이너 중의 멸균된 형태로의 단일 또는 다중-용량의 양으로 제공된다. 대안적으로, 밀봉된 컨테이너는 일원화된 분배 장치 예컨대 사용 후 처리되는 것으로 의도되는 정량 밸브가 구비된 단일 용량 비강 흡입기 또는 에어로졸 분배기일 수 있다. 복용 형태가 에어로졸 분배기를 포함하는 경우, 이는 압축된 가스 예컨대 압축된 공기 또는 유기 추진제 예컨대 플루오로클로로탄화수소일 수 있는 추진제를 포함할 것이다. 에어로졸 복용 형태는 또한 펌프-아토마이져의 형태를 취할 수 있다.

[0105] 구강 또는 설하 투여를 위해, 본 교시의 화합물은 정제, 로젠지 또는 사탕형 알약과 같이 담체 예컨대 당, 아카시아, 트라가칸쓰, 또는 젤라틴 및 글리세린과 함께 제형화될 수 있다.

[0106] 직장 투여를 위해, 본원에 기재된 화합물은 종래의 좌약 기재 예컨대 코코아 버터를 포함하는 좌약의 형태로 제형화될 수 있다.

[0107] 본 발명의 화합물은 하기 일반 반응식 및 절차에 의해 그리고 후속되는 예비 실시예에 의해 예시된 바와 같이 당해 분야의 숙련가에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 하기 기재된 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법 및 하기 기재된 절차에 의해 제조된다.

[0108] 청구항 화합물에 대한 일반적인 합성 방법은 반응식 1 및 2에 예시된 바와 같이 하기 실시예에서 제공된다.

[0109] 실시예

[0110] **실시예 A: 합성**

[0111] **일반적인 방법**

[0112] 상업적으로 입수가능한 출발 물질, 시약, 및 용매를 받은 그대로 사용하였다. 일반적으로 무수 반응은 비활성 분위기 예컨대 질소 또는 아르곤 하에 수행되었다. PoraPak® Rxn CX는 Waters로부터 이용가능한 상업적 양이온 교환 수지를 지칭한다.

[0113] 마이크로파 반응을 Biotage Initiator 마이크로파 반응기로 수행하였다. 반응 과정은 일반적으로 LCMS (Bruker Exquire 4000 또는 Waters Acquity UPLC 시스템)에 의해 모니터링되었다. 중간체 또는 최종 생성물의 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제를 KP-SIL 또는 HP-SIL 실리카 카트리지, 또는 KP-NH 염기성 개질된 실리카 및 대응하는 샘플을 가진 Biotage Isolera을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 정제는 40 mL/min의 유량으로 40분의 기간에 걸쳐 H_2O 중의 10% MeOH/0.05% TFA-H_2O 내지 90% MeOH/0.05% TFA의 구배를 사용하는 Varian Monochrom 10μ C-18 역상 칼럼이 구비된 Varian PrepStar 모델 SD-1 HPLC 시스템 상에서 수행되었다. H_2O 중의 10-95% MeOH 또는 CH_3CN/0.1% TFA를 사용하여 KP-C18-H 칼럼이 구비된 Biotage Isolera을 사용하여 수행하였다. 양성자 NMR은 Bruker 400 MHz 분광기 상에 기재되었고, 질량 스펙트럼은 Bruker Esquire 4000 분광기 또는 Waters Acquity UPLC 시스템을 사용하여 수득되었다.

[0114] 화합물명을 CambridgeSoft-PerkinElmer의 ChemBioDraw Ultra 버전 12.0에 내장된 소프트웨어를 사용하여 생성

하였다.

[0115] <u>약어:</u>

[0116] aq 수성

[0117] anh 무수

[0118] Ar 아르곤

[0119] Boc *tert*-부톡시카보닐

[0120] br. 넓은

[0121] calcd 계산됨

[0122] d 이중항 (유일하게 1H NMR 스펙트럼에서 사용되는 경우)

[0123] DCM 디클로로메탄

[0124] de 부분입체이성질체 과량

[0125] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0126] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0127] DMSO 디메틸설폭사이드

[0128] dppf 1,1'- 비스(디페닐포스피노) 페로센

[0129] equiv 당량

[0130] Flt3 fms-관련된 티로신 키나아제 3

[0131] h 시간

[0132] HPK1 조혈 조상세포 키나아제 1

[0133] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0134] IPA 이소프로판올

[0135] KHMDS 칼륨 헥사메틸디실라자이드

[0136] Lck 림프구-특이 단백질 티로신 키나제

[0137] LC-MS 질량 분광분석법과 결합된 액체 크로마토그래피

[0138] LDA 리튬 디이소프로필아미드

[0139] LiHMDS 리튬 헥사메틸디실라자이드

[0140] min 분

[0141] m 다중항

[0142] MeCN 아세토니트릴

[0143] MS ESI 질량 스펙트럼, 전기분무 이온화

[0144] NMR 핵자기 공명

[0145] O/N 밤새

[0146] PMB 파라-메톡시벤질

[0147] prep 분취

[0148] rt 실온

[0149] Rt 체류 시간

[0150] RP 역상

[0151] s 단일항

[0152] satd 포화된

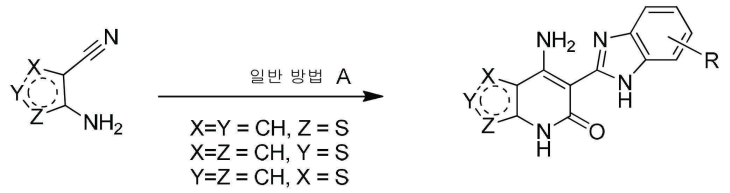
[0153] t 삼중항

[0154] temp. 온도

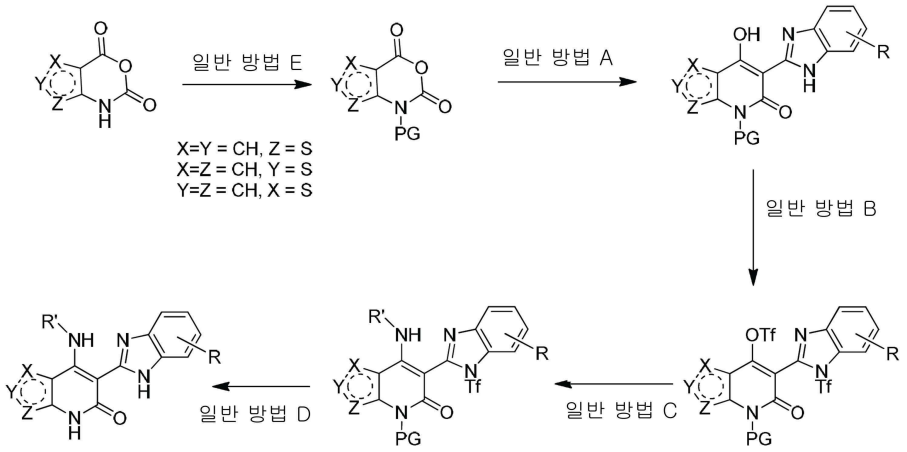
[0155] TFA 트리플루오로아세트산

[0156] THF 테트라하이드로푸란

[0157] [반응식 1]

[0158]


[0159] [반응식 2]

[0160]


[0161] 출발 물질의 제조

[0162] <u>일반적인 방법 A1 (벤즈이미다졸 에스테르를 사용하는 염기-유도된 고리화)</u>

[0163] THF 중의 아릴 옥사진-2,4-디온 (1 당량), 또는 아미노아릴 니트릴 및 치환된 1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (1-1.2 당량)의 용액은 KHMDS, LiHMDS, 또는 LDA (3-5 당량)로 처리하였다. 반응물을 4-24시간 동안 45℃에서 교반하였다. 반응물을 이후 실온으로 냉각시켰고, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭시켰다. 수성층을 EtOAc 또는 DCM로 추출하였고, 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 조합하였고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 또는 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0164] <u>일반 방법 A2 (2-단계, 벤즈이미다졸 에스테르를 사용하는 염기-유도된 고리화)</u>

[0165] 아릴 옥사진-2,4-디온 (1 당량), 또는 아미노아릴 니트릴 및 치환된 1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (1-1.2 당량)의 용액을 45℃에서 2-4시간 동안 KHMDS, LiHMDS, $KOBu^t$ 또는 LDA (3-5 당량)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰고, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭시켰다. 수성층을 EtOAc 또는 DCM로 추출하였고, 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미고리화된 부가 반응물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하고, THF 중에 용해시키고, KHMDS, LiHMDS, 또는 LDA (3-5 당량)로 처리하였다. 반응물을 45℃에서 1-4시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 실온으로 냉각시켰고, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭시켰다. 수성층을 EtOAc 또는 DCM로 추

출하였고, 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 또는 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0166] 일반 방법 A3 (2-단계, 벤즈이미다졸 에스테르를 사용하는 염기-유도된 고리화)

[0167] THF 중의 아미노아릴 니트릴 및 치환된 1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (1 당량)의 용액을 LiHMDS, 또는 LDA (5 당량) (단계 1)로 처리하였다. 반응물을 35-40℃에서 1-1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰고, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 중화되고, 건조되고, LiHMDS를 사용하는 일반 방법 A1에 기재된 조건에 가해진 미고리화된 중간체를 얻었다 (단계 2).

[0168] 일반 방법 B (트리플레이트 형성)

[0169] DCM 중의 벤즈이미다졸-2-일 아릴피리디논 유도체 (1 당량) 및 피리딘 (20 당량)의 용액을 Tf_2O (8 당량)로 처리하였다. 반응물을 0℃에서 2-8시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭시켰다. 수성층을 DCM으로 추출하였고, 조합된 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0170] 일반 방법 C (아민 치환)

[0171] MeCN, DCM, 또는 DMF 중의 벤조이미다졸-2-일 아릴피리디논 비스트리플레이트 유도체 (1 당량)의 용액을 아민 (1.2-3 당량)으로 처리하였다. 아민이 염 (예를 들면 HCl)인 경우, 아민 염을 MeOH 또는 DMF에 용해시키고, PoraPak Rxn CX 이온 교환 칼럼을 통과시켜 반응 혼합물에 첨가되는 유리 염기를 생성하였다. 반응 혼합물을 실온 또는 최대 45℃에서 1-48시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 또는 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0172] 일반 방법 D (전반적인 탈보호)

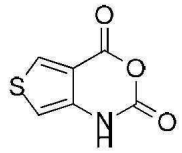
[0173] TFA/농축 HCl (7:1 v/v) 중의 보호된 벤조이미다졸-2-일 아릴피리디논 유도체 (1 당량)의 용액을 80-100℃에서 3-24시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (유리 염기) 또는 분취-HPLC (TFA 염)으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. HCl 염으로서 원하는 생성물을 생성하기 위해, 유리 염기를 MeOH에 용해시켰고, 1 M HCl-Et_2O (2-4 당량)을 실온에서 부가하였다. 용액을 5분 동안 교반하였고, MeOH로 2회 공비혼합하였다.

[0174] 일반 방법 E (PMB-보호)

[0175] DMF 중의 티아이사토익 무수물(thiaisatoic anhydride) (1 당량), 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (1-1.2 당량), K_2CO_3 (1-1.2 당량) 및/또는 KI (1-1.2 당량)의 용액을 실온에서 4-24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 H_2O에 서서히 첨가하였고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하여 원하는 것을 얻었다.

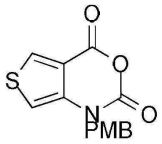
[0176] **중간체:**:

[0177] 1H-티에노[3,4-d][1,3]옥사진-2,4-디온

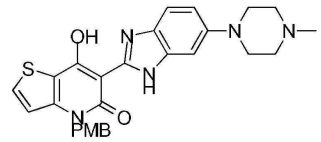


[0178] PhMe (25 mL) 중의 4-*tert*-부톡시카보닐아미노-티오펜-3-카복실산 (2.5 g, 10.2 mmol)의 용액에 실온에서 옥살릴 염화물 (1.29 mL, 15.3 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃로 서서히 가열하였고, 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 여과시켰다. 고형물을 헥산 (2 x 5 mL)으로 세척하였고, 진공 하에 건조시켜 크림 고형물(1.61 g, 93%)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 11.57 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=2.8 Hz, 1H); MS ESI $[M + H]^+$ 170.0, 계산치 $[C_6H_3NO_3S+ H]^+$ 169.9.

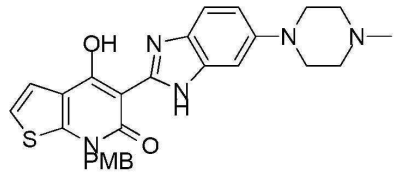
[0179] 1-(4-메톡시벤질)-1H-티에노[3,4-d][1,3]옥사진-2,4-디온

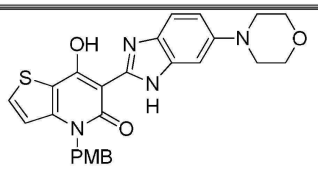
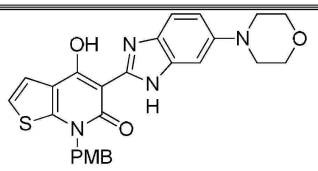
[0180] 
일반 방법 E에 따라, 무수 DMF (20 mL) 중의 1H-티에노[3,4-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (1.6 g, 9.45 mmol)의 용액에 실온에서 교반 하에 K_2CO_3 (1.56 g, 11.3 mmol), 이후 KI (0.62 g, 3.78 mmol)을 첨가하였다. PMBCl (1.54 mL, 11.3 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였고, 반응 혼합물을 추가의 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료후, 반응 혼합물을 H_2O (200 mL)에 부어 생성물을 침전시켰고, 이를 여과하고, H_2O로 세척하고, 건조시켜 회백색 고형물 (2.3 g, 84%)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ 8.35 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.62 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS ESI $[M + H]^+$ 291.2, 계산치 $[C_{14}H_{11}NO_4S+ H]^+$ 290.0.

[0181] <u>7-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온</u>

[0182] 
일반 방법 A1에 따라, 1-(4-메톡시벤질)-1H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-2,4-디온 문헌 [Tetrahedron (1999) 55 6167-6174] (2.89 g, 10 mmol), 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 문헌 [J.Med.Chem. (2009), 52, 278-292] (3.02 g, 10 mmol), LiHMDS (THF에서의 1 M, 4 mL, 4 mmol)의 용액을 사용하여 오렌지색 고형물 (2.65 g, 51%)로서 표제 화합물을 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ 13.68 (br.s., 1H), 12.57 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*=5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 502.1, 계산치 $[C_{27}H_{27}N_5O_3S+H]^+$ 502.2.

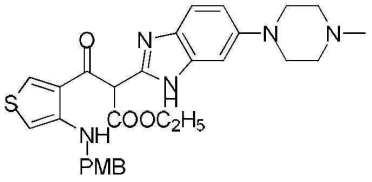
[0183] <u>4-하이드록시-7-(4-메톡시벤질)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온</u>

[0184] 
일반 방법 A2에 따라, 1-(4-메톡시벤질)-1H-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (0.40 g, 1.4 mmol), 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.46 g, 1.5 mmol), 및 LDA (THF 중 1 M, 6.2 mL, 4.5 mmol)의 용액을 사용하여 갈색 고형물 (0.220 g, 32%)로서 표제 화합물을 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ 13.87 (br.s., 1H), 12.52 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.03-6.64 (m, 5H), 5.28 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 18.8 Hz, 4H), 2.65 (m, d, *J* = 19.1 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 502.3, 계산치 $[C_{27}H_{27}N_5O_3S+H]^+$ 502.2.

7-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-6-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		325 mg (48%) 갈색 고형물; 유리 염기
시약 (일반 방법 A1): 1-(4-메톡시벤질)-1H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-2,4-디온 [테트라 hedron (1999) 55 6167-6174] (0.4 g, 1.4 mmol), 에틸 2-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 [*J.Med.Chem.* (2009), 52, 278-292] (0.4 g, 1.4 mmol), LiHMDS (5.5 mL, 5.5 mmol)		
^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl₃*) δ 13.73-13.60 (m, 1H), 12.64-12.52 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.03-6.89 (m, 2H), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 5.37 (br. s, 2H), 3.83-3.98 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.23-3.09 (m, 4H); MS ESI $[M+H]^+$ 489.2, 계산치 $[C_{26}H_{24}N_4O_4S+H]^+$ 489.2.		
4-하이드록시-7-(4-메톡시벤질)-5-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		445 mg (24%) 갈색 고형물; 유리 염기
시약 (일반 방법 A1): 1-(4-메톡시벤질)-1H-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (0.40 g, 1.4 mmol), 에틸 2-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.4 g, 1.4 mmol), LDA (17 mL, 17 mmol). MS ESI $[M+H]^+$ 489.2, 계산치 $[C_{26}H_{24}N_4O_4S+H]^+$ 489.1.		

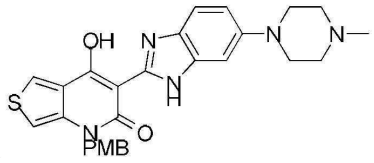
[0185]

[0186] 에틸 3-(4-((4-메톡시벤질)아미노)티오펜-3-일)-2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조 [d] 이미다졸 -2-일)-3-옥소프로파노에이트



[0187] 무수 THF (48 mL) 중의 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (2.58 g, 8.55 mmol) 및 1-(4-메톡시 벤질)-1H-티에노[3,4-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (2.46 g, 8.55 mmol)의 용액에 1 M LDA (34 mL, THF/헥산 중 1 M, 34 mmol)을 40℃에서 아르곤 하에 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 40℃에서 한시간 동안 교반하였고, 실온에서 수성 NH_4Cl (50 mL)로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석시켰고, DCM (2 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O로 1회 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 에스테르를 얻었다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (구배: EtOAc/hex 0-40%, 이후 MeOH/DCM 0-25%)로 정제하여 밝은 갈색 고형물 (3.05 g, 65%)로서 표제 화합물을 얻었다. MS ESI $[M + H]^+$ 548.2, 계산치 $[C_{29}H_{33}N_5O_4S+H]^+$ 548.2.

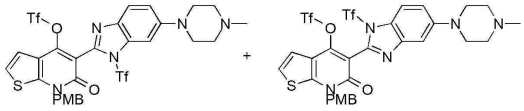
[0188] 4-하이드록시-1-(4-메톡시벤질)-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온



[0189] 상기 기재된 에틸 3-(4-((4-메톡시벤질)아미노)티오펜-3-일)-2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-옥소프로파노에이트 (3.05 g, 5.57 mmol)를 무수 THF (30 mL)에 실온에서 아르곤 하에 용해시켰다. LDA (16.8 mL, THF/헥산 중 1 M, 16.71 mmol)의 용액을 40℃에서 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였고, 이후 실온에서 수성 NH_4Cl (25 mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 H_2O (25 mL)로 희석시켰고 DCM (2 x 250 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O로 1회 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (구배: MeOH/DCM 0-20%)로 정제하여 밝은 갈색 고형물 (1.81 g, 65%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d₆*) δ

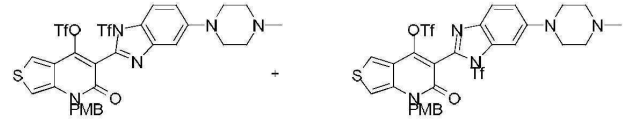
13.8-13.25 (m, 1H), 8.13 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.16 (br.s, 4H), 2.60 (br.s, 4H), 2.31 (s, 3H); OH기로 인한 신호는 용이하게 검출될 수 없었다. MS ESI 502.1 $[M + H]^+$, 계산치 $[C_{27}H_{27}N_5O_3S+ H]^+$ 502.2.

[0190] 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6)-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트



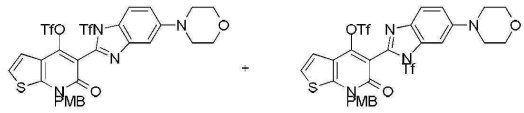
[0191] 4-하이드록시-7-(4-메톡시벤질)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.22 g, 0.44 mmol), Tf_2O(0.60 mL, 3.5 mmol), 및 피리딘 (0.72 mL, 8.8 mmol)을 사용하여 일반 방법 B에 따라 합성하였다. 위치이성질체의 중간 혼합물로서 수득된 표제 화합물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI $[M+H]^+$ 766.1, 계산치 $[C_{29}H_{25}F_6N_5O_7S_3+H]^+$ 766.1.

[0192] 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로티에노[3,4-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트



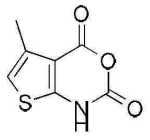
[0193] 일반 방법 B에 따라, DCM (12 mL) 중의 4-하이드록시-1-(4-메톡시벤질)-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조 [d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (220 mg, 0.43 mmol) 및 피리딘 (708 mL, 8.76 mmol)의 용액을 -5℃에서 Tf_2O (558 mL, 3.50 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 -5 내지 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭시켰다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 짙은 갈색 오일을 얻었다. 위치이성질체의 중간 혼합물로서 수득된 조 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 직접적으로 사용하였다. MS ESI $[M + H]^+$ 766.0, 계산치 $[C_{29}H_{25}F_6N_5O_7S_3+ H]^+$ 766.1.

[0194] 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-모폴리노-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트



[0195] 일반 방법 B에 따라, DCM (20 mL) 중의 4-하이드록시-7-(4-메톡시벤질)-5-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (200 mg, 0.41 mmol) 및 피리딘 (0.66 mL, 8.2 mmol)의 용액을 0℃에서 Tf_2O (0.55 mL, 3.28 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였고, 이후 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭시켰다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 갈색 오일로서 조 표제 화합물 (2개의 위치이성질체의 혼합물)을 얻었고, 이는 정량적 수율을 고려하여 추가의 정제 없이 후속 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS ESI $[M + H]^+$ 753.0, 계산치 $[C_{28}H_{22}F_6N_4O_8S_3+ H]^+$ 752.9.

[0196] *5*-메틸-1H-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4-디온



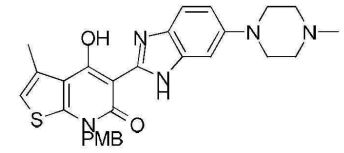
[0197] H_2O (20 mL) 중의 KOH (0.49 g, 8.76 mmol) 의 용액에 실온에서 메틸 2-아미노-4-메틸-3-티오

펜 카복실레이트 (1.0 g, 5.84 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응물을 2시간 동안 90℃로 가열아혔고, 이후 0℃로 냉각하였다. PhMe (12 mL) 중의 트리포스겐 (0.866 g, 2.92 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 점차적으로 가온시켰고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고형물을 여과시키고, H_2O로 세척하였고, 건조시켜 밝은 분홍색 고형물 (0.65 g, 61%)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 6.65 (d, *J*=1.2 Hz,1H), 2.42 (d, *J*=1.2 Hz, 3H); MS ESI $[M + H]^+$ 184.0, 계산치 $[C_7H_5NO_3S+ H]^+$ 184.0.

[0198] 1-(4-메톡시벤질)-5-메틸-1H-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4-디온

[0199] 무수 DMF (9 mL) 중의 5-메틸-1H-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (0.625 g, 3.41 mmol)의 용액에 실온에서 교반 하에 K_2CO_3 (0.566 g, 4.09 mmol), 그 다음 KI (0.142 g, 0.85 mmol)를 첨가하였다. PMB-Cl (0.56 mL, 4.06 mmol)을 10분에 걸쳐 반응물에 적가하였고, 추가의 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)에 부어 생성물을 침전시켰고, 이를 여과시키고, H_2O로 세척하고, 건조시켜 밝은 갈색 고형물 (0.935 g, 91%)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ 7.38 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.46 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.42 (d, *J*=1.2 Hz, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 304.2, 계산치 $[C_{15}H_{13}NO_4S+H]^+$ 304.1.

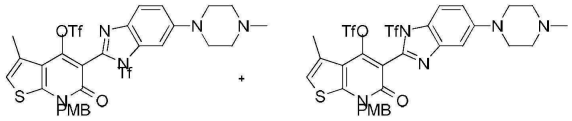
[0200] 4-하이드록시-7-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온



[0201] LDA (34 mL, THF/헥산 중 1 M, 34 mmol)의 용액을 무수 THF (28 mL) 중의 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (922 mg, 3.04 mmol) 및 1-(4-메톡시 벤질)-5-메틸-1H-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (925 mg, 3.04 mmol)의 용액에 아르곤 하에 40℃에서 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 2시간 동안 40℃에서 교반하였고, 실온에서 수성 NH_4Cl (25 mL)으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (25 mL)로 희석시켰고, DCM (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O로 1회 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 생성물 및 미고리화된 에스테르의 혼합물을 얻었다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (구배: EtOAc/hex 0-40%, 이후 MeOH/DCM 0-25%)로 정제하여 생성물 및 미고리화된 에스테르의 혼합물(900 mg)을 얻었다.

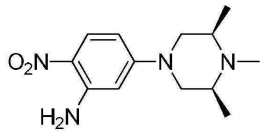
[0202] 상기 생성물 및 미고리화된 에스테르의 혼합물(900 mg)을 무수 THF (9 mL)에서 실온에서 아르곤 하에 용해시켰다. LDA (5 mL, THF/헥산 중 1 M)의 용액을 40℃에서 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였고, 상기에 대한 것과 같이 이를 생성하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (구배: MeOH/DCM 0-20%)로 정제하여 크림 고형물 (325 mg, 21%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ 12.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.80-3.61 (m, 6H), 3.60-3.51 (m, 4H), 2.89-2.88 (m, 4H), 2.63 (s, 3H); OH기로 인한 신호는 용이하게 검출될 수 없었다. MS ESI $[M+H]^+$ 516.2, 계산치 $[C_{28}H_{29}N_5O_3S+H]^+$ 516.2.

[0203] 7-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-(5 및 /or 6)-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트

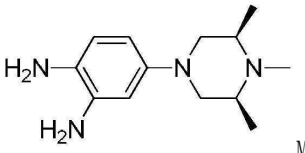
[0204] 
표제 화합물을 DCM (12 mL) 중의 4-하이드록시-7-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (320 mg, 0.62 mmol), 피리딘 (1.0 mL, 12.4 mmol), Tf_2O (0.833 mL, 4.96 mmol)를 사용하여 일반 방법 B에 따라 제조하여 짙은 갈색 오일을 얻었다. 2개의 위치이성질체의 중간 혼합물로서 얻은 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS ESI $[M + H]^+$ 780.0, 계산치 $[C_{30}H_{27}F_6N_5O_7S_3+ H]^+$ 780.1.

[0205] <u>에틸 2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트</u>

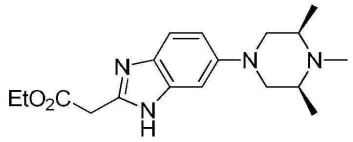
[0206] *A. 2-니트로-5-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)아닐린*

[0207] 
5-클로로-2-니트로아닐린 (1.73 g, 10 mmol), (3r,5s)-rel-1,2,6-트리메틸피페라진 (1.41 g, 11 mmol) 및 K_2CO_3 (2.72 g, 20 mmol)의 혼합물을 140℃에서 4시간 동안 마이크로웨이브로 조사하였다. H_2O (150 mL)를 이후 교반하면서 첨가하였고, 흡입 여과시키고, H_2O로 세정하고, 건조시켜 갈색 고형물 (2.47 g, 94%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ 7.79 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H, NH_2), 6.41 (dd, *J*=9.6, 1.6 Hz, 1H), 6.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 2.59 (t, *J*=11.8 Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.05 (d, *J*=6.0 Hz, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 265.3, 계산치 $[C_{13}H_{20}N_4O_2+H]^+$ 265.2.

[0208] *B. 4-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)벤젠-1,2-디아민*

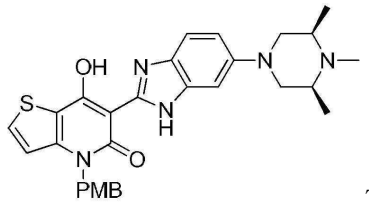
[0209] 
MeOH (30 mL) 중의 2-니트로-5-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)아닐린 (2.47 g, 9.4 mmol)의 현탁액에 10% Pd/C (247 mg, 10% wt.)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 벌룬 O/N 하에 수소화시켰다. 추가적인 10% Pd/C (124 mg, 5% wt.)를 첨가한 이후, 이를 H_2 벌룬 O/N 하에 수소화시키고, 여과시키고, 농축시키고, 건조시켜, 짙은 갈색 고형물 (2.25 g, 정량적)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 6.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J*=8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.18 (d, *J*=5.6 Hz, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 235.3, 계산치 $[C_{13}H_{22}N_4+H]^+$ 235.2.

[0210] *C. 에틸 2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트*

[0211] 
EtOH (40 mL) 중의 4-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)벤젠-1,2-디아민 (2.25g, 9.4 mmol)의 용액에 에틸 3-에톡시-3-이미노프로피오네이트 하이드로클로라이드 (2.93 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 용매의 제거후, 이를 DCM/MeOH (100 mL/10 mL)로 희석시켰고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)로 염기화시켰고, 분리하였다. 수성층을 DCM (60 mLx2)로 추출하고, 조합된 추출물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (구배: 100% EtOAc, 이후 MeOH/DCM 0-20%)로 정제

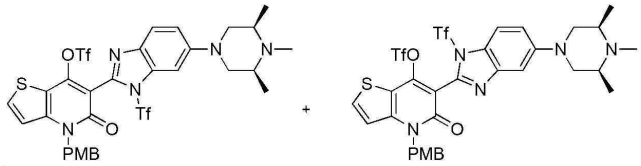
하여 짙은 오렌지색 고형물 (2.32 g, 73%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ 10.13 (br s, 1H, NH), 7.53-6.88 (m, 3H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.43 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, *J*=6.0 Hz, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 331.3, 계산치 $[C_{18}H_{26}N_4O_2+H]^+$ 331.2.

[0212] 7-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-6-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온



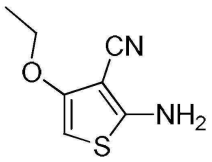
[0213] THF (20 mL) 중의 1-(4-메톡시벤질)-1H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (1.16g, 4 mmol) 및 에틸 2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (990 mg, 3 mmol)의 혼합물에 LDA (THF/hex 중 1.0 M, 10 mL, 10 mmol)을 실온에서 적가하였다. 첨가 이후, 생성된 혼합물을 1시간 동안 40℃에서 교반하였고, DCM으로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭시켰고, DCM으로 추출하였다. 조합된 추출물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(구배: 20-100% EtOAc/hex, 이후 MeOH(0.5% NH_3)/DCM 0-20%)로 정제하여 고리화된 및 미고리화된 생성물의 혼합물을 갈색 폼(1.10 g)으로 얻었다. 혼합물을 THF (15 mL)에 재용해시켰고, LDA (THF/hex 중 1.0 M, 6 mL, 6 mmol)를 실온에서 적가하였다. 과정 및 실시는 모두 상기와 동일하였다. 표제 화합물을 오렌지색 고형물 (630 mg, 40%)로서 얻었다. MS ESI $[M+H]^+$ 530.3, 계산치 $[C_{29}H_{31}N_5O_3S+H]^+$ 530.2.

[0214] 4-(4-메톡시벤질)-5-옥소-6-(1-((트리플루오로메틸)설포닐)-(5 및/또는 6)-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄 설포네이트



[0215] 일반 방법 B에 따라, DCM (15 mL) 중의 7-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-6-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (106 mg, 0.2 mmol)의 용액에 피리딘 (0.32 mL, 4 mmol), 그 다음 Tf_2O (0.27 mL, 1.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하고, DCM (10 mL)로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (15 mL)로 켄칭시켰고, DCM (20 mLx2)로 추출하고, 농축시켜 갈색 오일로서 조 표제 화합물 (2개의 위치이성질체의 중간 혼합물)을 얻었고, 이를 후속 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS ESI $[M+H]^+$ 794.1, 계산치 $[C_{31}H_{29}F_6N_5O_7S_3+H]^+$ 794.11.

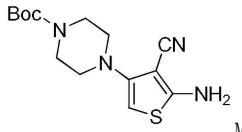
[0216] 2-아미노-4-에톡시티오펜-3-카보니트릴의 합성



[0217] $MeC(OMe)_3$ (2.26 mL, 12.3 mmol) 및 $CH_2(CN)_2$ (0.78 mL, 12.3 mmol)의 혼합물을 실온으로 냉각시키기 전에 3시간 동안 65℃에서 교반하였다. THF (10 mL) 및 황 (395 mg)을 첨가하고, 그 다음 Et_3N (1.72 mL, 12.3 mmol)의 적가를 후속하였다. 생성된 반응 혼합물을 15분 동안 60℃에서 교반하였고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 H_2O 사이에서 분리하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 DCM으로 분말화하고, 여과하여 갈색 고형물 (1.23 g, 60%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR

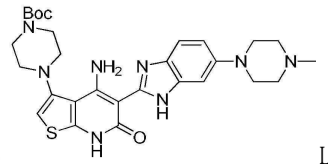
(400 MHz, *CD_3OD*) δ 5.27 (s, 1H), 3.99 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); MS ESI $[M + H]^+$ 169.0, 계산치 $[C_7H_8N_2OS+H]^+$ 169.0.

[0218] tert-부틸 4-(5-아미노-4-시아노티오펜-3-일)피페라진-1-카복실레이트



[0219] $MeC(OMe)_3$ (1.3 mL, 10 mmol) 및 $CH_2(CN)_2$ (0.66 g, 10 mmol)의 혼합물을 17시간 동안 80℃에서 폐쇄된 바이알에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉시켰고, tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (2.79 g, 15.0 mmol)를 첨가하였다. 교반하면서의 가열을 65℃에서 5시간 동안 지속하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. S_8 (0.34 g) 및 무수 THF (10 mL) 을 첨가하였다. 현탁액을 40℃에서 교반하면서 가열하였다. Et_3N (1.3 mL, 9.3 mmol)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 오일 배스 온도를 60℃로 증가시키고, 교반을 11시간 동안 지속하였다. 반응물을 이후 감압 하에 농축시켰고, 플래시 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산:EtOAc 5-50 %)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-아미노-4-시아노티오펜-3-일)피페라진-1-카복실레이트를 밝은 오렌지색 고형물 (0.71 g, 23 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ 7.12 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.90-2.81 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). MS ESI $[M+H]^+$ 309.3, 계산치 $[C_{14}H_{20}N_4O_2S + H]^+$ 309.1.

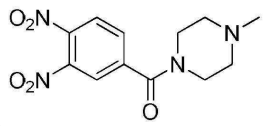
[0220] tert-부틸 4-(4-아미노-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노-[2,3-b]피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트



[0221] LiHMDS (THF 중 1.0 M, 2.8 mL, 2.8 mmol)을 실온에서 아르곤 하에서 무수 THF (10 mL) 중의 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.170 g, 0.56 mmol) 및 tert-부틸 4-(5-아미노-4-시아노티오펜-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (0.175 g, 0.56 mmol)의 교반된 현탁액에 적가하였다. 반응물을 추가 5분 동안 실온에서 교반하였고, 이후 오일 배스 중에서 40℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭시키고, 감압 하에 농축하고, 플래시 크로마토그래피 (MeOH/DCM 0-20 %)로 정제하여 밝은 황갈색 고형물 (83 mg, 26%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); MS ESI $[M+H]^+$ 565.3, 계산치 $[C_{28}H_{36}N_8O_3S +H]^+$ 565.4.

[0222] 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트

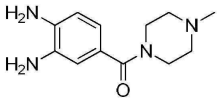
[0223] *A. (3,4-디니트로페닐)(4-메틸피페라진-1-일)메탄온*



[0224] 무수 DCM (20 mL)에서 3,4-디니트로벤조산 (1.23 g, 5.8 mmol)의 현탁액에 실온에서 옥살릴 염화물 (1.0 mL, 11.7 mmol) 그 다음 무수 DMF (2 방울)을 적가하였다. 반응물을 밤새 교반하였고, 이후 실온에서 농축시켰다. 잔류물을 무수 THF (40 mL)에 0℃에서 아르곤 하에 용해시켰다. 1-메틸피페라진 (1.3 mL, 11.7 mmol)을 적가하였다 (점성의 백색 현탁액을 간헐적 진탕과 함께 교반하였다). 첨가 이후, 냉각을 냉각 배스가 제거되기 전에 10분 동안 지속하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 이후, H_2O를 첨가하였다. THF를 감압 하에 제거하여, 수성 잔류물을 추출하였다 (CH_2Cl_2; CH_2Cl_2 중 2 % MeOH, 2x). 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 밝은 오렌지색 고형물 (1.77 g, 정량)로서 (3,4-디니트로페닐)(4-메틸

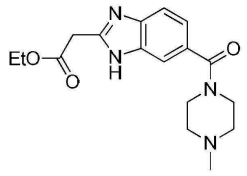
피페라진-1-일)메타논을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 8.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.24-2.53 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). MS ESI [M+H]$^+$ 295.2, 계산치 [$C_{12}H_{14}N_4O_5$ + H]$^+$ 295.1.

[0225] *B. (3,4-디아미노페닐)(4-메틸피페라진-1-일)메탄온*



[0226] THF (25 mL) 및 EtOH (50 mL) 중의 (3,4-디니트로페닐)(4-메틸피페라진-1-일)메탄온 (0.53 g, 1.8 mmol)의 용액을 N_2로 탈기시켰다. Pd/C (191 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 반응물을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 셀라이트를 통해 여과시키고, 감압 하에 농축시켰고, 보라색 고형물 (0.44 g, 정량)로서 (3,4-디아미노페닐)(4-메틸피페라진-1-일)메타논을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 6.61-6.55 (m, 1H), 6.47-6.45 (m, 2H), 4.81 (br.s, 2H), 4.58 (br. s, 2H), 3.50-3.39 (m, 4H), 2.34-2.22 (m, 4H), 2.18 (s, 3H). MS ESI [M+H]$^+$ 235.1, 계산치 [$C_{12}H_{18}N_4O$ + H]$^+$ 235.1.

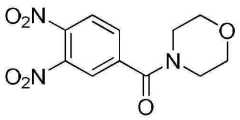
[0227] *C. 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트*



[0228] 무수 EtOH (100 mL) 중의 (3,4-디아미노페닐)(4-메틸피페라진-1-일)메탄온 (0.44 g, 1.8 mmol) 및 3-에톡시-3-이미노프로판산 하이드로클로라이드 (1.07 g, 5.5 mmol)를 아르곤 하에 65℃에서 밤새 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (15 mL)에서 취하였고, 10% 수성 Na_2CO_3로 중화시켰고, CH_2Cl_2 (2x)로 추출하였고, (염수)로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중의 0-50 % MeOH)로의 정제는 황색 폼 (0.31 g, 52%)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD*$_3$*OD*) δ 7.71-7.57 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.91-3.40 (m, 4H), 2.62-2.38 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); Signals due to CH_2-ester are absent in CD_3OD. MS ESI [M+H]$^+$ 331.2, 계산치 [$C_{17}H_{22}N_4O_3$+H]$^+$ 331.2.

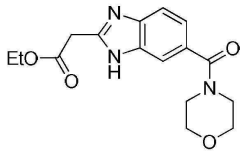
[0229] <u>에틸 2-(6-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트</u>

[0230] *A. (3,4-디니트로페닐)(모폴리노)메탄온*



[0231] 무수 DCM (50 mL) 중의 3,4-디니트로벤조산 (1.30 g, 6.1 mmol)의 현탁액에 실온에서 $(COCl)_2$ (1.0 mL, 11.7 mmol) 그 다음 무수 DMF (2 방울)을 적가하였다. 반응물을 밤새 교반하였고, 그 다음 실온에서 농축시켰다. 잔류물을 무수 THF (24 mL)에 아르곤 하에 0℃에서 용해시켰다. 모폴린 (1.0 mL, 11.6 mmol)을 적가하였다 (점성의 백색 현탁액을 간헐적 진탕과 함께 교반하였다). 첨가 이후, 냉각을 냉각 배스를 제거하기 이전에 10분 동안 지속하였다. 실온에서 3시간 동안 반응물을 교반한 이후, H_2O를 첨가하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 수성 잔류물을 추출하였다 (CH_2Cl_2, 2x). 조합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켜 밝은 오렌지색 고형물 (1.8 g, 정량)으로서 (3,4-디니트로페닐)모폴리노)메탄온을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.28 - 8.31 (m, 2 H), 8.00 (dd, *J*=8.28, 1.76 Hz, 1 H), 3.39 - 3.80 (m, 8 H).

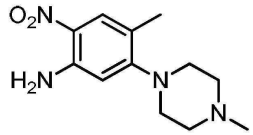
[0232] *B. 에틸 2-(6-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트*



[0233] THF (30 mL) 및 EtOH (60 mL) 중의 (3,4-디니트로페닐)(모폴리노)메탄온 (0.83 g, 2.9 mmol)의 용액을 N_2로 탈기시켰다. Pd/C (0.31 mg, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 셀라이트를 통해 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 보라색 폼으로서 (3,4-디아미노페닐)(모폴리노)메탄온을 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z* 계산치 $[C_{11}H_{15}N_3O_2 + H]^+$ 222.1; 실측시 222.2. 무수 EtOH (100 mL) 중의 상기 물질 및 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (1.2 g, 6.2 mmol)을 아르고 하에 65℃에서 교반하면서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중의 0-20 % MeOH)에 의한 정제로 옅은 적색 폼 (0.43 g, 47%)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 - 7.76 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.28, 1.51 Hz, 1 H), 4.22 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H), 4.00 - 4.05 (m, 2 H), 3.70 (br. s., 8 H), 1.28 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H); CH_2-에스테르로 인한 신호는 CD_3OD 중에 존재하지 않았다; MS ESI $[M+H]^+$ 318.2, 계산치 $[C_{17}H_{22}N_4O_3+H]^+$ 318.1.

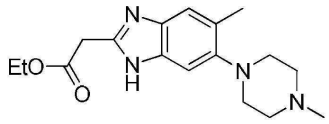
[0234] <u>에틸 2-(5-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트</u>

[0235] *A. 4-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-니트로아닐린*



[0236] 5-클로로-4-메틸-2-니트로아닐린 (0.32 g, 1.7 mmol) 및 1-메틸피페라진 (1.5 mL, 13.5 mmol)을 30분 동안 80℃에서, 이후 1일 동안 105℃에서 및 2일 동안 120℃에서 밀봉된 튜브 중에서 가열하였다. 반응물을 이후 냉각시키고, H_2O로 희석시키고, 여과하였다. 수집된 고형물을 H_2O로 세정하고, 진공 하에 건조시켜 황색 고형물 (0.36 g, 84 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ 7.72 (s, 1 H), 7.27 (s, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 2.97-2.86 (m 4 H), 2.49-2.39 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H). LCMS (ESI) *m/z* 계산치 $[C_{12}H_{18}N_4O_2 + H]^+$ 251.1; 실측치 235.3.

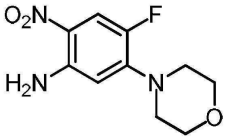
[0237] *B. 에틸 2-(5-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트*



[0238] EtOH (50 mL), THF(25 mL) 중의 4-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-니트로아닐린 (0.36 g, 1.4 mmol) 및 Pd/C (10 %, 81 mg, 0.08 mmol)을 N_2로 탈기시키고, 이후 5일 동안 H_2 (1 atm) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 패드를 EtOH로 세정하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 황갈색 고형물 (0.35 g, 정량)로서 4-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)벤젠-1,2-디아민을 수득하였다. 무수 EtOH (70 mL) 중의 상기 물질 (0.35 g) 및 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (0.81 g, 4.1 mmol)를 아르곤 하에서 65℃에서 밤새 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 감압 하에 농축시키고, H_2O (20 mL) 중에서 취하였고, pH 9에서 2 M 수성 Na_2CO_3로 염기화시켰다. 혼합물을 DCM (2x)로 추출하였고; 유기 추출물을 건조시켰고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중의 0-30 % MeOH)에 의한 정제로 황색 폼 (0.36g, 82%)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.22 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H), 2.95 - 3.03 (m, 4 H), 2.88-2.58 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.28 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H); CH_2-에스테르에 기인한 신호는 CD_3OD 중에 존재하지 않았다; LCMS (ESI) *m/z* 계산치 $[C_{17}H_{24}N_4O_2+ H]^+$ 317.2; 실측치 317.3.

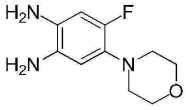
[0239] 에틸 2-(5-플루오로-6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트

[0240] *A. 4-플루오로-5-모폴리노-2-니트로아닐린*



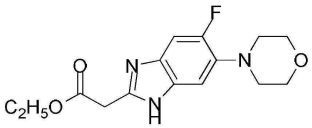
[0241] 5-클로로-4-플루오로-2-니트로아닐린 (1.0 g, 5.24 mmol), 모폴린 (1.37 mL, 15.7 mmol) 및 DMSO (5 mL)의 혼합물을 오일 배스 중에서 140℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이후 H_2O (50 mL)를 80℃로 교반하면서 가열하여 생성물을 침전시켰고, 실온으로 현탁시키고, 흡입 여과시키고, H_2O로 세척하고, 건조시켜 황색 고형물 (1.25 g, 94%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.17 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.83 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 3.22 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); MS ESI $[M+H]^+$ 242.1, 계산치 $[C_{10}H_{12}FN_3O_3+H]^+$ 242.1.

[0242] *B. 4-플루오로-5-모폴리노벤젠-1,2-디아민*



[0243] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 실온에서 아르곤 블랭킷 하에 4-플루오로-5-모폴리노-2-니트로아닐린 (0.123 g) 및 MeOH (37 mL)를 충전하였다. 반응물을 60-65℃로 서서히 가열하였고, 히드라진 하이드레이트 (0.86 mL)를 반응물에 약 5분 내에서 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 65-70℃에서 교반하였다. 반응 완료 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 아르곤 하에 촉매를 여과시키고, MeOH (5 mL * 2)로 셀라이트 패드를 세척하였다. 조합된 여과물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (구배: MeOH/DCM 0-25%)에 의해 정제하여 밝은 갈색 고형물 (0.615 g, 57%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 6.51- 6.47 (m, 2H), 3.81 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.93 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); MS ESI $[M+H]^+$ 212.0, 계산치 $[C_{10}H_{14}FN_3O+H]^+$ 212.1.

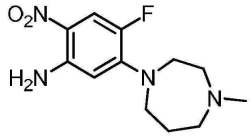
[0244] *C. 에틸 2-(5-플루오로-6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트*



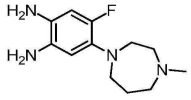
[0245] EtOH (30 mL) 중의 4-플루오로-5-모폴리노벤젠-1,2-디아민 (0.615 g, 2.91 mmol)의 용액에 2회 동등량으로 각각 5분의 간격으로 에틸 3-에톡시-3-이미노프로피오네이트 하이드로클로라이드 (1.14 g, 5.82 mmol)를 첨가하였다. 이후 2시간 동안 65℃에서 반응물을 교반하였다. 반응 완료 이후, 감압하에 반응물을 농축시켜 점성의 갈색 오일이 뒤에 남겨졌다. 생성된 오일에 H_2O (25 mL)을 첨가하였고, 2 M 수성 Na_2CO_3을 사용하여 pH ~ 10으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM (30 mL * 2)로 추출하여 조합된 추출물을 농축시키고 플래시 크로마토그래피 (구배: Hex/ EtOAc 0-40%, 이후 MeOH/DCM 0-20%)로 정제하여 갈색 고형물 (0.786 g, 88%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.26 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H),4.25 - 4.20 (m, 2H), 3.88 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 3.08 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 308.1.0, 계산치 $[C_{15}H_{18}FN_3O_3+H]^+$ 308.1.

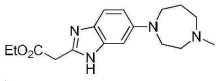
[0246] 에틸 2-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트

[0247] *A.5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2-니트로아닐린*

[0248] 
5-클로로-2-니트로아닐린 (8.63 g, 50 mmol), 1-메틸-1,4-디아제판 (6.85 g, 60 mmol) 및 K_2CO_3 (8.28 g, 60 mmol)의 혼합물을 20시간 동안 90℃에서 가열하였다. H_2O (500 mL)로 희석시킨 이후, 이를 EtOAc (60 mL x 3)로 추출하고, 농축시키고, 건조시켜 짙은 적색 오일 (12.50 g)로서 조물질 5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2-니트로아닐린을 얻었다. NMR은 생성물 및 5-클로로-2-니트로아닐린의 혼합물 (2:1)을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.72 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J*=9.8, 2.6 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.58 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 251.3, 계산치 $[C_{12}H_{18}N_4O_2+H]^+$ 251.15.

[0249] *B. 4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)벤젠-1,2-디아민*

[0250] 
MeOH (150 mL) 중의 조물질 5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2-니트로아닐린 (12.50 g) 및 라니-니켈 (1.25 g)의 혼합물에 65℃에서 10분에 걸쳐 N_2H_4-H_2O (12.0 mL)를 첨가하였다. 첨가 이후, 생성된 혼합물을 30분 동안 70℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각시, 이를 셀라이트를 통해 여과시키고, MeOH로 세정하였다. 여과물을 농축시키고 건조시켜 짙은 적갈색 오일 (10.57 g)로서 조물질 4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)벤젠-1,2-디아민을 얻었다.

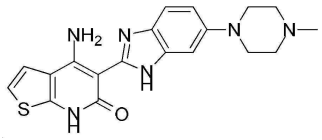
[0251] 
^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 6.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H).

[0252] *C. 에틸 2-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트*

[0253] EtOH (200 mL) 중의 조물질 4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)벤젠-1,2-디아민 (10.57 g) 및 에틸 3-에톡시-3-이미노프로피오네이트 하이드로클로라이드 (19.50 g, 100 mmol)의 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 용매의 제거 이후, 이를 H_2O (50 mL)로 희석하고, 2 M 수성 Na_2CO_3 (40 mL)로 염기화시키고, DCM (60 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 추출물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (구배: 0-100% EtOAc/헥산, 이후 MeOH/DCM 0-25%)로 정제하여 짙은 갈색 오일로서 표제 화합물 (7.31 g, 3단계에 걸쳐 46%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.38 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 4.22 (q, *J* =6.8 Hz, 2H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.54 (t, *J* =6.4 Hz, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.29 (t, *J* =7.0 Hz, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 317.3, 계산치 $[C_{17}H_{24}N_4O_2+H]^+$ 317.20.

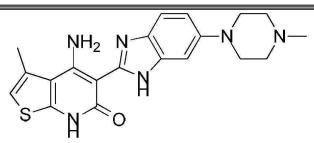
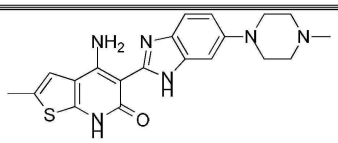
[0254] **대표적 실시예:**

[0255] <u>A1: 4-아미노-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온</u>

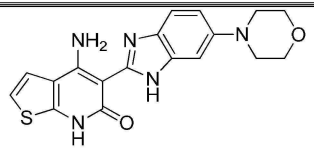
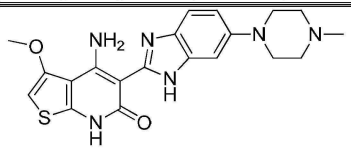
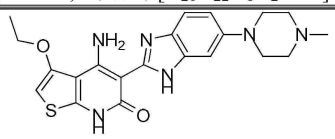
[0256] 
무수 THF (40 mL) 중의 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (2.42 g, 8.05 mmol) 및 2-아미노티오펜-3-카보니트릴 (1.0 g, 8.05 mmol)의 용액에 아르곤 하에 40℃에서 15분에 걸쳐 LDA (40 mL, THF 중 1 M/헥산, 40 mmol)를 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였고, 이후 실온에서 수성 NH_4Cl (50 mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 H_2O (125 mL)로 희석시켰고, 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된

유기층을 H_2O로 1회 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 DCM (20 mL), 그 다음 MeOH (25 mL)로 분말화하여 밝은 갈색 고형물 (1.95 g, 64%)로서 표제 화합물을 얻었다.

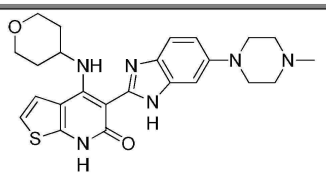
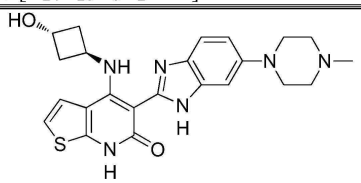
[0257] 유리 염기 (1.95 g)를 MeOH (50 mL)에 현탁시켰고, 실온에서 1 M HCl-Et_2O (13 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 15분 동안 교반하였고, 진공 하에 농축시키고, MeOH (2 x 25 mL)로 공비혼합하여 짙은 갈색 고형물 (2.28 g, 62%)로서 HCl 염을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.69 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.34-3.18 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); MS ESI $[M + H]^+$ 381.2, 계산치 $[C_{19}H_{20}N_6OS+H]^+$ 381.1.

실시예/ **IUPAC** 명칭	구조	수율; 설명; 염
A2: 4-아미노-3-메틸-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		64 mg (38%); 회색 고형물 2HCl
시약 (일반 방법 A1): 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (110 mg, 0.36 mmol), 2-아미노-4-메틸티오펜-3-카보니트릴 (50 mg, 0.36 mmol), LDA (1.62 mL, THF 중 1 M/헥산, 1.62 mmol), 무수 THF (5.0 mL)		
^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.72 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.41(dd, *J*=8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS calcd; MS ESI $[M+H]^+$ 395.3, 계산치 $[C_{20}H_{22}N_6OS+H]^+$ 395.1		
A3: 4-아미노-2-메틸-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		18 mg (10%); 밝은 갈색 고형물 2HCl
시약 (일반 방법 A1): 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (110 mg, 0.36 mmol), 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카보니트릴 (50 mg, 0.36 mmol), LDA (1.80 mL, THF 중 1 M/헥산, 1.80 mmol), 무수 THF (5.0 mL)		
^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS calcd; MS ESI $[M+H]^+$ 395.3, 계산치 $[C_{20}H_{22}N_6OS+H]+$ 395.1		

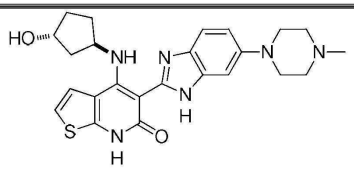
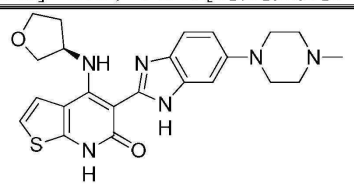
[0258]

A4: 4-아미노-5-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		0.51 g (51%); 밝은 황갈색 고형물; 유리 염기
시약 (일반 방법 A1): LiHMDS (THF 중 1.0 M, 14.3 mL,14.3 mmol)을 무수 THF (20 mL) 중의 2-아미노티오펜-3-카보니트릴 (0.340 g, 2.73 mmol), 에틸 2-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.829 g, 2.86 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하에 실온에서 20 분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 40 °C 에서 1 시간 동안 가열하고, 이후 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl 로 켄칭시키고, 감압 하에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (MeOH-CH_2Cl_2 0-7 %)로 정제하였다. 작은 샘플을 분취 HPLC 로 재정제하여 TFA 염 (밝은 황색 고형)을 수득하였다.. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 12.18 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.36-7.24 (br.s, 1H), 7.20 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 4H); 3 개의 교환가능한 양성자는 2 개의 매우 넓은 피크 13.47-12.46 (brs, 1H) 및 9.30-7.67 (brs, 2H)에 기인할 것일 수 있다, MS ESI $[M+H]^+$ 368.2, 계산치 $[C_{18}H_{17}N_5O_2S+H]^+$ 368.1.		
A5: 4-아미노-3-메톡시-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		55 mg (11%); 갈색 고형물; TFA
시약 (일반 방법 A1): 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (302 mg, 1 mmol), 2-아미노-4-메톡시티오펜-3-카보니트릴 (154 mg, 1 mmol), LDA (THF/hex 중 1.0 M, 5 mL, 5 mmol), THF (10 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD*$_3$*OD*) δ 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.87 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 411.3, 계산치 $[C_{20}H_{22}N_6O_2S+H]^+$ 411.2.		
A6: 4-아미노-3-에톡시-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		200 mg (61%); 짙은 갈색 고형물; 2HCl 염
시약 (일반 방법 A1): 2-아미노-4-에톡시티오펜-3-카보니트릴 (111 mg, 0.66 mmol), 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (200 mg, 0.66 mmol), LiHMDS (THF 중 1 M, 2.65 mL, 2.65 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD*$_3$*OD*) δ 7.72 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1 H), 6.08 (s, 1H), 4.08 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.96 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 3.68 (d, *J*=11.8 Hz, 2H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.42 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 425.3, 계산치 $[C_{21}H_{24}N_6O_2S+H]^+$ 425.2.		

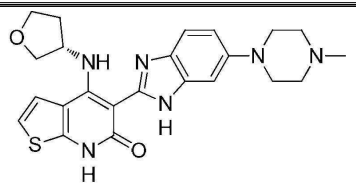
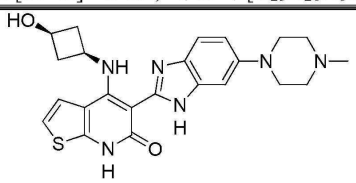
[0259]

A7: 5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		35 mg (43%); 갈색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.11 g, 0.14 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (0.035 g, 0.35 mmol), DCM (15 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 717.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.21.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.10 g, 0.14 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.65 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.19 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, 4H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.29-3.09 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.3, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A8: 4-(((1r,3r)-3-하이드록시사이클로부틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		18 mg (16%); 황색 고형물; 2 HCl
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.17 g, 0.22 mmol), (1r,3r)-3-아미노사이클로부탄올 HCl 염 (0.068 g, 0.55 mmol), DCM (10 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 703.2, 계산치 $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703.19.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(((1r,3r)-3-하이드록시사이클로부틸)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.16 g, 0.22 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.69 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 3H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2 H); MS ESI $[M+H]^+$ 451.3, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451.2.		

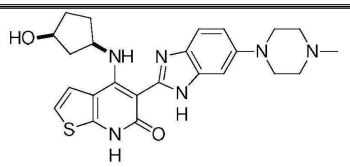
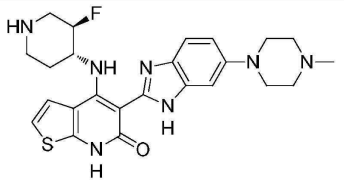
[0260]

A9: 4-(((1R*,3R*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		15 mg (11%); 황색 고형물; 2 HCl
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.17 g, 0.22 mmol), (1R*,3R*)-3-아미노사이클로펜타놀 HCl 염 (0.076 g, 0.55 mmol), DCM (10 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 717.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.21.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(((1R*,3R*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.16 g, 0.22 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A10: (R)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		87 mg (53%); 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.23 g, 0.30 mmol), (R)-테트라하이드로푸란-3-아민 (0.11 g, 0.90 mmol), DCM (12 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 703.2, 계산치 $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703.19.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (R)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.21 g, 0.30 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.61 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 5H), 3.65 (br.s., 2H), 3.38-3.26 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 451.2, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451.2.		

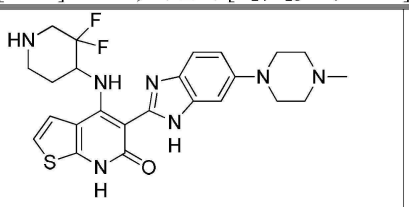
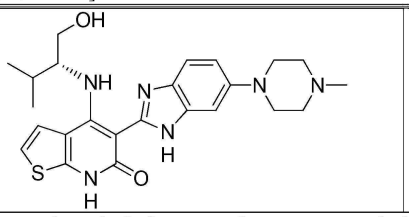
[0261]

A11: (S)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		61 mg (36%); 갈색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로-티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.23 g, 0.30 mmol), (S)-테트라하이드로푸란-3-아민 (0.11 g, 0.90 mmol), DCM (12 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 703.2, 계산치 $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703.19.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (S)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.21 g, 0.30 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 5H), 3.66 (br.s., 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 451.2, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451.18.		
A12: 4-(((1s,3s)-3-하이드록시사이클로부틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		101 mg (60%); 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로-티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.23 g, 0.30 mmol), (1s,3s)-3-아미노사이클로부탄올 HCl 염 (0.11 g, 0.90 mmol), DMF (8 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 703.1, 계산치 $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703.19.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(((1s,3s)-3-하이드록시사이클로부틸)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.21 g, 0.30 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.97-3.79 (m, 3H), 3.73-3.50 (m, 3H), 3.40-3.26 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 451.2, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451.2.		

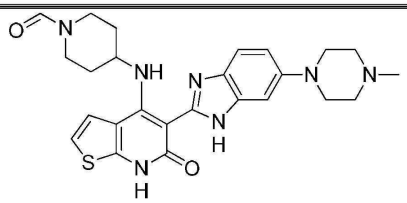
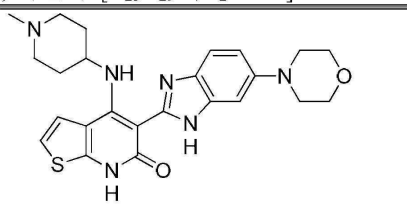
[0262]

A13: 4-(((1R*,3S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		96 mg (57%); 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로-티에노[2,3-b]피리딘-4-일 (0.23 g, 0.30 mmol), (1S*,3R*)-3-아미노사이클로펜타놀 HCl 염 (0.12 g, 0.90 mmol), DMF (8 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 717.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.21.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(((1R*,3S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.21 g, 0.30 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.09-1.82 (m, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A14: 4-(((3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		126 mg (58%); 오렌지 고형물; 2 TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.24 g, 0.31 mmol), (3R,4R)-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (0.20 g, 0.93 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 702.2, 계산치 $[C_{37}H_{44}FN_7O_4S+H]^+$ 702.3.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (3R,4R)-tert-부틸 3-플루오로-4-((7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (0.26 g, 0.31 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=1.8, 8.8 Hz, 1H), 5.13-4.87 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.94-3.50 (m, 6H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.28-3.07 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.49-2.37 (m,		

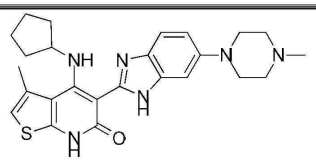
[0263]

1H), 2.19-2.05 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 482.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}FN_7OS+H]^+$ 482.2.		
A15: 4-((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		134 mg (59%); 황색 고형물; 2 TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.24 g, 0.31 mmol), tert-부틸 4-아미노-3,3-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (0.22 g, 0.93 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M-CF_3O_2S+H]^+$ 719.2, 계산치 $[C_{37}H_{43}F_2N_7O_4S]^+$ 719.31.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): tert-부틸 3,3-디플루오로-4-((7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (0.26 g, 0.31 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.13 (dd, *J*=1.8, 9.0 Hz, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 3.96-3.45 (m, 8H), 3.29-3.04 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.59-2.41 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 500.2, 계산치 $[C_{24}H_{27}F_2N_7OS+H]^+$ 500.2.		
A16: (R)-4-((1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		40 mg (29%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), (R)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올 (0.12 g, 1.2 mmol), DMF (7 mL). ESI $[M+H]^+$ 719.2, 계산치 $[C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 719.2		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (R)-4-((1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (조물질, 0.30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.65 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.21 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.23 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ESI $[M+H]^+$ 467.3, 계산치 $[C_{24}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 467.2		

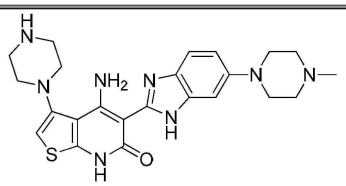
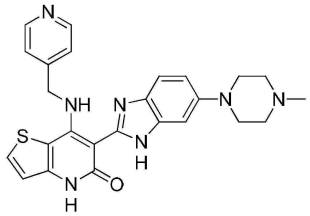
[0264]

A17: 4-((5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카브알데하이드		40 mg (27%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), 4-아미노피페리딘-1-카브알데하이드 (0.15 g, 1.2 mmol), DMF (7 mL). ESI $[M+H]^+$ 744.1, 계산치 $[C_{34}H_{36}F_3N_7O_5S_2 + H]^+$ 744.2		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-((7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카브알데하이드 (조물질, 0.30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.06 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.18-7.06 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.20 (br s, 4H), 2.66 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.91-1.69 (m, 2H); ESI $[M+H]^+$ 492.2, 계산치 $[C_{25}H_{29}N_7O_2S + H]^+$ 492.2		
A18: 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		15 mg (8%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약: (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-모폴리노-1-((트리플루오로-메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로-메탄설포네이트 (조물질, 0.41 mmol), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.19 g, 1.6 mmol), DMF (7 mL). ESI $[M+H]^+$ 717.1, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 717.2		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(4-메톡시벤질)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(5 및/또는 6-모폴리노-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (조물질, 0.30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.52-7.43 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H); ESI $[M+H]^+$ 465.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465.2		

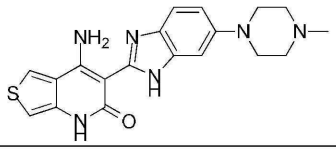
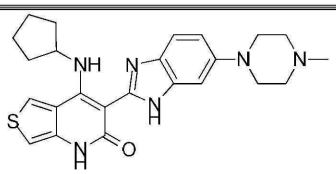
[0265]

A19: 4-(사이클로펜틸아미노)-3-메틸-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		59 mg (36%); 황색 고형물 2HCl
단계-01: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (242 mg, 0.31 mmol), 사이클로펜틸아민 (80 mg, 0.93 mmol), DMF (4 mL); MS 계산치; MS ESI $[M+H]^+$ 715.2, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_4S_2+H]^+$ 715.2		
단계-02: 시약 (일반 방법 D): 4-(사이클로펜틸아미노)-7-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (245 mg), TFA (6 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.72 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.68-1.61 (m, 6H), 1.46-1.44 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 463.2, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6OS+H]^+$ 463.2		
A20: 3-메틸-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		60 mg (35%); 황색 고형물 2HCl
단계-01: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-1피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노-[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (242 mg, 0.31 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (95 mg, 0.93 mmol), DMF (4 mL). MS calcd; MS ESI $[M+H]^+$ 731.2, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 731.2		
단계-02 : 시약 (일반 방법 D): 7-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (250 mg), TFA (4 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.75 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 479.1, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6O_2S+H]^+$ 479.2		

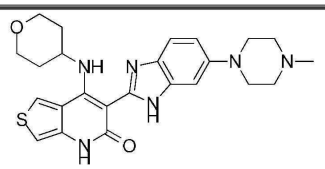
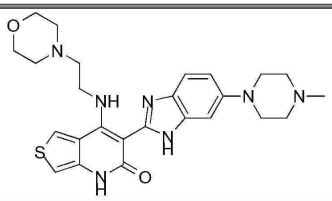
[0266]

A21: 4-아미노-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(피페라진-1-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		74 mg (82 %); 황갈색 고형물; 2TFA
DCM (20 mL) 중의 tert-부틸 4-(4-아미노-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (77.8 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 TFA (2 mL)로 처리하였다. 반응물을 감압 하에 농축하기 이전에 2.5 시간 동안 교반하였고, 분취 HPLC 로 정제하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.71 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.74-3.61 (br m, 2H), 3.46-3.38 (m, 4H), 3.37-3.28 (m, 6H), 3.26-3.11 (m, 2H), 3.00 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.4, 계산치 $[C_{23}H_{28}N_8OS+H]^+$ 465.2.		
A22: 6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((피리딘-4-일메틸)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		16 mg (9%); 황색 고형물; TFA 염
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.3 mmol), 피리딘-4-일메탄아민 (0.09 mL, 0.89 mmol)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 724.2, 계산치 $[C_{34}H_{32}F_3N_7O_4S_2+H]^+$ 724.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((피리딘-4-일메틸)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온, TFA (4 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.77 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 2H), 3.00 (m, 3H). MS ESI $[M+H]^+$ 472.3, 계산치 $[C_{25}H_{25}N_7OS+H]^+$ 472.2.		

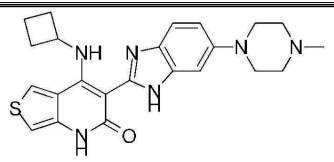
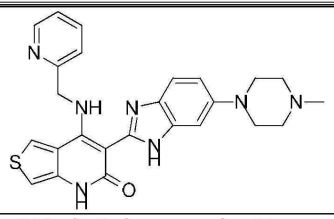
[0267]

실시예/ IUPAC 명칭	구조	수율; 설명; 염
A23: 4-아미노-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		43 mg (18%); 옅은 황색 고형물 2HCl
시약 (일반 방법 A1): 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (160 mg, 0.52 mmol), 4-아미노티오펜-3-카보니트릴 (65 mg, 0.52 mmol), LDA (2.6 mL, THF/헥산 중 1 M, 2.35 mmol), 무수 THF (6.0 mL)		
^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.39 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 381.1, 계산치 $[C_{19}H_{20}N_6OS+H]^+$ 381.1		
A24: 4-(사이클로펜틸아미노)-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		11 mg (5%); 황색 고형물 2HCl
단계-01: 시약 (일반 방법 C): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로티에노[3,4-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (223 mg, 0.29 mmol), 사이클로펜틸아민 (73 mL, 0.72 mmol), DCM (10 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 701.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_4S_2+H]^+$ 701.2		
단계-02: 시약 (일반 방법 D): 4-(사이클로펜틸아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (180 mg, 0.25 mmol), TFA (7 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.53 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.71-1.69 (m, 6H), 1.38-1.37 (m, 2H),1H 병합된 with H_2O; MS ESI $[M+H]^+$ 449.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6OS+H]^+$ 449.2.		

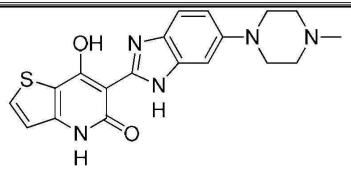
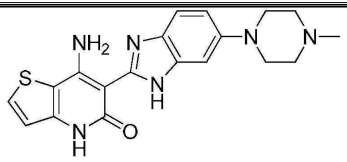
[0268]

A25: 3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		12 mg (4%); 짙은 갈색 고형물 2HCl
단계-01: 시약 (일반 방법 C): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로티에노[3,4-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (380 mg, 0.49 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (125 mg, 1.23 mmol), DCM (10 mL).MS ESI $[M+H]^+$ 717.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.2		
단계-02: 시약 (일반 방법 D): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (110 mg, 0.15 mmol), TFA (4 mL), 농축 HCl (0.5 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.50 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2 H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 4H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2		
A26: 3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((2-모폴리노에틸)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		38 mg (26%); 황색 고형물 유리 염기
단계-01: 시약 (일반 방법 C): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및 /or 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조 [d]이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로티에노[3,4-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (229 mg, 0.30 mmol), 2-모폴리노에탄아민 (97 mg, 0.75 mmol), DCM (6 mL).MS ESI $[M+H]^+$ 746.2, 계산치 $[C_{34}H_{38}F_3N_7O_5S_2+H]^+$ 746.2		
단계-02: 시약 (일반 방법 D): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((2-모폴리노에틸)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (210 mg, 0.28 mmol), TFA (4 mL), 농축 HCl (0.5 mL). ^{1}H NMR (유리 염기, 400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.37 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.05 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.75 (br.s, 4H), 3.21 (br.s, 4H), 2.85 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.68-2.64 (m, 8 H), 2.38 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 494.2, 계산치 $[C_{25}H_{31}N_7O_2S+H]^+$ 494.2		

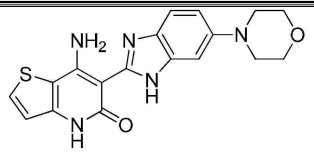
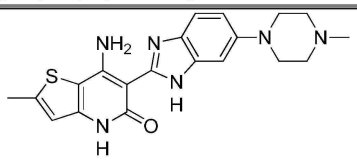
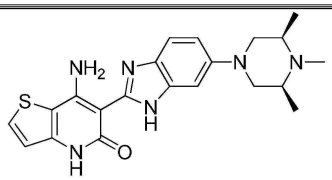
[0269]

A27: 4-(사이클로부틸아미노)-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		30 mg (20%); 황색 고형물 2HCl
단계-01: 시약 (일반 방법 C): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로티에노[3,4-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (229 mg, 0.30 mmol), 사이클로부틸아민 (53 mg, 0.75 mmol), DCM (6 mL) MS ESI $[M+H]^+$ 687.1, 계산치 $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_4S_2+H]^+$ 687.2		
단계-02: 시약 (일반 방법 D): 4-(사이클로부틸아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (210 mg, 0.28 mmol), TFA (4 mL), conc,HCl (0.5 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.51 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 435.2, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6OS+H]^+$ 435.1		
A28: 3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((피리딘-2-일메틸)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		15 mg (13%); 옅은 황색 고형물 2HCl
단계-01: 시약 (일반 방법 C): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로티에노[3,4-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (168 mg, 0.22 mmol), 2-피콜릴아민 (60 mg, 0.55 mmol), DCM (4 mL) MS ESI $[M+H]^+$ 724.1, 계산치 $[C_{34}H_{32}F_3N_7O_4S_2+H]^+$ 724.2		
단계-02: 시약 (일반 방법 D): 1-(4-메톡시벤질)-3-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((피리딘-2-일메틸)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (65 mg, 0.09 mmol), TFA (3 mL), 농축 HCl (0.5 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.62 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.49-8.43 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.02 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 472.2, 계산치 $[C_{25}H_{25}N_7OS+H]^+$ 472.2		

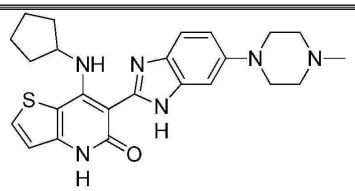
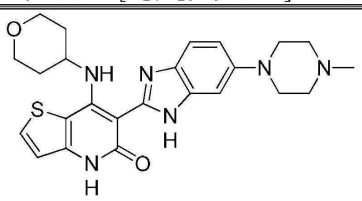
[0270]

실시예/ IUPAC 명칭	구조	수율; 설명; 염
A29: 7-하이드록시-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		6.6 mg (10%); 옅은 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 A1): 1-(4-메톡시벤질)-1H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-2,4-디온 (0.75 g, 2.6 mmol), 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.79 g, 2.6 mmol), KHMDS (13 mL, 13 mmol), THF (30 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ 13.64 (br. s, 1H), 12.64 (br.s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.04-6.88 (m, 3H), 6.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.35 (br. s., 2H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (br.s., 4H), 2.62 (br. s., 4H), 2.39 (br.s., 3 H); MS ESI [M+H]$^+$ 502.4, 계산치 [$C_{27}H_{27}N_5O_3S$+H]$^+$ 502.18.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (0.090 g, 0.18 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ 13.52-13.14 (m, 2 H), 11.25 (s, 1H), 9.79 (br. s, 1H), 7.81 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.85-3.66 (m, 2H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 2H), 2.87 (s, 3H); MS ESI [M+H]$^+$ 382.3, 계산치 [$C_{19}H_{19}N_5O_2S$+H]$^+$ 382.45.		
A30: 7-아미노-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		1.5 g (79%) 황색 고형물 유리 염기
무수 THF (55 mL) 중의 3-아미노티오펜-2-카보니트릴 (951 mg, 7.67 mmol) 및 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (2.316 g, 7.67 mmol)의 용액을 오일 배스에서 최대 40 °C 로 가열하였고, LiHMDS (30.7 mL, THF 중의 1.0 M, 30.7 mmol)을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 수득한 반응 혼합물을 40 °C 에서 2 시간 동안 교반하였고, 이후 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl 로 빙용에서 켄칭시켰다. 수성층을 EtOAc 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 로 분말화하였고, 여과시켰다. 필터 케이크를 다시 MeOH 로 분말화하고, 이후 여과시켜 밝은 황색 고형물 (1.495 g, 79%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) *δ* 12.34 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 10.73-10.47 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.90-7.78 (m, 1H), 7.52–7.43 (m, 1H), 7.09-7.25 (m, 1H), 7.00 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.65-2.54 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS ESI		

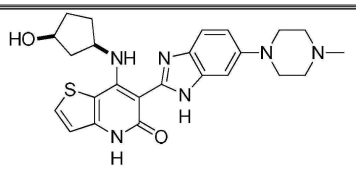
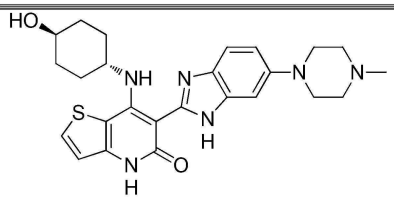
[0271]

$[M + H]^+$ 381.5 , 계산치 $[C_{19}H_{20}N_6OS + H]^+$ 381.1.		
A31: 7-아미노-6-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		16 mg (13 %); 백색 고형물; HCl
LiHMDS (THF 중의 1.0 M, 1.7 mL, 1.7 mmol)을 10 분에 걸쳐 무수 THF (10 mL) 중의 3-아미노티오펜-2-카보니트릴 (0.425 g, 0.34 mmol), 에틸 2-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.103 g, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하에 실온에서 적가하였다. 반응물을 40 °C 에서 1 시간 동안 가열하였고, 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 0-10 % 중의 MeOH) 그 다음 분취 HPLC 에 의해 직접적으로 정제하였다. 물질을 형태 EtOAc/헥산으로 추가로 재결정화하였고, MeOH 로 분말화하였다. 생성된 회색 고형물 (25 mg)을 MeOH 에 현탁시키고, HCl (Et2O 중의 1.0 M, 0.14 mL)로 실온에서 처리하였다. 반응물을 감압 하에서 유리 염기로 농축시켰다: ^{1}H NMR (400 MHz, *DMF-d_7*) δ 11.94 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.40 (br s, 4H). *3 개의 교환가능한 양성자는 H_2O 및 DMF-d_7 로 인해 피크가 불명확할 수 있다; MS ESI $[M+H]^+$ 368.2, 계산치 $[C_{18}H_{17}N_5O_2S+H]^+$ 368.1.		
A32: 7-아미노-2-메틸-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		124 mg (44%); 갈색 고형물; TFA
시약 (일반 방법 A1): 3-아미노-5-메틸티오펜-2-카보니트릴 (0.080 g, 0.58 mmol), 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.18 g, 0.58 mmol), LDA (2.6 mL, 2.6 mmol), THF (5 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (br. s., 1H), 9.84 (br. s., 1H), 7.53 (br.s., 1H), 7.24 (br.s., 1H), 6.98 (br.s., 1H), 6.77 (br. s., 1H), 3.82-3.39 (m, 7H), 3.22 (br. s., 2H), 3.08-2.76 (m, 5H), 2.56 (br.s., 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 395.3, 계산치 $[C_{20}H_{22}N_6OS+H]^+$ 395.5.		
A33: 7-아미노-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		43 mg (18%); 황색 고형물; 2HCl
시약 (일반 방법 A1): 에틸 2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (165 mg, 0.5 mmol), 3-아미노티오펜-2-카보니트릴 (124 mg, 1 mmol), LDA (THF/hex 중의 1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol), THF (8 mL). ^{1}H NMR		

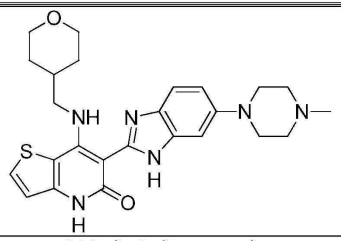
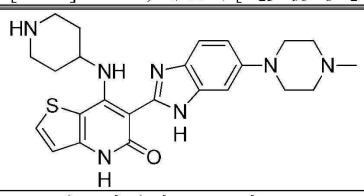
[0272]

(400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.99 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.56 (d, *J*=6.4 Hz, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 409.3, 계산치 $[C_{21}H_{24}N_6OS+H]^+$ 409.17.		
A34: 7-(사이클로펜틸아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		77 mg (26%); 갈색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.41 g, 0.54 mmol), 사이클로펜틸아민 (0.13 mL, 1.3 mmol), MeCN (10 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 701.3, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_4S_2+H]^+$ 701.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(사이클로펜틸아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (0.38 g, 0.54 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ 12.99 (br.s, 1H), 12.11 (br.s, 1H), 11.87 (s, 1H), 9.65 (br. s, 1H), 8.04 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.61-7.40 (m, 1H), 7.32-7.13 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.88 (d, *J*=3.5 Hz, 3H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.93-1.67 (m, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 449.3, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6OS+H]^+$ 449.2.		
A35: 6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		69 mg (52%); 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.18 g, 0.23 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (0.058 mL, 0.58 mmol), MeCN (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 717.3, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (0.17 g, 0.23 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ 13.02 (br.s, 1H), 12.18 (br. s, 1H), 11.92 (s,		

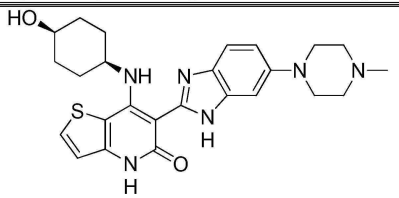
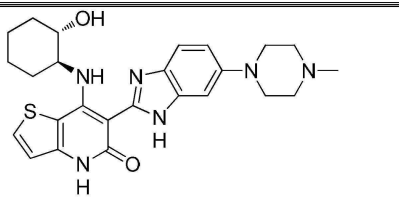
[0273]

1H), 9.63 (br.s, 1H), 8.04 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.14 (m, 1 H), 7.04 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.57 (d, *J*=9.0 Hz, 4H), 3.31-3.15 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.88 (d, *J*=3.8 Hz, 3H), 2.13 (d, *J*=3.3 Hz, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.3, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A36: 7-(((1R*,3S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		33 mg (28%); 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.15 g, 0.20 mmol), (1S*,3R*)-3-아미노사이클로펜타놀 (0.070 g, 0.50 mmol), DCM (10 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 717.3, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(((1R*,3S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (0.14 g, 0.20 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.04 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A37: 7-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		10 mg (9%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트(조물질, 0.24 mmol), 트랜스-4-아미노사이클로헥산올 (0.11 g, 0.96 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731.2 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731.2.		
단계 2: (일반 방법 D): 7-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-		

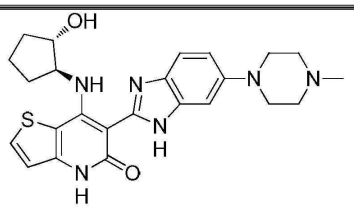
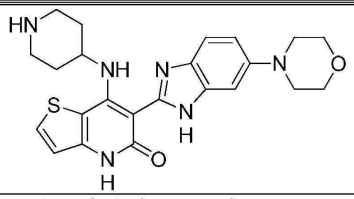
[0274]

벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.24 mmol), TFA (7 mL), HCl (1 mL); ^{1}H NMR (400 MHz, *CD$_3$OD*) δ 7.88 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 4H), 2.86-2.74 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H); MS ESI [M+H]$^+$ 479.2, 계산치 [$C_{25}H_{30}N_6O_2S$+H]$^+$ 479.3.		
A38: 6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		24 mg (32%) 황색 고형물 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트(조물질, 0.16 mmol), 4-아미노메틸테트라하이드로피란 (0.074 g, 0.64 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI [M+H]$^+$ 731.3, 계산치 [$C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2$ + H]$^+$ 731.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.16 mmol), TFA (7 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD$_3$OD*) δ 7.93-7.83 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H); MS ESI [M+H]$^+$ 479.3, 계산치 [$C_{25}H_{30}N_6O_2S$ + H]$^+$ 479.2.		
A39: 6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-(피페리딘-4-일아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		17 mg (19%) 갈색 고형물 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.20 mmol), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.16 g, 0.80 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI [M+H]$^+$ 816.2, 계산치 [$C_{38}H_{44}F_3N_7O_6S_2$ + H]$^+$ 816.2		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): tert-부틸 4-((4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (조물질, 0.20 mmol), TFA (6 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD$_3$OD*) δ 7.90-7.83 (m, 1H), 7.52-		

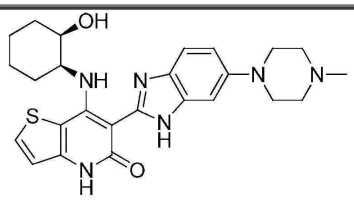
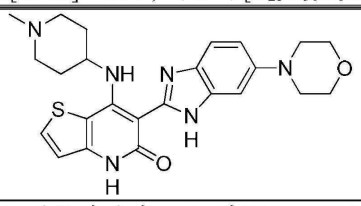
[0275]

7.42 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1 H), 3.27-3.16 (m, 6H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 464.2, 계산치 $[C_{24}H_{29}N_7OS + H]^+$ 464.2.		
A40: 7-(((1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노-[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		35 mg (30%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.24 mmol), 시스-4-아미노사이클로헥산올 (0.11 g, 0.96 mmol), MeCN (10 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731.2, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731.2		
단계 2: (일반 방법 D): 7-(((1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.24 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.88-7.82 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.13-1.81 (m, 8H); MS ESI $[M+H]^+$ 479.2, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479.2		
A41: 7-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		16 mg (23%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로-메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로-메탄설포네이트 (조물질, 0.20 mmol), (1S, 2S)-2-아미노사이클로헥산올 (0.091 g, 0.80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731.2, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]$ 731.2		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노-[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.14 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.84 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.81-2.70 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.20-2.10 (m,		

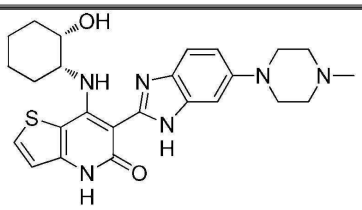
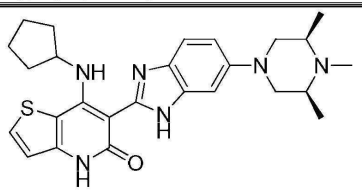
[0276]

1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 4H); MS ESI $[M+H]^+$ 479.3, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479.3		
A42: 7-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		20 mg (13%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.32 mmol), (1S,2S)-2-아미노사이클로펜타놀 (0.13 g, 1.3 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717.2 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 717.2		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노-[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.32 mmol), TFA (5 mL), HCl (5 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 4H), 2.76-2.64 (m, 4H), 2.45-2.32 (m, 4H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.2 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465.2		
A43: 6-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-(피페리딘-4-일아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		11 mg (12%), 갈색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-모폴리노-1-((트리플루오로-메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로-메탄설포네이트 (조물질, 0.20 mmol), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.16 g, 0.8 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 803.2, 계산치 $[C_{37}H_{41}F_3N_6O_7S_2 + H]^+$ 803.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): tert-부틸 4-((4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-모폴리노-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일)-아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (조물질, 0.20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 451.3, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451.2.		

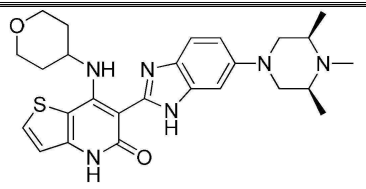
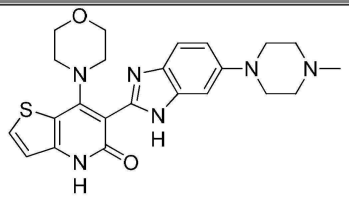
[0277]

A44: 7-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		20 mg (21%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.20 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산올 (0.091 g, 0.80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731.2, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노-[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.84 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 1H), 7.29-7.13 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 4H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 4H), 1.60-1.44 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 479.2, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479.2.		
A45: 7-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		33 mg (30%), 갈색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-모폴리노-1-((트리플루오로-메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로-메탄설포네이트 (조물질, 0.20 mmol), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.16 g, 0.8 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 717.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-7-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-(5 및/또는 6-모폴리노-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.24 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.91-7.84 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 4H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465.2.		

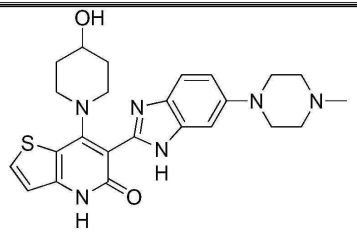
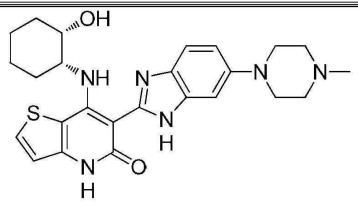
[0278]

A46: 7-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		12 mg (4%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.20 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로헥산올 (0.091 g, 0.80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731.2, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노-[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.82 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.55- 7.38 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.22 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.14-1.96 (m, 3H), 1.92-1.73 (m, 5H); MS ESI $[M+H]^+$ 479.2, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479.2		
A47: 7-(사이클로펜틸아미노)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		21 mg (18%); 갈색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-5-옥소-6-(1-((트리플루오로메틸)설포닐)-5 및/또는 6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.2 mmol), 사이클로펜틸아민 (0.1 mL), DMF (6 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 729.2, 계산치 $[C_{35}H_{39}F_3N_6O_4S_2+H]^+$ 729.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(사이클로펜틸아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(1-((트리플루오로-메틸)설포닐)-(5 및/또는 6-((3s,5r)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.2 mmol), TFA (6 mL), 및 농축 HCl (0.5 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.94 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.05-2.88 (m, 5H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 6H), 5.10 (d, *J*=6.0 Hz, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 477.3, 계산치 $[C_{26}H_{32}N_6OS+H]^+$ 477.2.		

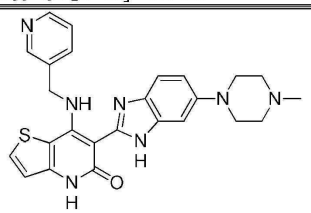
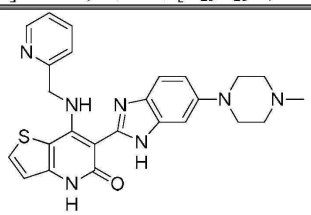
[0279]

A48: 7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		19 mg (16%); 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-5-옥소-5 및/또는 6-(1-((트리플루오로메틸)-설포닐)-6-((3r,5s)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,5-디하이드로티에노-[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.2 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (0.1 mL), DMF (6 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 745.1, 계산치 $[C_{35}H_{39}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 745.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-(5 및/또는 6-(1-((트리플루오로메틸)설포닐)-6-((3s,5r)-rel-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.2 mmol) TFA (6 mL), 및 농축 HCl (0.5 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.95 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.4 Hz, 6H); MS ESI $[M+H]^+$ 493.3, 계산치 $[C_{26}H_{32}N_6O_2S+H]^+$ 493.2.		
A49: 6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-모폴리노티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		134 mg (79%); 황색 고형물; TFA 염
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.3 mmol), 모폴린 (0.08 mL, 0.897 mmol). MS ESI $[M+H]^+$ 703.2, 계산치 $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-모폴리노티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.3 mmol), TFA (5 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.98 (br. s, 1H), 8.17 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 4H), 3.28-3.13 (m, 2H), 3.11–2.99 (m, 2H), 2.89 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 451.3, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451.2.		

[0280]

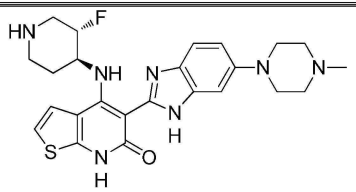
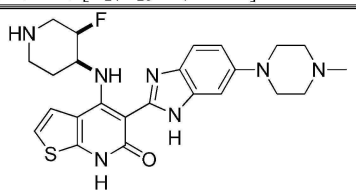
A50: 7-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		126 mg (73%); 황색 고형물; TFA 염
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), 피페리딘-4-올 (91 mg, 0.897 mmol), TFA (4mL), 농축 HCl (1 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 717.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.3 mmol), TFA (5 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 14.26 (br.s, 1H), 12.33 (s, 1H), 10.04 (br.s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=7.28 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.23 (br.s., 1H), 7.06 (s, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.66-3.39 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 4H), 3.10–2.97 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.3, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A51: 7-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		15 mg (15%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.20 mmol), (1S,2R)-2-아미노사이클로헥산올 (0.091 g, 0.80 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 731.2; 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731.2.		

[0281]

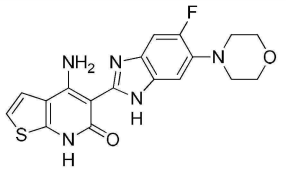
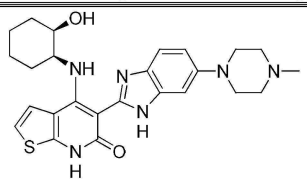
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 7-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노-[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.20 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL) ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOD-d*$_4$) δ 7.82 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.22 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.14-1.96 (m, 3H), 1.92-1.73 (m, 5H); MS ESI [M+H]$^+$ 479.2; 계산치 [$C_{25}H_{30}N_6O_2S$+H]$^+$ 479.2.		
A52: 6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((피리딘-3-일메틸)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		57mg (27%); 황색 고형물; TFA 염
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.3 mmol), 피리딘-3-일메탄아민 (0.09 mL, 0.90 mmol). MS ESI [M+H]$^+$ 724.2, 계산치 [$C_{34}H_{32}F_3N_7O_4S_2$+H]$^+$ 724.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((피리딘-3-일메틸)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.3 mmol), TFA (4 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD$_3$OD*) δ 8.92-8.81 (m, 1H), 8.78-8.67 (m, 1H), 8.56-8.45 (m, 1H), 8.00–7.85 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.41-3.22 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); MS ESI [M+H]$^+$ 472.3, 계산치 [$C_{25}H_{25}N_7OS$+H]$^+$ 472.2.		
A53: 6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((피리딘-2-일메틸)아미노)-티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		100 mg (48%); 황색 고형물; TFA 염
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.3 mmol), 피리딘-2-일메탄아민 (0.09 mL, 0.897 mmol). MS ESI [M+H]$^+$ 724.2, 계산치 [$C_{34}H_{32}F_3N_7O_4S_2$+H]$^+$ 724.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-((피리딘-2-		

[0282]

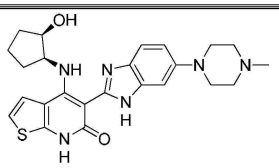
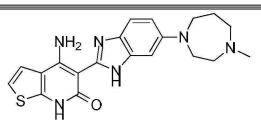
일메틸)아미노)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (조물질, 0.3 mmol), TFA (4 mL), 농축 HCl (1 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.67 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.05 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.08 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 3.01 (m, 3H). MS ESI $[M+H]^+$ 472.3, 계산치 $[C_{25}H_{25}N_7OS+H]^+$ 472.2.

실시예/ **IUPAC** 명칭	**구조**	수율; 설명; 염
A54: 4-(((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		113 mg (53%); 황색 고형물; 2 TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.23 g, 0.30 mmol), (3S,4S)-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (0.20 g, 0.90 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 702.2, 계산치 $[C_{37}H_{44}FN_7O_4S+H]^+$ 702.32.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (3S,4S)-tert-부틸 3-플루오로-4-((7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (0.23 g, 0.30 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.41 (br.s, 1H), 3.90-3.56 (m, 6H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.23-3.09 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 482.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}FN_7OS+H]^+$ 482.2.		
A55: 4-(((3R*,4S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		114 mg (54%); 갈색 고형물; 2 TFA

[0283]

단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.23 g, 0.30 mmol), (3R*,4S*)-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (0.20 g, 0.90 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 702.2, 계산치 $[C_{37}H_{44}FN_7O_4S+H]^+$ 702.32.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (3R*,4S*)-tert-부틸 3-플루오로-4-((7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (0.23 g, 0.30 mmol), TFA (7 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=2.1, 8.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* =46.7 Hz, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.49 (d, *J* =13.9 Hz, 2 H), 3.41 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=3.5 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.42-2.23 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 482.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}FN_7OS+H]^+$ 482.2.		
A56: 4-아미노-5-(5-플루오로-6-모폴리노-1H-벤조[d]-이미다졸-2-일)-티에노-[2,3b]-피리딘-6(7H)-온		40 mg (16%); 밝은 갈색 고형물 HCl
시약 (일반 방법-A1): 에틸 2-(5-플루오로-6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (186 mg, 0.60 mmol), 2-아미노-2-시아노티오펜 (75 mg, 0.60 mmol), LDA (3.0 mL, THF/hex 중 1 M, 3.0 mmol) 무수 THF (6.0 mL); ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.58 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 4H), 3.30 - 3.27 (m, 4H); MS ESI $[M+H]^+$ 386.2, 계산치 $[C_{18}H_{16}FN_5O_2S+H]^+$ 386.1.		
A57: 4-(((1S,2R)-2-하이드록시-사이클로헥실)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노-[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		36 mg (25%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: (일반 방법 C) 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로-메틸)-설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로-메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산올 (0.14 g, 1.2 mmol), DMF (7 mL). MS ESI		

[0284]

$[M+H]^+$ 731.2, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 계산치 731.2		
단계 2: (일반 방법 D) 4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (조물질, 0.30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL); ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOD-d*$_4$) δ ppm 7.53 (d, *J*=5.99 Hz, 1 H), 7.48 (br. s, 1 H), 7.20 (br. s., 1 H), 7.12 (d, *J*=5.99 Hz, 1 H), 6.97 - 7.04 (m, 1 H), 4.38 - 4.47 (m, 1 H), 4.04 - 4.11 (m, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 4 H), 2.65 - 2.75 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 1.75 - 1.90 (m, 4 H), 1.46 - 1.61 (m, 2 H); MS ESI $[M+H]^+$ 479.2, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479.2.		
A58: 4-(((1S,2R)-2-하이드록시-사이클로펜틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		23 mg (17%), 황색 고형물; 유리 염기
단계 1: (일반 방법 C) 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)-설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄-설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로펜타놀 (0.10 g, 1.2 mmol), DMF (7 mL). MS ESI $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ calcd 717.2, 실측치 717.2		
단계 2: (일반 방법 D) 4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (조물질, 0.30 mmol), TFA (5 mL), HCl (1 mL); ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOD-d*$_4$) δ ppm 7.55 (d, J=5.99 Hz, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 1 H), 7.09 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 4.43 - 4.51 (m, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 4 H), 2.62 - 2.74 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.17 - 2.26 (m, 1 H), 1.89 - 2.15 (m, 4 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.2, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465.2		
A59: 4-아미노-5-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤조-[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		28 mg (7%); 갈색 고형물; TFA
시약 (일반 방법 A2): 에틸 2-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (255 mg, 0.8 mmol), 2-아미노티오펜-3-카보니트릴 (100 mg, 0.8 mmol), LDA (THF/hex 중 1.0 M, 4 mL, 4 mmol), THF (10 mL), 45 °C, 2 h. 82 mg 의 고리화된 및 미고리화된 혼합물이 수득되었고, THF (10 mL) 중의 KOBu^t (THF 중 1.0 M, 1.0 mL, 1 mmol) 로 rt, 30 min 이후 35 °C, 1 h 동안 재고리화시켰다; ^{1}H NMR (400 MHz, *CD*$_3$*OD*) δ		

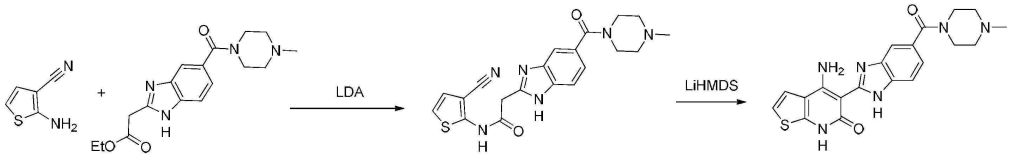
[0285]

6.23 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.00-3.30 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 395.5, 계산치 $[C_{20}H_{22}N_6OS+H]^+$ 395.2

[0286]

[0287] 하기 화합물을 일반 방법 A3에 따라 제조하였다.

[0288] A60: 4-아미노-5-(5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]-피리딘-6(7H)-온

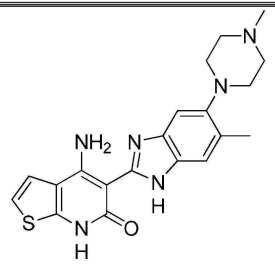
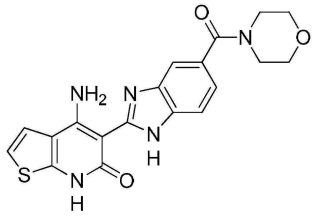


[0289]

[0290] LDA (THF/헥산 중 1.0 M, 2.3 mL, 2.3 mmol)을 실온에서 15분에 걸쳐 아르곤 하에 무수 THF (20 mL) 중의 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.150 g, 0.45 mmol) 및 2-아미노티오펜-3-카보니트릴 (0.056 g, 0.45 mmol)의 교반된 현탁액에 적가하였다. 첨가는 초기에 실온에서, 5분 이후 35 ℃에서 실시되었다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각되기 이전에 1시간 동안 가열을 35℃에서 지속하고, 수성 NH_4Cl로 켄칭시키고, 감압 하에 농축시켰다. RP HPLC에 의한 정제로 밝은 갈색 고형물 (82 mg, 35 %)로서 N-(3-

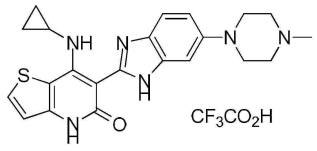
시아노티오펜-2-일)-2-(5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세트아미드*TFA를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 2 H), 3.25 - 3.81 (m, 8 H), 2.97 (s, 3 H).

[0291] 단계 2. 앞선 반응의 생성물을 PoraPak (2 g, MeOH 다음 MeOH 중의 2 M NH_3를 사용함)을 통해 여과시키고, 건조시켰다. 아르곤 하의 물질 (0.055 g, 0.13 mmol)의 무수 THF (12 mL) 용액을 3분에 걸쳐 실온에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M, 0.7 mL, 0.7 mmol)로 처리하였고, 10분 동안 교반하였고, 95분 동안 45℃에서 가열하였다. 반응물을 이후 실온으로 냉각시키고, 수성 NH_4Cl로 켄칭시키고, 감압 하에 농축시켰고, 분취 HPLC로 정제하였다. PoraPak (2 g)을 통한 여과 및 CH_2Cl_2로의 분말화로 밝은 황색 고형물 3.6 mg (3 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 - 7.77 (m, 2 H), 7.51 (d, *J*=5.80 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.30, 1.30 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=5.80 Hz, 1 H), 3.53 - 3.92 (m, 4 H), 2.48 - 2.70 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H). MS ESI [M + H]$^+$ 409.2, 계산치 [$C_{20}H_{20}N_6O_2S$ +H]$^+$ 409.2.

실시예/ **IUPAC** 명칭	구조	수율; 설명; 염
A61: 4-아미노-5-(6-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		19 mg (7 %); 오렌지-황갈색 고형물; TFA
시약 (방법 A3): 단계 1: 무수 THF (12 mL) 중의 에틸 2-(5-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.17 g, 0.53 mmol), 2-아미노티오펜-3-카보니트릴 (72 mg, 0.53 mmol), LDA (THF/헥산 중 1.0 M, 1.7 mL, 1.7 mmol). 단계 2: 무수 THF (20 mL) 중의 LiHMDS (THF 중 1.0 M, 1.7 mL, 1.7 mmol).		
^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.48 (d, *J*=5.77 Hz,1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.12 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H), 3.58 - 3.59 (m, 2 H), 3.43-3.23 (m., 4 H), 3.07 - 3.22 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H). MS ESI [M+H]$^+$ 395.1, 계산치 [$C_{20}H_{22}N_6OS$ +H]+ 395.2.		
A62: 4-아미노-5-(5-(모르폴린-4-카보닐)-1H-벤조-[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		6.5 mg (2 %); 백색 고형물; 유리 염기
시약 (방법 A3): 단계 1: 무수 THF (24 mL) 중의 에틸 2-(6-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.22 g, 0.70 mmol) 및 2-아미노티오펜-3-카보니트릴 (84 mg, 0.70 mmol), LiHMDS (THF 중 1.0 M, 3.5 mL, 3.5 mmol). 단계 2: 무수 THF (20 mL) 중의 LiHMDS (HF 중 1.0 M, 1.2 mL, 1.2 mmol) .		
^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.63 - 7.76 (m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.31 (dd, *J*=8.30, 1.50 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H), 3.58 - 3.88 (m, 8 H). MS ESI [M+H]$^+$ 396.2, 계산치 [$C_{19}H_{17}N_5O_3S$ +H]$^+$ 396.1		

[0292]

[0293] <u>A63:</u> <u>7-(사이클로프로필아미노)-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]-피리딘-5(4H)-온 2,2,2-트리플루로아세테이트</u>

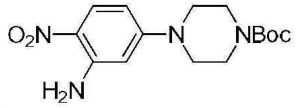


[0294] 무수 DCM (1 mL) 중의 7-하이드록시-6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다

졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온 (58 mg, 0.152 mmol)의 현탁액을 실온에서 Tf_2O(0.55 mL, 0.916 mmol)에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 사이클로프로판아민 (100 mg, 1.83 mmol)의 0℃에서의 적가 이전에 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였고, DCM로 희석하였고, 이후 포화 $NaHCO_3$로의 세척을 후속하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고, PoraPak를 통과시키고, 이후 감압 하에 용매의 제거를 후속하였다. 조 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 황색 고형물(5 mg, 6% 수율)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.98 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H); MS ESI $[M + H]^+$ 421.2, 계산치 $[C_{22}H_{24}N_6OS+H]^+$ 421.2.

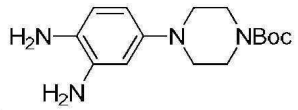
[0295] A64: 4-아미노-5-(6-(피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온

[0296] *tert-부틸 4-(3-아미노-4-니트로페닐)피페라진-1-카복실레이트*



[0297] DMSO (100 mL) 중의 5-클로로-2-니트로아닐린 (2.5 g, 14.48 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (3.24 g, 17.38 mmol) 및 K_2CO_3 (4.0 g, 28.96 mmol)의 혼합물을 3일 동안 100℃에서 교반하였다. H_2O (150 mL)를 이후 교반하면서 첨가하였고, 흡입 여과시키고, H_2O로 세정하고, 건조시켜 갈색 고형물 (2.6 g, 57%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ 8.04 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J*=9.66, 2.64 Hz, 1 H), 6.21 - 6.11 (m, 2 H), 5.95 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H), 3.61 - 3.54 (m, 4 H), 3.40 - 3.34 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H); MS ESI $[M+H]^+$ 323.2, 계산치 $[C_{15}H_{22}N_4O_4+H]^+$ 323.2.

[0298] *tert-부틸 4-(3,4-디아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트*



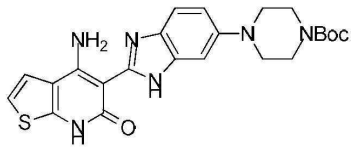
[0299] MeOH (150 mL) 중의 tert-부틸 4-(3-아미노-4-니트로페닐)피페라진-1-카복실레이트 (2.6 g, 8.04 mmol)의 현탁액에 10% Pd/C (130 mg, 5% wt)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 벌룬 O/N 하에 수소화시켰다. 생성된 반응 혼합물을 여과시키고, 농축시키고, 건조시켜 짙은 갈색 고형물 (2.29 g, 97%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ 6.66 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 6.39 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H), 6.34 (dd, *J*=8.28, 2.51 Hz, 1 H), 3.60 - 3.53 (m, 4 H), 3.46 - 3.23 (m, 4 H), 3.02- 2.95 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H); MS ESI $[M+H]^+$ 293.1, 계산치 $[C_{15}H_{24}N_4O_2+H]^+$ 293.2.

[0300] *tert-부틸 4-(2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트*

[0301] EtOH (3 mL) 중의 tert-부틸 4-(3,4-디아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 (100 mg, 0.34 mmol)의 용액에 에틸 3-에톡시-3-이미노프로피오네이트 하이드로클로라이드 (190 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 60℃로 가열하였다. 용매의 제거 이후, 이를 DCM (10 mL)로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$로 pH ≈ 8로 조정하고, 분리하였다. 수성을 DCM (10 mLx2)로 추출하고, 조합된 추출물을 $NaSO_4$ 상에서 건조시켰고, 이후 농축시켰고, 플래시 크로마토그래피 (구배: 100% EtOAc, 이후 MeOH/DCM 0-20%)로 정제하여 짙은 오렌지색 고형물 (116 mg, 87%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.49 - 7.40 (m, 1 H), 7.15 - 7.10 (m, 2 H), 4.22 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 3.61 (br. s., 4 H), 3.11 (br. s., 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.28 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H); MS ESI $[M+H]^+$ 389.2, 계산치 $[C_{20}H_{28}N_4O_4+H]^+$ 389.2.

[0302] *tert-부틸 4-(2-(4-아미노-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피페라진*

-1-카복실레이트



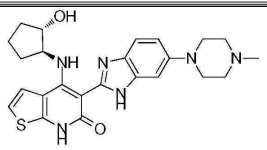
[0303] 일반 방법 A에 따라, 2-아미노-4-에톡시티오펜-3-카보니트릴 (64 mg, 0.52 mmol), tert-부틸 4-(2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트 (200 mg, 0.52 mmol), LiHMDS (THF 중 1 M, 2.0 mL, 2.06 mmol)의 용액을 사용하여 밝은 갈색 고형물 (88 mg, 35%)로서 표제 화합물을 생성하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 - 12.61 (m, 1 H), 12.13 - 12.02 (m, 1 H), 10.72 - 10.55 (m, 1 H), 8.01 - 7.93 (m, 1 H), 7.57 (d, *J*=5.62 Hz, 1 H), 7.52 - 7.43 (m, 1 H), 7.24 - 7.10 (m, 2 H), 6.93 - 6.87 (m, 1 H), 3.52 - 3.44 (m, 4 H), 3.07 - 3.00 (m, 4 H), 1.45 - 1.40 (m, 9 H); MS ESI $[M+H]^+$ 467.2, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_3S+H]^+$ 467.2.

[0304] *4-아미노-5-(6-(피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온*

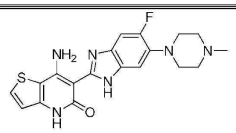
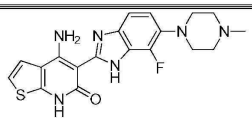
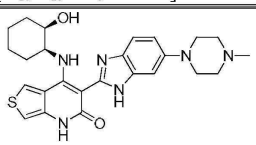
[0305] TFA (1 mL) 중의 tert-부틸 4-(2-(4-아미노-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트 (83 mg, 0.178 mmol)의 혼합물을 농축하기 이전에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시키고, PoraPak를 통과시키고, 이후 농축시켜 황색 고형물 (45 mg, 69%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 - 12.58 (m, 1 H), 10.77 - 10.61 (m, 1 H), 8.03 - 7.94 (m, 1 H), 7.59 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H), 7.54 - 7.42 (m, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 2 H), 6.92 - 6.86 (m, 1 H), 3.09 - 3.01 (m, 4 H), 2.94 - 2.88 (m, 4 H); NH_2에 기인한 신호는 용이하게 검출될 수 없다. MS ESI $[M+H]^+$ 367.2, 계산치 $[C_{18}H_{18}N_6OS+H]^+$ 367.1.

[0306] A65: 4-아미노-5-(6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온

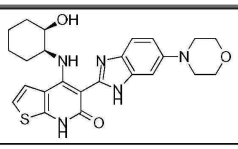
[0307] DCE (2 mL) 중의 4-아미노-5-(6-(피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (45 mg, 0.123 mmol), 옥세탄-3-온 (8.8 mg, 0.123 mmol), 및 $NaBH(OAc)_3$ (120 mg, 0.552 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 이후 여과시켰다. 여과물을 농축시키고, 분취 HPLC로 정제하여 황색 고형물 (50 mg, 76%)로서의 TFA 염으로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.66 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H), 7.29 (t, *J*=8.91 Hz, 2 H), 7.18 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H), 4.98 - 4.87 (m, 4H), 4.54 - 4.45 (m, 1 H), 3.63 - 3.40 (m, 8 H); MS ESI $[M+H]^+$ 423.2, 계산치 $[C_{21}H_{22}N_6O_2S+H]^+$ 423.2.

실시예/ IUPAC 명칭	구조	수율; 설명; 염
A66: 4-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		35 mg (23%); 갈색 고형물; 2 HCl
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.22 g, 0.29 mmol), (1S,2S)-2-아미노사이클로펜타-1-올 (0.12 g, 1.2 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 585.4, 계산치 $[C_{32}H_{36}N_6O_3S+H]^+$ 585.3.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 2-(4-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-5- 및 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.28 mmol), TFA (5 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 7.75 - 7.60 (m, 2 H), 7.41 (br. s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.15 - 4.04 (m, 1 H), 4.02 - 3.89 (m, 2 H), 3.73 - 3.61 (m, 2 H), 3.28 - 3.14 (m, 5 H), 3.00 (br. s., 3 H), 1.99 - 1.84 (m, 2 H), 1.76 - 1.46 (m, 3 H), 1.43 - 1.31 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.3, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A67: 4-(((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		45 mg (29%); 갈색 고형물; 2 HCl
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.22 g, 0.29 mmol), (1R,2R)-2-아미노사이클로펜타-1-올 (0.12 g, 1.2 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 585.4, 계산치 $[C_{32}H_{36}N_6O_3S+H]^+$ 585.3.		

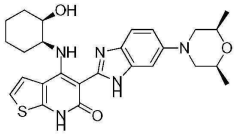
[0308]

단계 2: 시약 (일반 방법 D): 2-(4-(((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-5- 및 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.28 mmol), TFA (5 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. 1H NMR (400MHz, *CD_3OD*) δ = 7.76 - 7.62 (m, 2 H), 7.45 - 7.36 (m, 1 H), 7.35 - 7.26 (m, 1 H), 7.22 - 7.15 (m, 1 H), 4.14 - 4.05 (m, 1 H), 4.02 - 3.89 (m, 2 H), 3.74 - 3.62 (m, 2 H), 3.27 - 3.17 (m, 5 H), 3.00 (br. s., 3 H), 2.00 - 1.83 (m, 2 H), 1.74 - 1.47 (m, 3 H), 1.45 - 1.32 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.3, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A68: 7-아미노-6-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-5(4H)-온		91 mg (32%); 갈색 고형물; 2 HCl
시약 (일반 방법 A1): 3-아미노-2-시아노티오펜 (75 mg, 0.6 mmol), 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (193 mg, 0.6 mmol), LDA (3 ml, 3 mmol), THF (8 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.01 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.03 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 399.2, 계산치 $[C_{19}H_{19}FN_6OS +H]^+$ 399.4.		
A69: 4-아미노-5-(7-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		49 mg (13%); 갈색 고형물; 2 HCl
시약 (일반 방법 A1): 2-아미노-3-시아노티오펜 (100 mg, 0.8 mmol), 에틸 2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (258 mg, 0.8 mmol), LDA (4 ml, 4 mmol), THF (10 mL). ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.69-3.36 (m, 4H), 3.47 - 3.37 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.03 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 399.2, 계산치 $[C_{19}H_{19}FN_6OS +H]^+$ 399.4.		
A70: 4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		40 mg (22%); 황색 고형물; 2 HCl

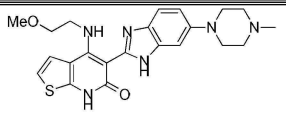
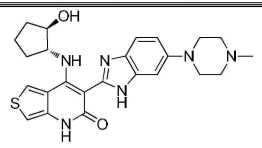
[0309]

단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.26 g, 0.34 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산-1-올 (0.1 g, 0.85 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 731.3, 계산치 $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 731.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-(5- 및 (6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (220 mg 조물질), TFA (5 mL), 및 농축 HCl (2 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 3H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.31-3.19 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.87-57 (m, 5H), 1.35-1.17 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 479.4, 계산치 $[C_{25}H_{30}N_6O_2S+H]^+$ 479.2.		
A71: (R)-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		6 mg (3%); 황색 고형물; 2 HCl
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.19 g, 0.26 mmol), (R)-3-아미노테트라하이드로푸란 (0.06 g, 0.64 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 703.3, 계산치 $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (R)-3-(5- 및 (6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (조물질, 165 mg), TFA (4 mL), 및 농축 HCl (1.5 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*= 9.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*= 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.01 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 3H), 3.85 (dd, *J*= 9.5, 3.3 Hz, 1H), 3.78-3.54 (m, 5H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.11-1.94 (m, 2H); MS ESI $[M+H]^+$ 451.3, 계산치 $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451.2.		
A72: 4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-5-(6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-2-		19 mg (7%); 갈색 고형물; 2 HCl

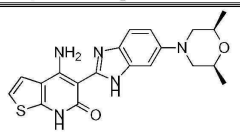
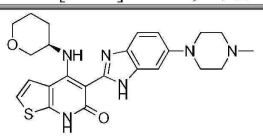
[0310]

일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 4-(4-메톡시벤질)-6-(5- 및 6-모폴리노-1-((트리플루오로-메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-옥소-4,5-디하이드로티에노[3,2-b]피리딘-7-일 트리플루오로-메탄설포네이트 (조물질, 0.51 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산올 (0.23 g, 2.1 mmol), DMF (6 mL). MS ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 586.5, 계산치 $[C_{32}H_{35}N_5O_4S+H]^+$ 586.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 2-(4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-5- 및 6-모폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-1-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.38, 0.51 mmol), TFA (5 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. 1H NMR (400MHz, *CD_3OD*) δ = 7.77 - 7.69 (m, 1 H), 7.64 - 7.57 (m, 1 H), 7.54 - 7.45 (m, 2 H), 7.24 - 7.15 (m, 1 H), 4.09 - 3.96 (m, 5 H), 3.60 - 3.44 (m, 5 H), 1.98 - 1.52 (m, 6 H), 1.48 - 1.22 (m, 2 H); MS ESI $[M+H]^+$ 466.4, 계산치 $[C_{24}H_{27}N_5O_3S+H]^+$ 466.2.		
A73: 5-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		8 mg (6%); 갈색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 5-(5 및 (6-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-(4-메톡시벤질)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.23 mmol), (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산올 (0.26 g, 0.23 mmol), DMF (1 mL). MS ESI $[M+H]^+$ 746.5, 계산치 $[C_{35}H_{38}F_3N_5O_6S_2+H]^+$ 746.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 5-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-7-(4-메톡시벤질)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 및 5-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-2-(4-(((1S,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-7-(4-메톡시벤질)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.094 g, 0.13 mmol), TFA (3 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. 1H NMR (400MHz, *CD_3OD*) δ 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.56 - 7.48 (m, 2 H), 7.40 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.10 - 4.04 (m, 1 H), 4.04 - 3.89 (m, 3 H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 2.98 - 2.86 (m, 2 H), 2.02 - 1.89 (m, 2 H), 1.86 - 1.68 (m, 3 H), 1.68 -		

[0311]

1.58 (m, 1 H), 1.52 - 1.40 (m, 1 H), 1.39 – 1.33 (m ,1 H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6 H); MS ESI $[M+H]^+$ 494.5, 계산치 $[C_{26}H_{31}N_5O_3S+H]^+$ 494.2.		
A74: 4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		55 mg (33%); 농황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), 2-메톡시에탄아민 (0.10 mL, 1.2 mmol), DMF (4 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 691.4, 계산치 $[C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 691.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): 2-(7-(4-메톡시벤질)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-5- 및 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), TFA (5 mL), 및 농축 HCl (0.5 mL)의 혼합물. 1H NMR (400MHz, *CD_3OD*) δ 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.56 (m, 1 H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.99 - 3.86 (m, 2 H), 3.76 - 3.64 (m, 2 H), 3.58 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.42 - 3.34 (m, 7 H), 3.25 - 3.12 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H); MS ESI $[M+H]^+$ 439.5, 계산치 $[C_{22}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 439.2.		
A75: 4-(((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온		22 mg (16%); 황색 고형물; 2 HCl
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및/또는 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.19 g, 0.26 mmol), (1R,2R)-2-아미노사이클로펜타놀 (0.06 g, 0.64 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 717.2, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.2.		

[0312]

단계 2: 시약 (일반 방법 D): 4-(((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1-(4-메톡시벤질)-3-(5- 및 (6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[3,4-b]피리딘-2(1H)-온 (조물질, 165 mg), TFA (4 mL), 및 농축 HCl (1 mL)의 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.4, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		
A76: 4-아미노-5-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		49 mg (31%); 녹색을 띤-황색 고형물; TFA
시약 (일반 방법 A2): 에틸 2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모폴리노)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세테이트 (0.10 g, 0.32 mmol), 2-아미노티오펜-3-카보니트릴 (0.32 g, 0.32 mmol), LDA (THF/hex 중 1.0 M, 1.1 mL, 1.1 mmol), THF (1 mL), 45 °C, 1.5 h. 50 mg 의 미고리화된 및 고리화된 혼합물을 수득하였고, 이를 THF (10 mL) 중의 $KOBu^t$ (THF 중 1.0 M, 1.3 mL, 1.3 mmol) 로, 45 °C, 2 h 동안 재고리화시켰다; ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 7.69 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.45 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.03 - 3.92 (m, 2 H), 3.71 - 3.61 (m, 2 H), 2.92 - 2.77 (m, 2 H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6 H); MS ESI $[M+H]^+$ 396.3, 계산치 $[C_{20}H_{21}N_5O_2S+H]^+$ 396.1.		
A77: (R)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온		66 mg (38%); 황색 고형물; TFA
단계 1: 시약 (일반 방법 C): 7-(4-메톡시벤질)-5-(5 및 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-옥소-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민 (DCM 중의 조물질, 1.5 mmol), DMF (5 mL)의 혼합물. MS ESI $[M+H]^+$ 717.4, 계산치 $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717.2.		
단계 2: 시약 (일반 방법 D): (R)-2-(7-(4-메톡시벤질)-6-옥소-4-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)-6,7-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-5- 및 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일 트리플루오로메탄설포네이트 (조물질, 0.30 mmol), TFA, 및 농축 HCl의 혼합물. 1H NMR (400MHz, *CD_3OD*) δ 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.26 (m, 2 H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.00 - 3.80 (m, 3 H), 3.75 - 3.59 (m, 3 H), 3.53 - 3.41 (m, 2 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 3.29 - 3.11 (m, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.14 - 1.96 (m, 1 H), 1.83 - 1.66 (m, 2 H), 1.42 - 1.25 (m, 1 H); MS ESI $[M+H]^+$ 465.3, 계산치 $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465.2.		

[0313]

[0314]

[0315] **실시예 B: HPK1 억제 검정**

[0316] 활성 HPK1 (MAP4K1)을 Invitrogen (cat # PV6355)로부터의 인간 HPK1 (aa 1-346)의 N-말단 GST 융합으로서 구입하였다. HPK1 활성을 간접적인 ELISA 검출 시스템을 사용하여 측정하였다. GST-HPK1 (0.6 nM)을 0.5 μg/웰 소 수초 염기성 단백질 (MBP) (Millipore, cat #13-110)로 사전코팅된 96웰 미세적정 플레이트 내에서 12 μM ATP (Sigma cat# A7699), 5 mM MOPS (pH 7.2), 2.5 mM β글리세롤-포스페이트, 5 mM $MgCl_2$, 0.4 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.05 mM DTT의 존재하에 배양시켰다. 반응을 30분 동안 진행시켰고, 그 다음 세정 완충제 (0.2% Tween 20이 보충된 포스페이트 완충된 염수)로 플레이트의 5회의 세척을 후속하였고, 항-포스포-트레오닌 토끼 다클론성 항체 (Signaling cat# 9381)의 1:3000 희석액으로 30분 동안 배양시켰다. 플레이트를 세정 완충제로 5회 세정하였고, 염소 항-토끼 말 무 페록시다아제 콘주게이트 (BioRad cat# 1721019, 1:3000 농도)의 존재 하에 30분 동안 배양시켰고, 세정 완충제로 추가 5회 세척하였고, TMB 기재 (Sigma cat# T0440)의 존재 하에 배양시켰다.

비색 반응을 5분 동안 지속시켰고, 중지 용액 (0.5 N H_2SO_4)의 첨가를 후속하였고, 단색의 플레이트 리더 (Molecular Devices M5)로 450 nm에서의 검출에 의해 정량화하였다.

[0317] 화합물 억제는 고정된 농도 (10 μM) 또는 가변성 억제제 농도 (전형적으로 10개 지점 용량 반응 적정에서 50 M 내지 0.1 μM)에서 결정된다. 화합물을 ATP의 첨가 이전에 15분 동안 효소의 존재 하에 사전 배양시켰고, 남은 활성을 상기 기재된 활성 검정을 사용하여 정량화하였다. 화합물의 %억제율은 하기 화학식을 사용하여 결정하였다; %억제율 = 100 × (1-(실험값 - 백그라운드 값)/(고활성 대조군 - 백그라운드 값)). IC_{50} 값을 하기 식으로의 비-선형 4 포인트 로지스틱곡선 핏팅 (XLfit4, IDBS)을 사용하여 결정하였고; (A+(B/(1+((x/C)^D)))), 여기서 A = 백그라운드 값, B = 범위, C= 변곡점, D = 곡선 적합 파라미터.

[0318] **실시예 C: FLT3 억제 검정**

[0319] FLT3 및 LCK 화합물 억제는 기재 (Invitrogen cat # PV3191)로서 티로신 2 펩타이드를 갖는 FRET 기반 Z'-LYTE 키나아제 검정 키트를 사용하여 결정되었다. FLT3 키나아제 검정을 LCK 키나아제 반응을 위해 940 μM 및 1 nM FLT3 (Invitrogen cat # PV3182) 및 180 μM ATP 및 25 nM LCK (Invitrogen cat # P3043)의 ATP 농도로 제조자의 제시된 사양에 따라 수행하였다. %억제값을 제조자의 지시에 따라 결정하였고, IC_{50} 값을 비-선형 4 포인트 로지스틱 곡성 피팅 (XLfit4, IDBS)을 사용하여 얻었다.

[0320] 하기 표 1에서, 예시적인 화합물에 대한 IC_{50} 값이 주어진다. IC_{50} 범위는 0.05 μM 이하; 0.05 μM 초과 내지 0.5 μM 이하; 및 0.5 μM 초과의 것에 대한 값에 대해 "A," "B," 및 "C,"로서 나타낸다.

[0321] [표 1] HPK1, Lck 및 Flt3의 억제 데이터

실시예	IC_{50} 범위		
	HPK1	**Lck**	**Flt3**
A1	A	B	A
A2	A	B	A
A3	C	-	-
A4	A	B	A
A5	C	C	-
A6	B	-	-
A7	A	B	A
A8	A	B	A
A9	A	A	A
A10	A	B	A
A11	A		
A12	A	-	-
A13	A	B	A
A14	A	A	A
A15	A	A	A
A16	A	-	-
A17	A	A	A
A18	A	B	A
A19	B		
A20	C		
A21	A	C	B
A22	A	B	A
A23	A	A	A
A24	A	A	A
A25	A	-	-
A26	A	-	-
A27	A	A	A
A28	A	-	-
A29	A	B	-
A30	A	A	A
A31	A	B	A
A32	C	A	-
A33	A	B	A
A34	A	A	A
A35	A	A	A
A36	A	A	A
A37	A	A	A
A38	A	A	A
A39	A	A	A

[0322]

A40	A	A	A
A41	A	A	A
A42	A	A	A
A43	A	B	A
A44	A	A	A
A45	A	A	A
A46	A	B	A
A47	A	-	-
A48	A	A	A
A49	C	-	-
A50	C	C	-
A51	A	-	-
A52	A	A	A
A53	A	A	A
A54	A	B	A
A55	A	B	A
A56	A	-	-
A57	A	B	A
A58	A	B	A
A59	-	-	-
A60	B	B	-
A61	A	B	A
A62	B	-	-
A63	A	-	-
A64	A	B	A
A65	A	B	A
A66	A	A	A
A67	A	B	A
A68	A	A	A
A69	-	B	A
A70	-	A	A
A71	A	A	A
A72	A	C	A
A73	B	-	-
A74	A	-	-
A75	A	-	-
A76	A	-	-
A77	A	-	-

[0323]

[0324] **실시예 D: 시험관내 인산화 검정**

[0325] 주르카트 E6.1 세포를 미국 종균 협회 (ATCC, 머내서스, VA)로부터 얻었고, 공급자의 지침에 따라 유지시켰다. 세포를 3회 세정하였고, 0.5% 소태아 혈청이 보충된 RPMI 1640 배지에서 37℃에서 18시간 동안 영양분을 결핍시켰다. 혈청 결핍 세포를 37℃에서 10분 동안 10 μg/ml α-CD3 항체 (BioLegend, Inc., San Diego, CA)로의 자극 이전에 4시간 동안 나타낸 농도의 억제제로 사전처리하였다. 세포를 10 mm 나트륨 파이로포스페이트, 10 mm 나트륨 플루오라이드, 10 mm EDTA, 및 1 mm 나트륨 오르토바나데이트를 포함한 포스페이트-완충된 염수 (pH 7.4)에서 1회 세정하였다. 단백질 용해물을 빙랭 방사선면역침강 검정 (RIPA) 세포용해 버퍼를 사용하여 준비하였다. 총 100 μg의 세포 용해물을 크기 표준으로서 전체-범위 분자량 마커를 갖는 비스-트리스 겔 (Life Technologies, Carlsbad, CA) 상에 장입하였고, SDS-PAGE 전기영동에 의해 분해하였다. 단백질을 PVDF 막 (Millipore, Billerica, MA)에 전달하였고, 차단하고, 포스포-SLP-76 (Ser376) (토끼 다클론성 #13177; Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA), SLP-76 (토끼 다클론성 #4958; Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA), 포스포-ERK (마우스 단클론성 sc-7383; Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA) 및 ERK1/2 (토끼 다클론성 06-182; Millipore, Billerica, MA)에 대한 항체로 탐색하였다. 2차 항체를 15,000 분의 1로 희석시켰고, 실온에서 1시간 동안 배양시켰다. 단백질 밴드를 Odyssey 근적외선 영상장치 (LI-COR, Lincoln, NE)를 사용하여 시각화하고 정량화하였다.

[0326] 표 2는 하기에 α-CD3 자극된 주르카트 E6.1 세포에서의 SLP-76 세린 376 인산화 및 ERK1/2 T202/Y204 인산화에 대한 본 발명의 대표적인 화합물의 효과를 열거한다.

[0327] [표 2] α-CD3 자극된 주르카트 E6.1 세포에서 SLP-76 세린 376 인산화 및 ERK1/2 T202/Y204 인산화에 대한

HPK1 억제제의 효과

화합물 실시예	SLP76 S376 인산화 개시-실질적 * 억제 (μM)	ERK1/2 T202/Y204 인산화 개시 억제 (μM)
A1	0.3-1.0	> 3.0
A30	0.3-1.0	> 3.0
A43	0.1-0.3	> 3.0
A18	0.3-1.0	> 3.0
A10	1.0-3.0	> 3.0
A57	0.3-1.0	> 3.0
A23	0.3-1.0	> 3.0
A58	0.1-0.3	> 3.0
A34	1.0-3.0	3.0
A21	>3.0	>3.0
A37	0.1-0.3	1.0-3.0

[0328] *면역블랏 분석에 의해 추정된 >75 % 억제

[0329] **실시예 E: 동계의 CT26 세포주 이종이식 모델.**

[0330] N-니트로소-N-메틸우레탄-(NNMU) 유도된, 마우스-유래된, 미분화된 결장 암종 세포주인 CT26 WT 세포주를 미국 종균 협회 (ATCC CRL-2638, 매너서스, VA, DC, USA)로부터 수득하였다. 세포를 4.5 g/L 글루코스, 0.11 g/L 나트륨 피루베이트, 1.5 g/L 중탄산나트륨, L-글루타민& 2.385 g/L HEPES 플러스 10% 우태 혈청을 포함하는 RPMI 1640 배지로서 일반적으로 지칭되는 Roswell Park 연구소 배지에서 성장시켰다. 6 내지 8주령 암컷 BALB/c 마우스를 Jackson Laboratories로부터 구매하여 받았고, 실험 시작 전에 1주 동안 MaRS-TMDT 동물 자원 센터에서 적응시켰다. 마우스를 고압증기 멸균된 물 및 19% 조물질 단백질, 5% 조물질 지방, 및 5% 조물질 섬유로 이루어진 설치류 랩 식단(Rodent Lab Diet) (Harlan Teklad LM-485)을 공급하였다. 마우스를 마이크로아이솔레이터 케이지 (microisolator cage)에 수용하고, 20-22℃ 및 40-60% 습도에서 12시간 광 사이클을 갖는 환경에서 유지시켰다. 이식하는 날에, CT26 세포를 수확하였고, $1x10^7$/mL의 농도로 무혈청 RPMI1640과 함께 재현탁시켰고, 각각의 마우스를 우측 뒤 옆구리로 $1x10^6$ CT26 세포를 포함하는 0.1 mL의 용적으로 피하로 주사하였다. 6일 이후, ~65 mm^3 (식: 종양 부피 = 폭^2 x 길이 / 2을 사용하여 계산됨)의 평균 용적을 갖는 촉지가능한 종양이 형성되었다. 이때, 동물을 그룹당 8마리의 동물의 5개 그룹으로 분리하였고, 이로써 각각의 그룹은 유사한 크기의 종양을 갖는 동물을 포함하였고, 치료를 개시하였다. 투여 동안, 실시예 A1을 75 mg/kg 및 150 mg/kg 용량의 투여를 위해 각각 7.5 mg/mL 또는 15 mg/mL의 농도로 물에 용해시켰다. 양성 대조군으로서, 실시예 A1의 조합 활성을 조사하기 위해서 랫트 IgG2b 항-PD1 항체 (BioXcell (NH, USA))을 사용하여 투여하였다. 5개의 그룹을 i) 경구 위관영양법 (PO)에 의해 투여되는 21일 동안의 10 mL/kg 물 QD에 더하여 0, 3, 6 및 10 (대조군 암(arm))일에 복강내 (IP) 주사에 의해 투여된 150 μg 랫트 IgG2b 아이소타입 대조군 항체; ii) 0, 3, 6 및 10일에 복강내 (IP) 주사에 의해 투여된 150 μg 항-PD-1 항체; iii) PO로 투여된 21일 동안의 75 mg/kg 실시예 A1 QD; iv) PO로 투여된 21일 동안의 150 mg/kg 실시예 A1 QD; v) PO로 투여된 21일 동안 150 mg/kg 실시예 A1 QD에 더하여 0, 3, 6 및 10일에 복강내 (IP) 주사에 의해 투여된 150 μg 항-PD-1 항체로 처리하였다. 독성을 체중 측정 및 임상 관찰로 평가하였다. 종양 측정 및 체중을 1주당 3회로 취하였다. 백분율 종양 성장 억제 (TGI)을 하기 식에 의해 계산하였다:

[0331] $$\%TGI = 100 \times [1 - (TV_{f,처리됨} - TV_{i,처리됨})/(TV_{f,대조군} - TV_{i,대조군})]$$

[0332] 21일차에 종양 성장 억제는 도 2에 나타나 있다. 용량- 의존적 효과는 실시예 A1로의 처리에 대한 반응에서 관측되었고, 75 mg/kg 및 150 mg/kg QD는 각각 44% 및 64%까지 종양 성장을 억제하였다. 항-PD-1 항체 단독은 34%의 평균 TGI를 생성하는 한편, 150 mg/kg QD 실시예 A1과 조합되는 경우에 TGI는 86%로 증가되었다.

[0333] 범용 건강 네트워크 (University Health Network, UHN) 동물 사용 프로토콜 (Animal Use Protocol, AUP)에 따

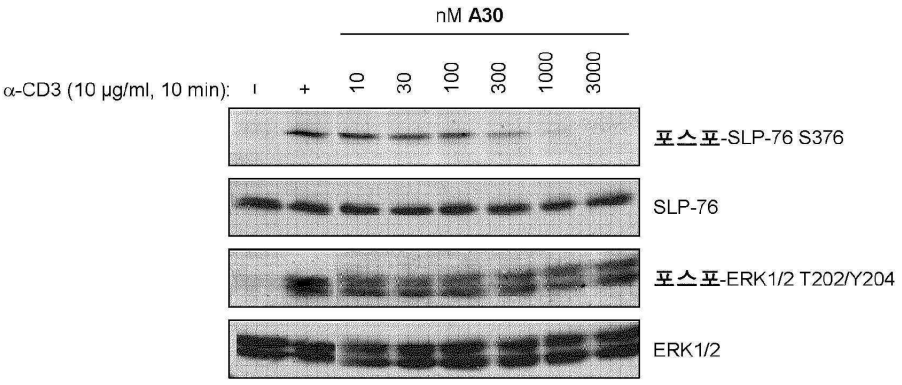
라 효능 실험에서의 마우스는 종양 크기가 1500 mm^3 초과하는 경우에 또는 동물의 체중이 감소되거나 또는 동물이 인도적 이유로 종료를 요구하는 임상 징후가 나타내는 경우에 사멸시켜야 할 것이다. 이러한 연구에서, 화합물은 연구 과정에 걸쳐 중량이 불어나 모든 동물에서 잘 용인되었고, 모든 동물은 임상 징후로 인해 사멸되지 않았다. 21일차에 1500 mm^3 미만의 종양 크기는 생존을 나타내기 위한 컷오프(cutoff)로서 사용하였다. 이러한 컷오프를 사용하여 21일 차에 어떠한 동물도 대조군 암에서 생존하지 못하였고, 8마리 동물 중 1마리(12.5%)는 항-PD-1 암에서 생존하였고, 8마리 동물 중 2마리(25%)는 75 mg/kg/1일 실시예 A1 암에서 생존하였고, 8마리 동물 중 3마리(37.5%)는 150 mg/kg/1일 실시예 A1 암에서 생존하였고, 8마리 동물 중 7마리(87.5%)는 150 mg/kg/1일 실시예 A1 및 항-PD-1 암에서 생존하였다. 이러한 결과는 화합물 A1로 예시된 바와 같은 본 발명의 화합물이 생체내 항종양 활성을 가지고 다른 면역조절 방법과 조합하여 유효할 수 있음을 입증한다.

[0334] **실시예 F: EAE 질환 진행 모델**

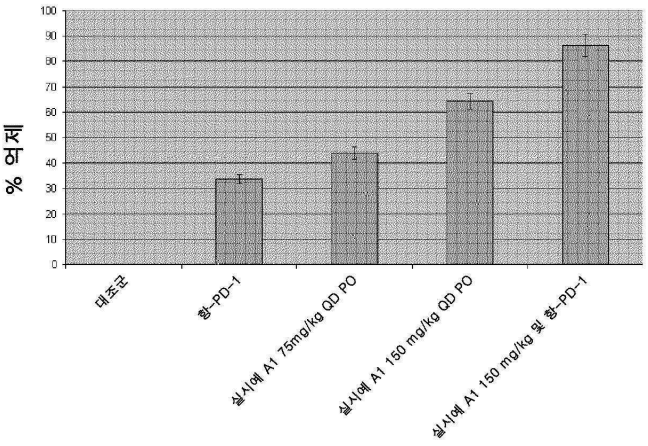
[0335] C57/BL6 마우스를 Jackson Laboratories으로부터 구하였다. 범용 건강 네트워크의 동물실험윤리위원회는 모든 동물 절차를 승인하였다. 마우스를 *마이코박테리움 투베르쿨로시스*가 보충된 완전한 프로인트 아쥬반트 (CFA)에서 에멀젼화된 MOG35-55 펩타이드를 사용하여 피하로 (SC) 면역화시켰다. 면역화 이후 0 및 2일 차에, 마우스를 백일해 독소로 복강내 (IP) 주사하였다. EAE의 임상 징후를 하기 기준에 따라 매일 모니터일하였다: 0, 질환 없음; 1, 감소된 꼬리 톤(tail tone); 2, 뒷다리 약화 또는 부분적인 마비; 3, 완전한 뒷 팔다리 마비; 4, 앞 및 뒤 팔다리 마비; 5, 사멸, 또는 빈사 상태로 인한 희생. EAE 유도 과정에서 화합물로의 처리를 위해, 마우스에게 50 mg/kg A30 (n=4) 또는 물 (비히클 대조군; n=5)을 매일 (QD) 경구로 (PO) 복용시켰다. 데이터는 평균 평점 ± SEM이다. 시험 결과는 도 3에 나타나 있다.

도면

도면1



도면2



도면3