

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0113699
(43) 공개일자 2006년11월02일

(21) 출원번호 10-2006-7008642
(22) 출원일자 2006년05월03일
번역문 제출일자 2006년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/032104
국제출원일자 2004년09월29일

(87) 국제공개번호 WO 2005/035520
국제공개일자 2005년04월21일

(30) 우선권주장 60/508,402 2003년10월03일 미국(US)

(71) 출원인
포틀라 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 슈트 22 그랜드 애브뉴 270 이. (우편번호: 94080)

(72) 발명자
스카보로우, 로버트, 엠.
미국 94019 캘리포니아 하프 문 베이 그린브리어 코트 22
켄-마귀레, 캠, 에이.
미국 94002 캘리포니아 벨몬트 로딧지 드라이브 3425
말로우, 찰스, 케이.
미국 94062 캘리포니아 레드우드 씨티 캘리포니아 웨이 636
스미쓰, 마크, 에스.
미국 94404 캘리포니아 포스터 씨티 폴룩스 드라이브 860
쟁, 자오밍
미국 94087 캘리포니아 써니베일 램센 코트 1089

(74) 대리인
남상선

심사청구 : 없음

(54) 치환된 이소퀴놀리논

요약

ADP-헬소판 응집의 억제, 특히 혈전 및 혈전 관련 질환 또는 장애의 치료에 유용한 이소퀴놀리논 화합물을 제공한다.

명세서

발명의 상세한 설명

배경 기술

혈전 합병증은 산업화 사회에서 주된 사망 원인이다. 이러한 합병증의 예는 급성 심근경색증, 불안정형 협심증, 만성 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 말초혈관질환, 자간전증/자간증, 심부정맥혈전증, 색전증, 파종성 혈관내 응고 및 혈

전성 혈구감소성 자반증을 포함한다. 혈전성 및 재협착성 합병증은 또한 침습성 시술, 예를 들어 혈관성형술, 경동맥 내막 절제술, CABG(관상 동맥 우회 이식술(coronary artery bypass graft)) 후, 혈관 이식술, 스텐트 배치 및 혈관 내 장치 및 보철물의 삽입에 이어 일어난다. 혈소판 응집은 이러한 시술에서 중요한 역할을 한다는 것은 일반적으로 알려져 있다. 통상 맥관 구조 내를 자유롭게 순환하는 혈액 혈소판은 활성화되고 응집하여 파열 죽상경화성 병변 또는 혈관 성형술과 같은 침습성 치료에 의해 유발되는 혈액 흐름 장애를 일으키며 혈전을 형성하고, 혈관 폐색을 야기한다. 혈소판 활성화는 여러 가지 작용제, 예를 들어 콜라겐과 같은 노출된 내피하 기질 분자에 의해, 또는 응고 연쇄반응에 의해 형성되는 트롬빈에 의해 시작될 수 있다.

혈소판 활성화 및 응고의 중요한 매개체는 ADP(아데노신 5'-디포스페이트(adenosine 5'-diphosphate))이며, 이는 콜라겐 및 트롬빈과 같은 여러가지 작용제에 의한 활성화시의 맥관 구조물 내에서 혈액 혈소판으로부터 방출되고, 손상된 혈구, 내피 또는 조직으로부터 방출된다. ADP에 의한 활성화는 보다 많은 혈소판의 동원 및 존재하는 혈소판 응집체의 안정제를 유도한다. 응집을 매개하는 혈소판 ADP 수용체는 ADP 및 이들의 유도체에 의해 활성화되고 ATP(아데노신 5'-트리포스페이트(adenosine 5'-triphosphate)) 및 이들의 유도체에 의해 억제된다 (Mills, D. C. B. (1996) *Thromb. Hemost.* 76: 835-856). 그래서, 혈소판 ADP 수용체는 퓨린 및/또는 피리미딘 뉴클레오타이드에 의해 활성화되는 P2 수용체 패밀리에 속한다 (King, B. F. , Townsend-Nicholson, A. & Burnstock, G. (1998) *Trends Pharmacol. Sci.* 19: 506-514).

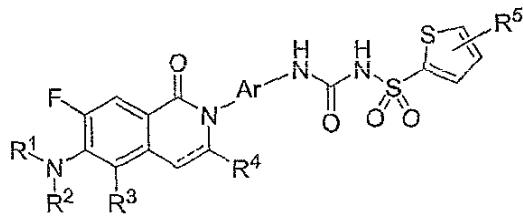
선택적 길항제를 사용한 최근 약리학적 데이터는 ADP-의존성 혈소판 응집이 2이상의 ADP 수용체의 활성화를 필요로함을 제시한다(Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol. Sci.* 19: 391-394; Kunapuli, S. P. & Daniel, J. L. (1998) *Biochem. J.* 336: 513-523; Jantzen, H. M. et al. (1999) *Tlaromb. Hemost.* 81: 111-117). 하나의 수용체는 클로닝된 P2Y₁ 수용체와 동일한 것으로 여겨지고, 포스포리파아제 C 활성 및 세포내 칼슘 기동을 매개하고, 혈소판 형상의 변화를 위해 요구된다. 응집에 중요한 두 번째 혈소판 ADP 수용체는 아데닐 사이클라제 (adenylyl cyclase)의 억제를 매개한다. 이 수용체(P2Y₁₂)를 위한 유전자 또는 cDNA의 분자 클로닝이 최근에 발표되었다(Hollopeter, G. et. al. (2001) *Nature* 409: 202-207). 이 약리학적 및 신호적 특성에 기초하여 이 수용체는 이전에 P2Y_{ADP}라고 불려졌다 (Fredholm, B. B. et al. (1997) *TIPS* 18: 79-82), P2TAC (Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol. Sci.* 19: 391- 394) 또는 P2Ycyc (Hechler, B. et al. (1998) *Blood* 92, 152-159).

항혈전 활성을 가지는 ADP-의존성 혈소판 응집의 다양한 직접적 또는 간접적으로 작용하는 합성 억제제가 보고되었다. 구강에서 활성인 항혈전 티에노피리딘(thienopyridines) 티클로피딘(ticlopidine) 및 클로피도그렐(clopidogrel)은 ADP-유도 혈소판 응집, 방사능표시된 ADP 수용체 길항제 2-메틸티오아데노신 5'-디포스페이트와 혈소판의 결합, 및 대개는 불안정하고 비가역적으로 작용하는 대사 물질의 형성을 통해 간접적으로 다른 ADP-의존성 사건(events)을 억제한다 (Quinn, M. J. & Fitzgerald, D. J. (1999) *Circulation* 100: 1667-1667). 예를 들어 AR-C(예전에는 FPL 또는 ARL) 67085MX 및 AR-C69931MX인 내인성 길항제 ATP의 몇몇 퓨린 유도체는 선택적 혈소판 ADP 수용체 길항제이며, 이는 ADP-의존성 혈소판 응집을 억제하고 동물 혈전 모델에서 효과가 있다 (Humphries et al. (1995), *Trends PXIarmacol. Sci.* 16,179 ; Ingall, A. H. et al. (1999) *J. Med. Chem.* 42, 213-230). 새로운 트리아졸로[4,5-d]피리미딘 화합물은 P_{2T}-길항제로서 개시되어 있다(WO 99/05144). 혈소판 ADP 수용체 억제제로서 트리사이클릭 화합물은 문헌(WO 99/36425)에 또한 개시되어 있다. 이러한 항혈전 화합물의 표적은 아데닐 사이클라제의 억제를 매개하는 혈소판 ADP 수용체로 여겨진다.

이러한 화합물에도 불구하고, 보다 효과적인 혈소판 ADP 수용체 억제제의 필요성이 존재한다. 특히, 심장 혈관 질환, 특히 혈전증에 관련된 것들의 예방 및/또는 치료에 유용한 항혈전 활성을 가지는 혈소판 ADP 수용 억제제의 필요성이 존재한다.

발명의 요약

상기 관점에서, 본 발명은 한 측면에서 특별하게는 치환된 이소퀴놀리논(isoquinolinones)인 화합물을 제공한다. 화합물을



I

상기 화학식 I에 의해 나타낸다.

화학식 I에서, 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고; 기호 R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬 또는 벤질을 나타내고; 기호 R²는 수소, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬을 나타낸다. 기호 R³는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 시아노 또는 -C(O)R^{3a}를 나타내고, 여기서 R^{3a}는 수소, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노이고; R⁴는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

티오펜 고리 상의 치환체에 대해서, R⁵는 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 시아노 또는 -C(O)R^{5a}를 나타내고, 여기서 R^{5a}는 C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노를 나타낸다.

기호 Ar은 벤젠, 피리딘 및 피리미딘으로부터 선택된 방향족 고리를 나타내며, 이들 각각은 1 내지 2개의 R⁶ 치환체로 치환되거나 비치환되며, 여기서 R⁶는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, -C(O)R^{6a}, -O(CH₂)mOR^{6b}, -(CH₂)mOR^{6b}, -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂ 및 -(CH₂)_mN(R^{6b})₂로부터 선택되고, 여기서 아래 첨자 m은 1 내지 3의 정수이고, 각 R^{6a}는 독립적으로 수소, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노로부터 선택되고, 각 R^{6b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 원이고, 선택적으로 질소에 부착된 두 개의 R^{6b}기는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

본 발명은 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염뿐만 아니라 이들 화합물을 포함하고 있는 약제학적 조성물을 추가적으로 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 혈전증 및 혈전증 관련 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 상세한 설명

정의

용어 "알킬"은 그 자체 또는 또 다른 치환체의 부분으로서, 달리 진술된 바 없다면, 선형 또는 분지형 사슬 탄화수소 라디칼을 의미하고, 이는 지정된 탄소의 수를 가진다(다시 말해 C₁₋₈은 1 내지 8의 탄소를 의미한다). 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 가지는 불포화 알킬기를 지칭한다. 유사하게, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 가지는 불포화 알킬기를 지칭한다. 이러한 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한

다. 용어 "사이클로알킬"은 제시된 고리 원자의 수(예를 들어, C₃₋₆사이클로알킬)를 가지고 완전히 포화된 또는 고리의 꼭지점 사이에 단지 하나의 이중결합을 가진 탄화수소 고리를 지칭한다. "사이클로알킬"이 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬과 같이 알킬과 조합되어 사용되는 경우에, 사이클로알킬 부분은 3 내지 5개의 탄소 원자를 가지며, 동시에 알킬 부분이 1 내지 3 개의 탄소 원자를 가지는(예를 들어, -CH₂-,-CH₂CH₂- 또는 -CH₂CH₂CH₂-)알킬렌의 부분이 된다.

용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오" (또는 티오알콕시)는 그들의 관용적인 개념으로 사용되고, 알킬기가 각각 산소 원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된 것들을 지칭한다. 간략하게, 용어 C₁₋₆ 알킬아미노는 메틸, 에틸, 2-메틸프로필, 사이클로부틸 및 사이클로프로필메틸과 같은 선형 사슬, 분지형 또는 고리형 알킬기 또는 이들의 조합물을 포함하는 것으로 본다.

용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체 또는 또 다른 치환체의 부분으로서 달리 진술된 바 없다면, 플루오르, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 본다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₄ 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등등을 포함하는 것으로 본다.

용어 "아릴"은 달리 진술된 바 없다면, 전형적으로 방향족과 같은 폴리불포화된 탄화수소기를 의미하며, 이는 단일 고리 또는 함께 융합되거나 공유적으로 연결된 다중 고리(최대 3개 고리)일 수 있다. 전형적인 아릴기는 페닐, 나프틸, 바이페닐 등이다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 내지 다섯 개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고 질소 원자는 선택적으로 사급화(quaternized)된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴기의 비제한적 예는 1-페닐, 2-페닐, 3-페닐, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤지미다졸릴, 벤조피라졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 진술된 아릴 및 헤테로아릴 고리 계 각각의 치환체는 하기된 허용되는 치환체의 군으로부터 선택된다.

본원에서 사용된 것과 같이, 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 및 규소(Si)를 포함하는 것으로 본다.

용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 상대적으로 무독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것으로 보며, 본원에서 설명된 화합물에서 발견되는 특정 치환체에 의존한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성 작용기를 포함하는 경우에, 염기 부가 염은 니트(neat)이거나 적절한 불활성 용매 내 요망되는 염기의 충분한 양을 가진 이러한 화합물의 중성 형태와 접촉하여 획득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성 작용기를 함유하는 경우에, 산 부가 염은 니트(neat)이거나 적절한 불활성 용매 내 충분한 양의 요망되는 산을 가진 이러한 화합물의 중성 형태와 접촉하여 획득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소브티르산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 상대적으로 무독성인 유기산으로부터 파생된 것들을 포함한다. 또한 알지네이트 및 이와 유사한 것과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다(예를 들어, Berge, S. M., et al, "약리학적 Salts", Journal of 약리학적 Science, 1977, 66, 1-19). 본 발명의 정확한 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 함유한다.

화합물의 중성 형태는 통상적인 방법에서 염기 또는 산을 가진 염과 접촉하고 모 화합물(parent compound)을 분리하여 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태(parent form)는 극성 용매 내에서의 용해성과 같은 특정 물리적 특성에서 다양한 염 형태와 다르지만, 그렇지 않다면 염은 본 발명의 목적을 위한 화합물의 모 형태와 동일하다.

염의 형태에 추가하여, 본 발명은 프로드러그 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 생리학적 조건 하에서 쉽게 화학적 변화를 겪어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가적으로는 프로드러그는 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그가 적절한 효소 또는 화학적 시약을 가진 경피용 패치 저장소에 배치되는 경우에 프로드러그는 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

본 발명의 특정 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있고, 수화된 형태를 포함한다. 일반적으로는, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동일하고 본 발명의 범위 내로 포함되도록 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로는, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려된 용도에 적합하도록 동일하고, 본 발명의 범위 내에 있도록 의도된다.

본 발명의 특정 화합물은 비대칭형 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 가지며; 라세미체, 부분입체이성질체, 기하이성질체 및 개개의 이성질체(예를 들어, 독립된 에난티오머)는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

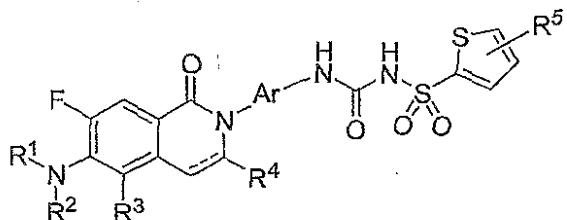
본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에 동위원소 원자의 비천연적인 비율을 함유한다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 트리디뮴(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C)와 같은 방사능 동위원소로 방사능 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위 원소 변형물은 방사능이거나 아니더라도 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

일반

구체예의 상세한 설명

화합물

상기의 관점에서, 본 발명은 한가지 측면에서 특히 치환된 이소퀴놀리논 화합물을 제공한다. 화합물을



I

상기 화학식 I로 나타낸다.

기호 R¹ 내지 R⁴에서, 기호 R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬 또는 벤질을 나타낸다. 용어 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬 및 (아래에서 사용된 것과 같이) C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시에 대해서, 알킬 또는 알콕시 비율은 각각 사이클로알킬 비율에서 사용되는 탄소 원자를 제외하고 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지는 것으로 본다. 예를 들어, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬은 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸메틸, 3-사이클로부틸프로필, 2-사이클로프로필에틸 등을 포함하는 것으로 본다. 유사하게 C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시는 사이클로프로필메톡시, 사이클로펜틸메톡시, 3-사이클로부틸프로필옥시, 2-사이클로프로필에톡시 등을 포함하는 것으로 본다. 바람직하게는, R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이다. 더욱 바람직하게는 R¹은 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이다. 더욱 더 바람직하게는, R¹은 C₁₋₄ 알킬, 특별하게는 CH₃ 또는 CH₂CH₃이고, CH₃가 가장 바람직하다.

기호 R²는 수소, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬을 나타내며; 바람직하게는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 더욱 더 바람직하게는 R은 수소 또는 CH₃이고, 가장 바람직한 것은 수소이다.

기호 R³은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 시아노 또는 -C(O)R^{3a}을 나타내며, 여기서 R^{3a}는 수소, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆

6 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로부터 선택된다. 바람직하게는, R^3 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노 또는 $-C(O)R^{3a}$ 이다. 더욱 바람직하게는, R^3 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이다.

기호 R^4 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 바람직하게는, R 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 더욱 바람직하게는, R^4 는 수소 또는 CH_3 이다.

티오펜 고리에 치환체에서, R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노 또는 $-C(O)R^{5a}$ 를 나타내며, 여기서 R^{5a} 는 C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노를 나타낸다. 바람직하게는 R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 시아노 또는 $-C(O)R^{5a}$ 이다. 더욱 바람직하게는, R^5 는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 시아노, $-C\equiv CH$ 또는 $-C(O)NH_2$ 이다. 더욱 바람직하게는, R^5 는 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬이다. 가장 바람직하게는, R^5 는 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있다.

기호 Ar 은 벤젠, 피리딘 및 피리미딘으로부터 선택된 방향족 고리를 나타내고, 이들 각각은 1 내지 2개의 R^6 치환체로 치환되거나 비치환되며, 여기서 R^6 는 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, $-C(O)R^{6a}$, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$, $-(CH_2)_mOR^{6b}$, $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 및 $-(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 이며, 여기서 m 은 1 내지 3의 정수이고, 각 R^{6a} 는 독립적으로 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로부터 선택되고, 각 R^{6b} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로부터 선택되고, 선택적으로 질소에 부착된 두 개의 R^{6b} 기는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다. 각 방향족 고리(치환되거나 비치환됨)는 본 발명의 독립되고 바람직한 구체예이다.

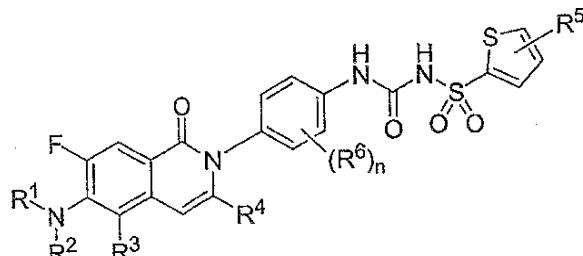
화학식 I에서 점선은 선택적 이중결합을 나타낸다. 대부분 구체예에서, 이중 결합은 존재하고 바람직하다. 그러나 몇몇 구체예에서, 이중결합은 존재하지 않으며, 남아있는 원자는 수소 원자로 채워진다. 결과적으로, 점선은



둘 모두를 나타내는 것을 의미한다.

많은 특별한 바람직한 구체예를 화합식 Ia, Ib 및 Ic로 제공한다.

바람직한 구체예의 첫 번째 기에서, 본 발명의 화합물은

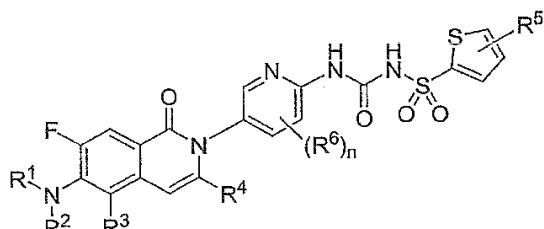


Ia

화학식을 가지며: 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^6 각각은 상기 제공된 의미를 가지고 아래첨자 n 은 0 내지 2의 정수이며, 이는 R^6 를 위해 상기 제공된 군으로부터 독립적으로 선택된 치환체의 부재(n 이 0) 또는 존재(n 이 1 또는 2)를 나타낸다. R^6 이 존재하는 경우 R^6 이 우레아-설포닐(-NHC(O)NHS(O)₂-) 성분을 가지는 탄소 원자에 인접한 벤젠 고리에 위치를 차지하는 구체예가 더욱 바람직하다. 추가적으로는, 일반적 화학식 I에 대해서 상기 제공된 바람직한 성분은 또한 화학식 Ia의 화합물을 위해 바람직하다.

화학식 Ia의 바람직한 구체예의 하나의 기에서, n 은 0 내지 2의 정수이고; R^1 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^2 는 수소이고; R^3 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노 또는 $-C(O)R^{3a}$ 이고; R^4 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^5 는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, $-C\equiv CH$ 또는 $-CONH_2$ 이고; R^6 는 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-5} 시클로알킬-알콕시, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 를 구성하는 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. R^1 이 C_{1-4} 알킬이고; R^4 가 수소 또는 CH_3 이고; R^5 가 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^6 는 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 으로부터 선택되는 구체예가 더욱더 바람직하다. R^1 이 메틸이고; R^5 가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; 각 R^6 은 존재하는 경우 CH_3 , $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 및 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 구체예가 한층더 바람직하다. 독립적이지만 바람직한 구체예의 기에서, 아래첨자 n 은 0 또는 1 또는 2이다.

바람직한 구체예의 두 번째 기에서, 본 발명의 화합물은

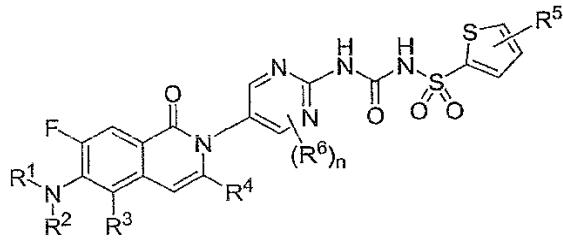


Ib

상기 식에서, 각 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 상기 제공된 의미를 가지고, 아래첨자 n 은 0 내지 2의 정수이며, R^6 를 위해 제공된 기로부터 독립적으로 선택된 치환체의 부재(n 은 0) 또는 존재(n 은 1 또는 2)를 나타낸다. R^6 은 존재하는 경우 단일 치환체로서 피리딘 고리에 3번 위치를 차지하는(다시 말해, 상기 위치는 우레아-설포닐(-NHC(O)NHS(O)₂-) 성분을 가지는 탄소 원자에 인접함) 구체예가 더욱 바람직하다. 추가적으로는, 화학식 I에 대해서 상기 제공된 바람직한 성분은 화학식 Ib의 화합물을 위해 또한 바람직하다.

화학식 Ib의 바람직한 구체예의 하나의 그룹에서, n은 0 내지 2의 정수이고; R¹은 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이고; R²는 수소이고; R³는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 시아노 또는 -C(O)R^{3a}이고; R⁴는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R⁵는 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, -CN, -C≡CH 또는 -CONH₂이고; R⁶는 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂를 구성하는 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m은 1 또는 2이고 각 R^{6b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. R¹이 C₁₋₄ 알킬이고; R⁴가 수소 또는 CH₃이고; R⁵가 할로겐 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R⁶는 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂으로부터 선택되는 구체예가 더욱더 바람직하다. R¹이 메틸; R³가 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬; R⁴는 수소 또는 CH₃; R⁵가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; 각 R⁶은 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂로부터 선택되는 구체예가 한층더 바람직하며, 여기서 아래첨자 m은 1 또는 2이고 각 R^{6b}는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로부터 선택된다.

한층더 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은

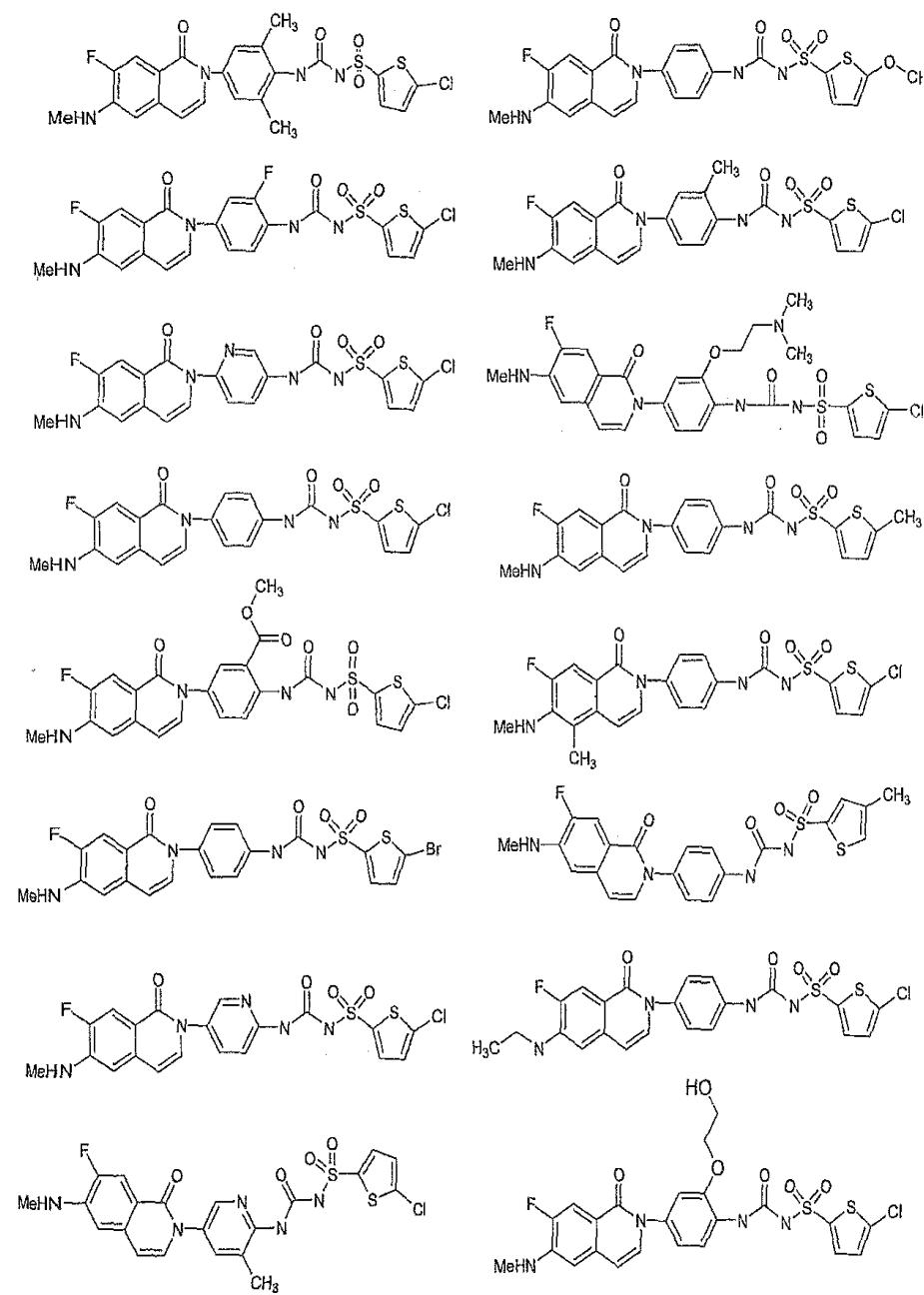


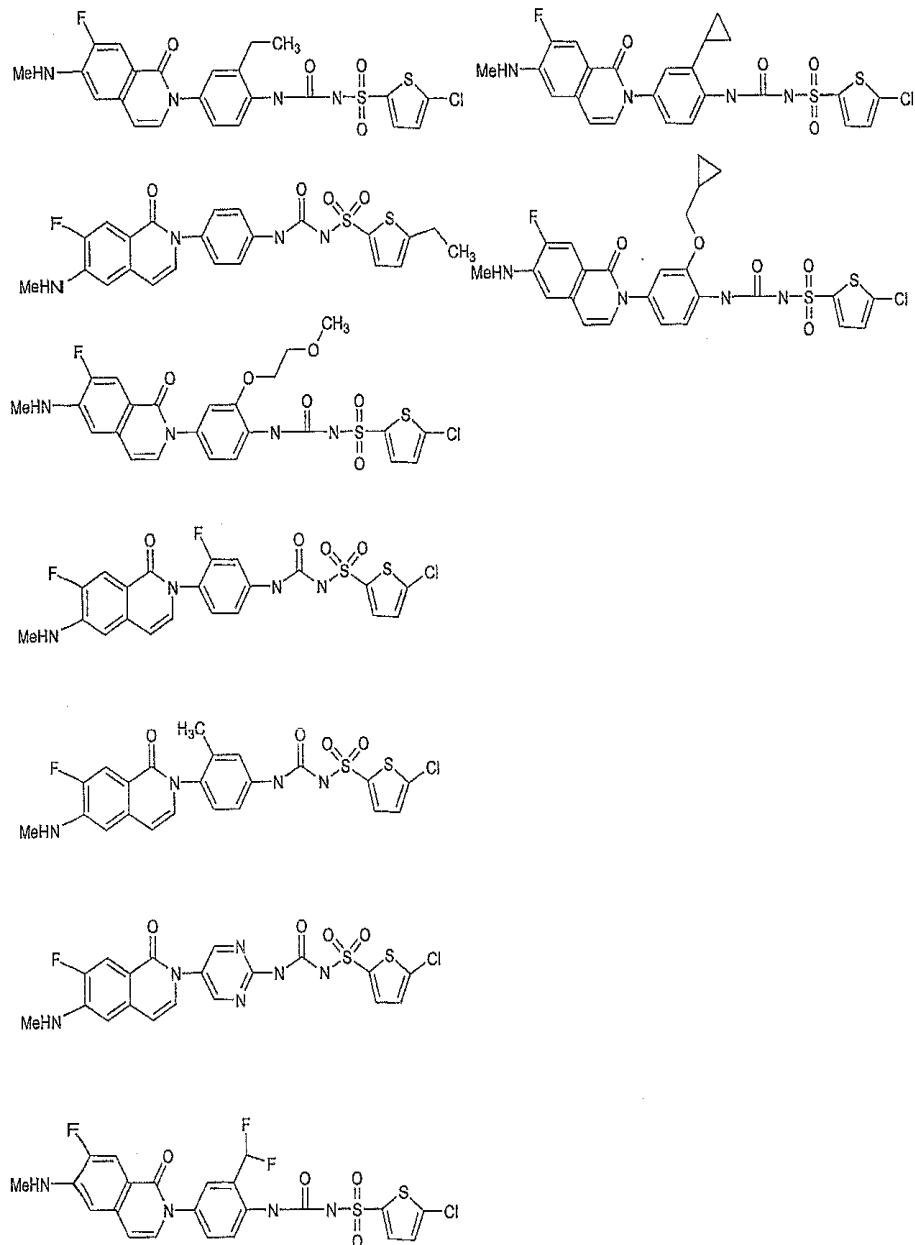
Ic

화학식 Ic를 가지며; 상기 식에서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶의 각각은 상기 제공된 의미를 가지고, 아래첨자 n은 0 내지 2의 정수이며, R⁶를 위해 제공된 기로부터 독립적으로 선택된 치환체의 부재(n은 0) 또는 존재(n은 1 또는 2)를 나타낸다. 일반적 화학식 I에 대해서 상기에서 제공된 바람직한 성분은 화학식 Ic의 화합물을 위해 또한 바람직하다.

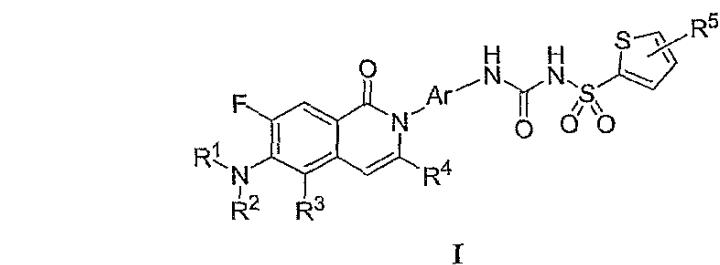
화학식 Ic의 바람직한 구체예의 하나의 기에서, n은 0 내지 2의 정수이고; R¹은 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이고; R²는 수소이고; R³는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 시아노 또는 -C(O)R^{3a}이고; R⁴는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R⁵는 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, -CN, -C≡CH 또는 -CONH₂이고; R⁶는 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂를 구성하는 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m은 1 또는 2이고 각 R^{6b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. R¹이 C₁₋₄ 알킬이고; R⁴가 수소 또는 CH₃이고; R⁵가 할로겐 또는 C₁₋₄ 알킬이고; 각 R⁶은 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂으로부터 선택되는 구체예가 더욱더 바람직하다. R₁이 메틸이고; R₃가 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이고; R⁴는 수소 또는 CH₃이고; R⁵가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; 각 R⁶은 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂로부터 선택되는 구체예가 한층더 바람직하며, 여기서 아래첨자 m은 1 또는 2이고 각 R^{6b}는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로부터 선택된다.

아래에 제공된 화합물은 본 발명의 가장 바람직한 구체예들 중에 있음은 물론 실시예에도 있다.



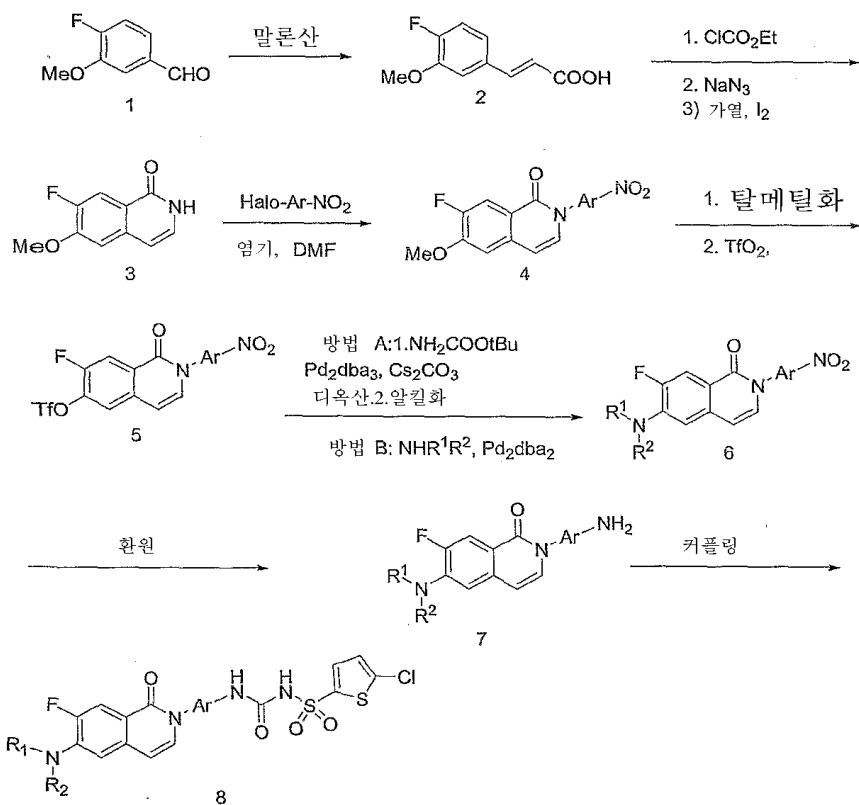


화학식 I의 화합물의 제조를 위한 반응식(schemes)



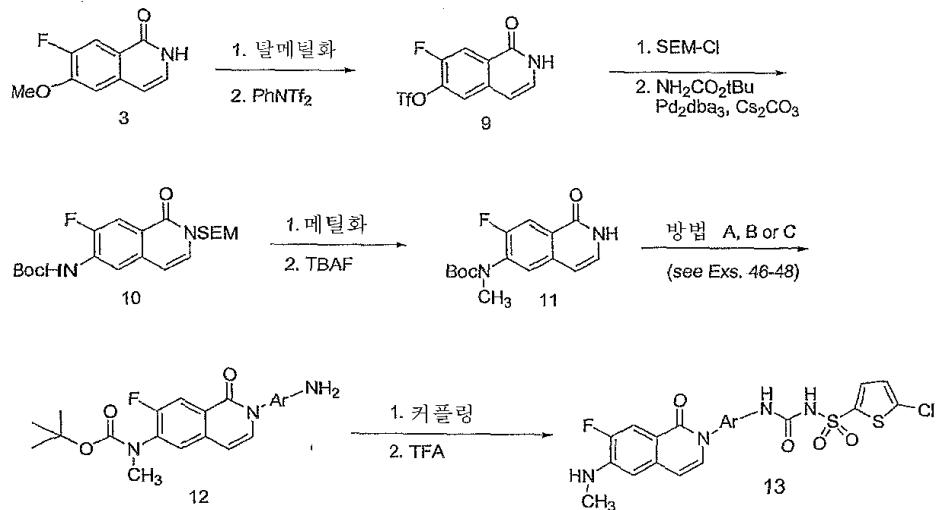
반응식 A는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 설명하며, 여기서 R^4 =수소, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 는 상기에서 이미 설명되었고, Ar은 치환된 아릴 및 헤테로아릴이다.

반응식 A



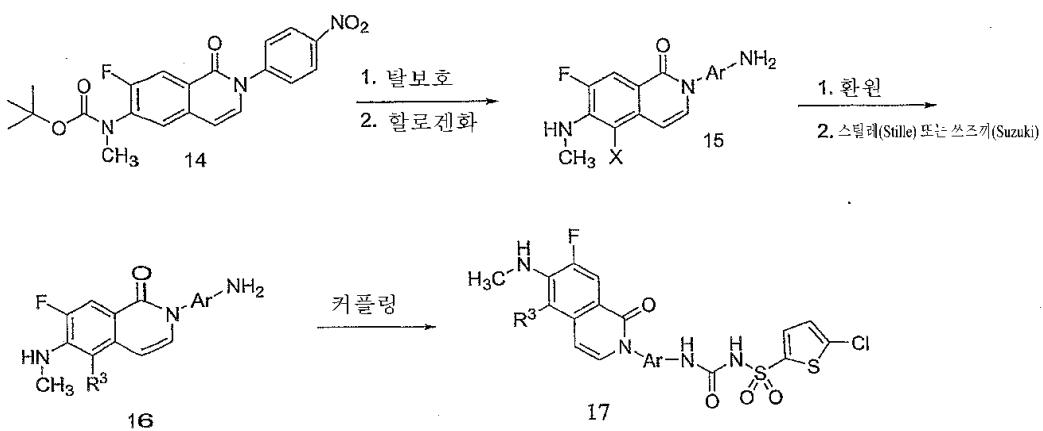
화학식 I의 화합물을 피리딘 내에서 말론산과 벤잘데히드(벤즈알데히드)(1)를 반응시켜 신남산(cinnamic acid)(2)을 제공하여 제조될 수 있으며, 신남산은 에틸 클로로포르메이트와 그 다음에 소듐 아지드로 첫 번째 처리함에 의해 아크릴로일아지드(acryloyl azide)로 전환될 수 있다. 1,2-디클로로벤젠과 같은 불활성 용매 내 요오드와 같은 촉매의 존재 하에서 아크릴로일 아지드의 크루티우스 전위(Curtius rearrangement) 및 고리화는 이소퀴놀론(isoquinolone)(3)을 제공한다. 치환된 이소퀴놀론(4)은 이소퀴놀론(3)의 아미드 작용기를 할로겐 치환 방향족 또는 헤테로방향족 화합물로 처리함에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 할로겐은 탄산칼륨 또는 탄산세슘과 같은 염기의 존재 하에서 이탈기, 바람직하게는 염소 또는 플루오르이다. 이 전환을 위한 바람직한 용매는 DMF, DMSO, 및 저급 알콜과 같은 불활성 용매이다. 메틸기는 그 다음에 디클로로메탄 내 BBr_3 의 처리에 의하여 제거될 수 있거나, 택일적으로 DMSO 또는 DMF와 같은 불활성 용매 내 리튬요오다이드의 처리로 제거될 수 있다. 아릴트리플레이트(5)와 카르bam 산 3차-부틸 에스테르 또는 주 또는 부 아민의 C-N 커플링 반응은 문헌 [Buchwald et al., Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104]에 설명된 방법에 따라 실행될 수 있다. 아릴트리플레이트(5)와 카르bam 산 3차-부틸 에스테르의 커플링 반응의 생산물은 염기성 조건 하에서 알킬화될 수 있다. 화합물(6)의 니트로기는 당업자에게 알려진 과정에 의해 환원되어 자유 아미노기를 생산할 수 있다. 예를 들어, 환원의 한가지 적절한 방법은 적절한 촉매(예를 들어, 10% 탄소상 팔라듐)를 가지고 적절한 용매(전형적으로는 알콜) 내에서 수소화반응을 포함한다. 설포닐우레아 결합의 형성은 환원된 생성물 아닐린(7)을 디클로로메탄 내 5-클로로티오펜-2-설폰아미드, N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트 및 테트라메틸구아니딘의 예-혼합된 용액으로 처리하고, 그 뒤에 상온에서 디클로로메탄 내에서 TFA를 가지고 처리하여 설포닐우레아(8)을 제공함에 의해 달성될 수 있다.

반응식 B



다양한 Ar 기를 가진 화학식 I의 화합물은 6 단계 내 일반 중간체(11)을 첫 번째로 합성함에 의해 제조될 수 있다(반응식 B 참조). 반응식 A로부터 얻어진 화합물(3)은 디클로로메탄 내 봉소 트리브로마이드로 처리하고, 그 뒤에 페닐트리플루오로메틸설폰이미드로 선택적으로 트리플레이션(triflation)함에 의해 탈메틸화하여 트리플레이트(triflate)(9)를 생산할 수 있다. 카르bam 3차-부틸 에스테르를 사용하여 SEM-C1 및 C-N 커플링으로 락탐 질소의 보호는 문헌(Buchwald et al., Org Lett. 2000, 2, 1101-1104)에 따라 실행하여 비스-보호(bis-protected) 중간체(10)를 생산할 수 있다. 표준 메틸화 조건 및 TBAF로 SEM기의 제거는 키(key) 매개체(11)를 제공한다. 다양한 할로-치환 니트로방향족 화합물은 방법 A 또는 B 조건을 사용하여 키 중간체(11)와 커플링될 수 있고, 다음에 촉매 수소화 반응 또는 주석(II) 디클로라이드 디하이드레이트를 사용하여 환원함에 의해 (12)를 생산할 수 있다(하기 실시 예 46 및 47를 참조). 또한, 다양한 할로-치환 아닐린은 아래에 개설되어 있는 것과 같은 방법 C 조건을 사용하여 (10)에 커플링되어 (12)를 생산할 수 있다(실시 예 48 참조). 설포닐우레아 결합의 형성은 생산물 아닐린(12)를 환류 툴루엔 내 5-클로로-티오펜-2-설폰아미드의 에틸 카바메이트로 처리하고, 다음에 상온으로 디클로로메탄 내 TFA로 처리하여 설포닐우레아(13)을 생산함에 의해 달성하여 할 수 있다.

반응식 C



반응식 C는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 설명하며, 여기서 $R^4=H$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^5=Cl$, R^3 는 상기 설명된 것이다. Ar은 치환 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이다.

반응식 C에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 반응식 B로부터 쉽게 수득될 수 있는 화합물(14)의 t-Boc기의 탈보호로 시작하고, 다음에 할로겐화하여 화합물(15)을 제공함에 의해 제조될 수 있다. 화합물(15)에서 화합물(16)으로의 전환은 스틸(Stille) 또는 쓰즈끼(Suzuki) 커플링 조건을 사용하여 적절히 치환된 R^3 기를 가진 화합물(16)을 제공함에 의해 달성될 수 있다. 설포닐우레아 결합의 형성은 환원 생성물 아닐린(7)를 디클로로메탄 내 5-클로로-티오펜-2-설폰아미드, N,N' -디숙신이미딜 카르보네이트와 테트라메틸구아니딘의 예-혼합된 용액으로 처리하고, 디클로로메탄 내 TFA로 상온으로 처리하여 설포닐우레아(17)을 생산함에 의해 달성될 수 있다.

조성물

본 발명의 또 다른 측면에서, 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic의 화합물의 독립적으로 또는 조합물로 약리학적으로 허용되는 담체와 결합되는 약리학적 조성물이 제공된다. 본 발명의 조성물의 용도를 위한 바람직한 화합물은 특정적 또는 바람직한 구체예로서 상기 확인된 화합물이다.

본 발명의 약리학적 조성물은 용액 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 혈전증 장애의 치료방법으로 본 발명의 화합물 또는 약리학적 조성물은 예를 들어, 경구 투여를 위한 정제, 캡슐 또는 엘리시르(elixirs), 좌제(suppositories), 살균 용액 또는 혼탁액 또는 주사 투여 등, 또는 조형품으로 통합된 것과 같은 형태 또한 될 수 있다.

정제, 캡슐 및 이와 유사한 것에 통합될 수 있는 전형적 애주번트는 제한되는 것은 아니지만, 아카시아, 옥수수 전부 또는 켈라틴과 같은 바인더 및 마이크로크리스탈 셀룰로오즈와 같은 부형제, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 분해제, 마그네슘스테아레이트와 같은 윤활제, 설탕 또는 락토즈와 같은 감미제, 또는 향미료를 포함한다. 투여 형태가 캡슐인 경우에, 상기 물질에 추가적으로 물, 염류, 또는 지방유와 같은 액체 담체를 포함할 수 있다. 다양한 형태의 다른 물질은 코팅제 또는 투여 단위의 물리적 형태의 변형제로 사용될 수 있다. 투여를 위한 살균 조성물은 통상적 약리학적 방법에 따라 조제될 수 있다. 예를 들어, 오일 또는 합성 지방 예를 들어 올레이트와 같은 운반체 내에서 또는 리포솜 내에서 활성 화합물의 분해 또는 혼탁이 요망될 수 있다. 완충제, 보존제, 항산화제 및 이와 유사한 것은 용인된 약리학적 방법에 따라 통합될 수 있다.

추가적으로는, 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic, 또는 본 발명의 화합물을 함유하는 약리학적 조성물의 화합물의 투약 형태는 치료적 투여를 위해 사용되기 위해 살균되어야 한다. 살균은 0.2 마이크론막과 같은 살균막을 통한 여과를 통하여 또는 다른 통상의 방법에 의하여 쉽게 달성될 수 있다. 제형은 전형적으로 고체 형태, 바람직하게는 동결건조 형태로 저장될 것이다. 투약의 바람직한 경로는 경구이지만, 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic의 화합물 또는 본 발명의 약리학적 조성물의 투약 형태는 정맥내(거환 및/또는 주입법), 피하내, 근육내, 결장으로(colonically), 직장으로, 비강으로, 경피로 또는 복막내로 주사에 의한 투여 또한 될 수 있다. 다양한 투여 형태는 제한되는 것은 아니지만, 좌약, 이식 환약 또는 작은 실린더, 에어로졸, 구강 투여 제제 및 국소 제제 예를 들어 연고, 점적제 및 피부용 패치를 포함하는 것과 같이 이용될 수 있다. 본 발명의 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic, 및 약리학적 조성물은 생분해성 폴리머 또는 예를 들어 실라스틱(SILASTIC), 실리콘 고무 또는 상업적으로 유용한 다른 폴리머와 같은 합성 실리콘과 같은 불활성 물질을 이용할 수 있는 이식물과 같은 조형품에 또한 통합될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 약리학적 조성물은 리포솜 전달 체계, 예를 들어 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다중층 소포의 형태로 또한 제공될 수 있다. 리포솜은 다양한 지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 형성될 수 있다.

치료/투여 방법

또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 포유동물에 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic를 독립적으로 또는 상기 설명된 본 발명의 약리학적 조성물의 부분으로 치료요법적으로 효과적인 양을 투여함에 의해 포유동물 내 혈전증의 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic의 화합물, 및 본 발명의 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic의 화합물을 함유하는 약리학적 조성물은 심장 혈관 질환, 특별하게는 혈전증과 관련된 것들의 예방 또는 치료를 위해 독립적으로 또는 다중-성분 치료 요법의 부분으로 사용되기 적절하다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 약리학적 조성물은 임의의 혈전증, 특별하게는 혈소판-의존 혈전증 적응증, 제한되지는 않지만, 급성 심근 경색, 불안정 협심증, 만성 안정 협심증, 일시적 허혈 발작, 질식, 말초 혈관 질환, 자간전증/자간증, 심경 정맥 혈전증, 색전증, 파종혈관내응고 및 혈소판 감소성 자반증, 침입성 수술 후의 혈전증과 재협착 합병증, 예를 들어, 혈관 성형술, 경동맥 내막 절제술, 포스트 CABG(관상 동맥 회로 이식술(coronary artery bypass graft)), 혈관 이식술, 스텐트 이식 및 혈관내 장치 및 보철물의 삽입을 포함하는 것을 위한 약품 또는 치료제로서 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물 및 약리학적 조성물은 다른 치료제 또는 진단제와 함께 포유동물 내의 혈전증의 예방 또는 치료를 위한 다중-성분 치료 요법의 부분으로 또한 사용될 수 있다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 약리학적 조성물은 일반적으로 허용되는 약제학적 방법에 따라 이러한 증상을 위해 전형적으로 처방되는 다른 화합물 예를 들어 항응고성제, 혈전용해제, 또는 혈소판응집억제제, 조직플라스미노겐활성제, 우로키나이아제(urokinase), 프로우로키나이아제(prourokinase), 스트렙토키나이아제, 헤파린, 아스피린, 또는 와파린을 포함하는 다른 항혈전제와 함께 투여될 수 있다. 그리고, 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 다른 작용제는 항혈소판 화합물, 섬유소용해제, 항염증성 화합물, 콜레스테롤-저감제, 혈압저감제 및 세로토닌 차단제를 포함한다. 적절한 항혈소판 화합물은 GPIIb-IIIa 길항제, 아스피린, 포스포디에스테라아제 III 억제제 및 트롬복산 A2 수용체 길항제를 포함한다. 적절한 항응고제는 트롬빈 억제제, 쿠마딘

(coumadin)(와파린), 헤파린 및 로베녹스®(Lovenox®)를 포함한다. 적절한 항염증성 화합물은 비스테로이드성 항염증제, 사이클로옥시케나아제-2 억제제 및 류머티즘성 관절염 작용제를 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 이 작용제의 동시 투여는 혈전용해제의 줄어든 용량의 적용에 또한 적합할 수 있고, 그 결과 잠재적 출현 부작용을 줄일 수 있다. 본 발명의 화합물 및 약리학적 조성물은 또한 상승 방식으로 재폐색을 막고 성공적 혈전 용해 치료 및/또는 관류 시간을 줄이는 역할을 할 수 있다.

관련된 방법에서, 본 발명의 화합물은 이차 허혈의 예방에 유용한다. 이 방법에서, 본 발명의 화합물 또는 이들의 약리학적 조성물은 일차 허혈로 고생하는 환자에 충분한 양으로 투여되어 2차 발병의 발생을 예방하거나 줄인다. 일반적으로는, 일차 및/또는 이차 허혈 발병은 심근 경색, 안정 또는 불안정 협심증, 경피경혈관심장동맥확장술 후의 급성 재폐색, 재협착, 혈전 발작, 일시적 허혈 발작, 가역성 허혈 신경 결핍 및 간헐성 과행으로부터 선택된다.

본 발명의 화합물 및 약리학적 조성물은 생체 내, 일반적으로 포유동물 예를 들어 영장류,(예를 들어, 인간), 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 토끼 및 쥐 내에서, 또는 시험관 내에서 활용될 수 있다. 상기 정의된 본 발명의 화합물 또는 약리학적 조성물의 생물학적 특성은 예를 들어 항혈전 효력을 평가하는 생체 내 연구로 당업자에게 잘 알려진 방법, 및 지혈효과 및 혈액작용 파라미터에 의해 쉽게 특징될 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 약리학적 조성물을 사용하는 치료가 필요한 대상(전형적으로 포유동물)에 최적의 효과를 제공할 용량을 투여할 수 있다. 투여의 용량 및 방법은 대상에 따라 다양할 것이고 포유동물 치료 형태, 성별, 무게, 음식물, 동시 약물, 전반적 병의 상태, 사용되는 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic의 특별한 화합물, 화합물 또는 약리학적 화합물이 사용되는 특정 용도, 및 의약계 당업자가 인식하는 다른 요소와 같은 요소에 의존할 것이다.

치료적으로 효과적인 용량은 시험관 내 또는 생체 내 방법에 의해 결정될 수 있다. 각각의 특별한 본 발명의 화합물 또는 약리학적 조성물을 위해, 개개의 정량은 요구되는 최적의 용량을 통해 결정될 수 있다. 치료에 있어 효과적인 용량의 범위는 투여 경로, 치료 목적 및 환자의 상태에 영향을 받을 것이다. 피하용 주사에 의한 주입에서, 용량을 체액에 전달하는 것으로 가정될 수 있다. 다른 투여 경로에서, 흡수율은 약리학에서 잘 알려진 방법에 의해 각각의 화합물을 개별적으로 검정하여야 한다. 따라서, 요법사는 용량을 적정하고 투여 경로를 요구되는 대로 변경하여 최적의 치료 효과를 얻도록 할 필요가 있을 수 있다.

효과적인 용량 수준의 결정, 즉 요망되는 결과를 얻기 위한 필요한 용량 수준, 다시 말해, 혈소판 ADP 수용체 억제는 당업자에 의해 쉽게 결정될 것이다. 전형적으로는, 본 발명의 화합물 또는 약리학적 조성물의 적용은 낮은 용량 수준에서 시작되어 용량 수준은 점점 요망되는 효과가 달성될 때까지 증가된다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 일일 용량으로 나눠진 단일 또는 복수(Several) 요법에서 약 0.01 내지 1000mg/kg의 범위 용량 내 효과적인 양이 경구 투여될 수 있다. 약리학적으로 허용되는 담체가 본 발명의 약리학적 조성물에서 사용된다면, 전형적으로 약 5 내지 500mg의 화학식 I, Ia, Ib, 또는 Ic의 화합물은 허용되는 약리학적 통례에 의해 요구한 대로 약리학적으로 허용되는 담체와 배합되며, 제한되는 것은 아니지만, 생리적으로 허용되는 운반체, 담체, 부형제, 바인더, 보존제, 안정제, 염료, 향료, 등등을 포함한다. 이 조성물에서 활성 성분의 양은 지시된 범위 내에서 적절한 용량이 얻어지는 정도이다.

하기 제조방법 및 실시예는 당업자가 더욱 명확하게 이해하고 본 발명을 실행할 수 있도록 제공된다. 이 것들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 이들을 도시하고 대표하는 것이다.

실시예

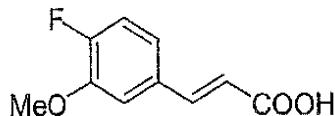
이 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로는 알드리치 케미칼사(Aldrich Chemical Co.)와 같은 상업 공급자로부터 입수할 수 있거나, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 및 Supplements; 및 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40와 같은 참조에서 제시된 절차인 당업자에 알려진 방법에 의해 제조된다. 하기 합성 반응식은 본 발명의 화합물이 이 방법에 의해 합성될 수 있다는 것을 보여주는 단지 몇몇 방법의 예시적인 것이며, 이 합성 반응식에서 다양한 변경은 발생할 수 있고 본 출원서의 개시 자료를 참조한 당업자에게 암시될 것이다.

합성 반응식의 출발 물질 및 중간체은 요망된다면 통상적 기술을 사용하여 단리될 수 있고, 정제될 수 있으며, 제한되는 것은 아니지만, 여과, 증류, 결정, 크로마토그래피 등을 포함한다. 상기 물질은 통상적 수단을 사용하여 특징될 수 있으며, 여기서 통상적 수단은 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한다.

이와 반대로 명시된 것이 없다면, 바람직하게 본원에 기재된 반응은 불활성 기체 하 대기 압력에서 약 -78도°C 내지 약 150°C 범위의 반응 온도, 더욱 바람직하게는 약 0°C 내지 약 125°C, 및 가장 바람직하게 및 통상적으로는 약 20°C인 상온(또는 주위온도)에서 수행된다.

실시예 1

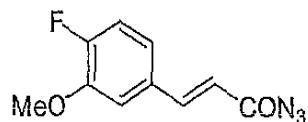
3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-아크릴산



파리딘(100 mL) 내의 4-플루오로-3-메톡시벤즈알데히드(32g, 0.2mol)의 용액에 말론산(43g, 0.4 mol) 및 피페리딘(3 mL, 0.03 mol)를 첨가하였다. 반응 용액을 85°C에서 13시간 동안 교반하였다. 냉각하면서, 그로부터 제조된 혼탁액을 냉수(500 mL)에 첨가하였고, 농축 염산(80mL)로 산성화시켰다. 흰 고체를 여과시키고 물로 세정하고 건조시켜 36g(92%)의 3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-아크릴산를 수득하였다. RP-HPLC: 3.71분. 1H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm)3.85(s, 3), 6.53(d, 1, J=16), 7.20(m, 2), 7.50(m, 1), 7.52(d, 1, J=16).

실시예 2

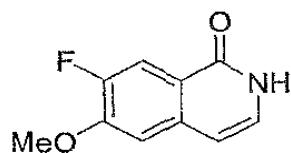
3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-아크릴로일 아지드



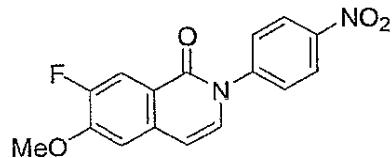
건조 THF (280ml) 및 트리에틸아민(352 mL) 내의 3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-아크릴산 (37 g, 0.194 mmol)의 냉각 용액에 THF (50 mL) 내 에틸 클로로포르메이트 (22.5 mL)를 20분에 걸쳐 점진하였다. 그로부터 제조된 혼탁액을 23°C로 1시간 동안 따뜻하게 하였고, 재냉각시키고, 물 (80 mL) 내의 NaN₃ (18.7 g)의 용액을 첨가하였다. 1-2시간 동안 23°C로 용액을 교반하였다. 워크업(workup)은 디클로로메탄 (250 mL)의 첨가 그 다음에 1N HCl의 용액의 점진적으로 느리게 한 첨가를 포함했다. 수성 층을 디클로로메탄으로 2번 추가적으로 추출하였다. 유기층을 통합하고, 1N HCl 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 39.8g (95%)의 아크릴 아지드를 얻어냈다. RP-HPLC: 5.31 분.

실시예 3

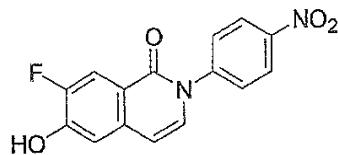
7-플루오로-6-메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온



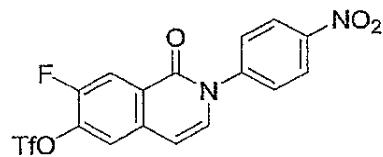
1,2-디클로로벤젠 (300 mL) 내의 아크릴 아지드 (39 g, 실시예 2 참조) 용액을 140°C로 거의 1시간 동안 기체 형성이 사라질 때까지 가열하였다. 촉매 요오드를 첨가하고 온도를 180°C로 1.5시간 동안 증가시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 교반하면서 냉각되도록 하였다; 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하였고, 벤젠으로 세정하였고 진공하에서 건조시켜 22.6g(67%)의 7-플루오로-6-메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온을 황갈색 고체로 얻었다. RP-HPLC: 2.58 분; ES-MS (M+ H)⁺ = 194.1; 1H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):3.8(3H, s), 6.48 (1, d), 7.11 (t, 1), 7.33 (d, 1); 6.77 (d, 1).

실시예 47-플루오로-6-메톡시-2-(4-나트로페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온

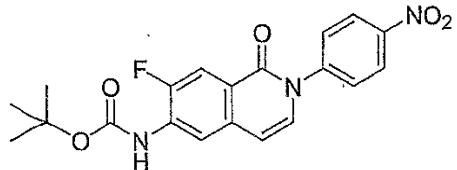
DMF (108mL) 내의 11.0g 7-플루오로-6-메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온 (57mmol) 용액에 탄산칼륨 (11.8g)을 첨가하고, 다음에 10.6g 1-플루오로-4-나트로벤젠 (75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C로 6시간 동안 교반하였고 엘음물 속으로 부었다. 슬러리를 에테르로 추출하여 과잉 pFPhNO₂를 제거하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세정하고 진공에서 건조시켜 12.1g (68%)의 생산물을 노란색 고체로 얻었다. RP-HPLC: 4.79 분; ES-MS (M+ H)⁺ = 315.0; ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm): 4.0 (3H, s), 6.76 (1, d), 7.48 (d, 1), 7.53 (d, 1), 7.83 (d, 2), 7.92 (d, 1), 8.38 (d, 2).

실시예 57-플루오로-6-하이드록시-2-(4-나트로-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온

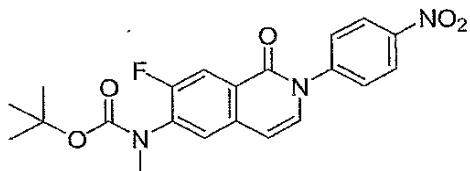
디클로로메탄 (50mL) 내 7-플루오로-6-메톡시-2-(4-나트로페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온 (3.14 g, 10 mmol)의 냉각 혼탁액에 니트 봉소 트리브로마이드 (8 mL, 85 mmol)를 주사기(syringe)를 통해 첨가하였다. 갈색 혼탁액을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 가만히 떠르고, 냉각 DCM으로 세정하여 흑색 잔여물을 남기고, 이를 메탄올(80mL)로 엘음에서 미분화하였다. 고체를 여과로 수집하고, 그 다음에 물로 세정하고 건조시켜 2.66g (89%)의 7-플루오로-6-하이드록시-2-(4-나트로-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온을 얻었다. RP-HPLC: 3.93 분; ES-MS (M+ H)⁺ = 301.0 ; ¹H- NMR (DMSO-d₆)δ(ppm) : 6.66 (d, 1), 7.16 (d, 1), 7.43 (d, 1); 7.76 (d, 2), 7.84 (d, 1), 8.33 (d, 2), 11.1 (br s, 1).

실시예 6트리플루오로-메탄설휤산 7-플루오로-2-(4-나트로-페닐) 2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르

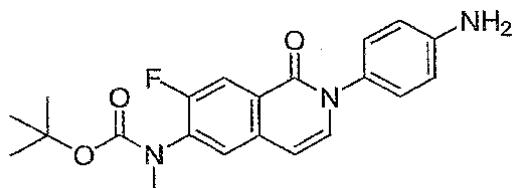
건조 피리딘 (25 mL) 및 디클로로메탄 (20 mL) 내 7-플루오로-6-하이드록시-2-(4-나트로-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온(1.15 g, 3.8 mmol)의 혼탁액에 니트 트리플로로메탄설휤산 안하이드라이드 (0.8 mL, 4.76 mmol)를 5분에 걸쳐 적하였다. 그로부터 제조된 용액을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸렌 아세테이트 (200 mL)로 희석시키고, 1N HCl (60 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시키고, 건조시켜 1.37g(83%)의 순수한 디플로로메탄설휤산 7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르를 얻었다. RP-HPLC: 6.20 분; ES-MS (M+ H)⁺ = 433.0; ¹H-NMR(DMSO-d₆) 6 (ppm): 6.88 (d, 1), 7.64 (d, 1), 7.80 (d, 2), 8.24 (m, 2); 8.37 (d, 2).

실시예 7[7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르밤산 3차-부틸 에스테르

건조 플라스크에서 트리플루오로메탄설폰산 7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르 (0.86 g, 2 mmol), t-부틸 카르바메이트(0.33g, 2.8 mmol), 건조 파우더 탄산세슘 (1.1g, 3.4 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (크산트포스(Xantphos), 0.14 g, 0.24 mmol), 그리고 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) (Pd_2dba_3 , 38mg, 0.08 mmol)를 통합시켰다. Ar 대기 하에서, 건조 THF (17 mL)를 플라스크에 첨가하고, 혼합물을 75°C로 25시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 $EtOAc/헥산$ 을 용리액으로 사용하여 실리카 젤에서 정제시켜 0.64 g (80%)의 순수한 [7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 흰 고체로 얻었다. RP-HPLC: 5.98 분; ES-MS ($M+ H$)⁺ = 400.0; 1H -NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.47 (s, 9), 6.77 (d, 1), 7.46 (d, 1), 7.78 (d, 2), 7.87 (d, 1), 8.17 (d, 1), 8.33 (d, 2), 9.54 (s, 1).

실시예 8[7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르

건조 DMF (9 mL) 내 [7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]카르밤산 3차-부틸 에스테르 (0.36 g, 0.9 mmol)에 탄산세슘 (1.04 g, 3.19 mmol)를 첨가하고, 그 뒤에 니트 메틸 요오다이드 (0.064 mL, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 3.5시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (150 mL)를 추출하고, 물(2 x 50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시키고 건조시켜 0.34 g (93%) 순수한 7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 얻었다. RP-HPLC: 5.89 분; ES-MS ($M+ H$)⁺ = 414.0; 1H -NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.33 (s, 9), 3.20 (s, 3), 6.75 (d, 1), 7.52 (d, 1), 7.80 (d, 2), 7.83 (d, 1), 7.93 (d, 1), 8.35 (d, 2).

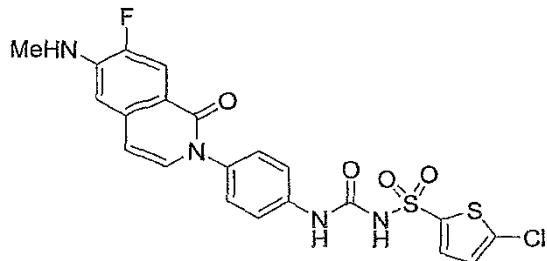
실시예 9[2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르

에틸 아세테이트 (6mL) 및 에탄올(2mL) 내의 [7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르 (0.33 g, 0.79 mmol)의 혼탁액에 Ar 대기 하에서 10% Pd/C (0.13 g, 0.12 mmol Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 1 기압 H_2 하에서 2시간 동안 수소화시키고, 셀리트(Celite)로 여과시키고, 0.28g

(92%)의 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 얻었다. RP-HPLC: 3.83 분; ES-MS ($M+H$)⁺ = 384.0; 1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32 (s, 9), 3-17 (s, 3), 5.31 (br s, 2), 6.60 (m, 3), 7.00 (d, 2), 7.32 (d, 2), 7.75 (d, 1), 7.86 (d, 1).

실시예 10

5-클로로-N-[({4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드

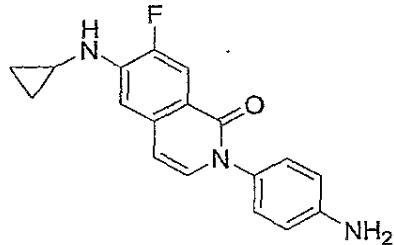


디클로로메탄 (5mL) 내 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.17 g, 0.84 mmol)와 N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트 (DSC, 0.23 g, 0.91 mmol)의 혼탁액에 테트라 메틸구아니딘(TMG, 0.19 mL)를 첨가하였다. 그로부터 제조된 용액을 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 아세토니트릴(5mL) 내의 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르 (0.27 g, 0.7 mmol) 용액을 첨가하였다. 그로부터 제조된 용액을 70°C에서 9시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 0.5 N HCl로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 0.48 g의 미정제 설포닐우레아를 얻었다.

디클로로메탄(6mL) 및 트리에틸실란(2mL) 내의 미정제 생성물 냉각된 용액에 니트 트리플루오로아세트산 (6mL)를 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시키고, 헵탄으로 공비흔합시키고 높은 진공 하에서 건조시켜 0.65 g의 미정제 5-클로로-N-[{[4-(7-클로로-6-메틸아미노-1-옥소-2(1H)-이소퀴놀리닐)페닐]아미노}카르보닐]-2-티오펜설폰아미드를 얻었다. 이 미정제 물질을 아세토니트릴 (5mL)로 미분화시키고, 냉각시키고, 여과시켜 0.22g (63%)의 순수한 5-클로로-N-[({4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 흰 고체로 얻었다. RP-HPLC: 5.18 분; ES-MS ($M+H$)⁺ = 507.0; 1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.79 (s, 3), 6.50 (d, 1), 6.53 (br s, 1), 6.70 (d, 1), 7.24 (m, 2), 7.30 (d, 2), 7.46 (d, 2), 7.64 (m, 2).

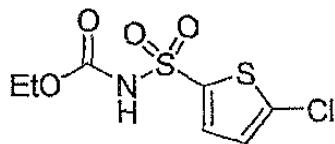
실시예 11

2-(4-아미노-페닐)-6-사이클로프로필아미노-7-플루오로-2H-이소퀴놀린-1-온

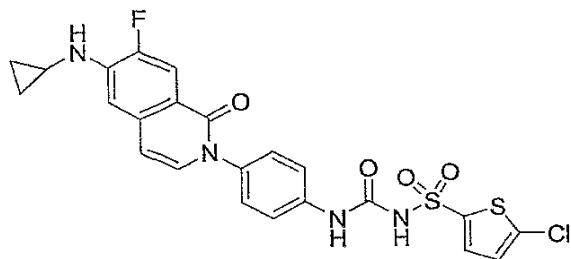


실시예 7에서 설명된 것과 유사한 C-N 커플링 과정을 트리플루오로-메탄설폰산 7-플루오로-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르 (실시예 6)에 사이클로프로필아민을 친핵체(nucleophile)로 사용하여 수행하였다. 니트로기의 환원을 실시예 9에서 개설된 과정을 사용하여 실행하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 310.

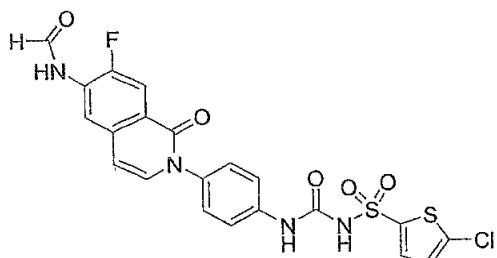
실시예 12

(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-카르bam산 에틸 에스테르

건조 THF (200mL) 내 5-클로로-티오펜-2-설포산 아미드(4.0 g, 20.2 mmol)에 탄산세슘 (9.9 g, 30.3 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(2.9 mL, 30.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 생성물을 H_2O (150mL) 중에 침지시키고 EtOAc(100 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl(90 mL)과 EtOAc (100 mL)로 추출된 생성물을 가지고 pH=3으로 산성화시켰다. 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 조밀한 투명 오일을 얻었으며, 이를 지속적으로 응고시켜 4.41g (81%) 5-클로로-티오펜-2-설포닐)-카르bam산 에틸 에스테르를 얻었다. RP-HPLC: 4.45 분. 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 7.63 (d, $J=4$, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.95 (d, $J=4$, 1H), 4.20 (q, $J=7$, 2H), 1.27 (t, $J=7$, 3H).

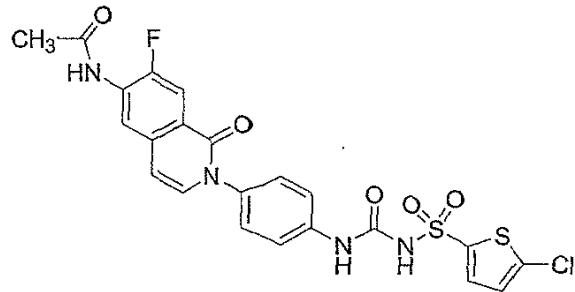
실시예 13

건조 톨루엔 (1.5 mL) 내 (4-아미노-페닐)-6-사이클로프로필아미노-7-플루오로-2H-이소퀴놀린-1-온(실시예 11)과 (5-클로로-티오펜-2-설포닐)-카르bam산 에틸 에스테르 (실시예 12)(28 mg, 0.10 mmol, 1.35 eq)의 혼합물(23 mg, 0.073 mmol)을 110°C로 2시간 동안 가열시켰다. 냉각을 하면서, 반응물을 진공에서 농축시키고 미정제 잔여물을 HPLC (C-18)로 정제시켜 17 mg (46%)의 순수한 5-클로로-N-[({4-[6-(사이클로프로필아미노)-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설포아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$) $^+ = 533,535$ (Cl).

실시예 14

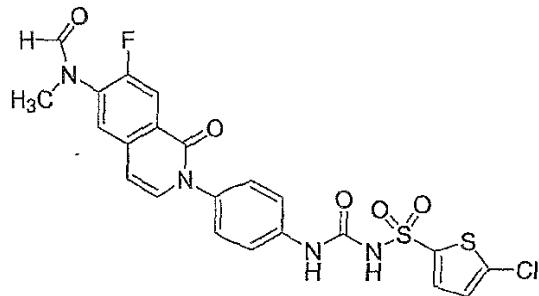
실시예 7에서 설명된 것과 유사한 C-N 커플링 과정을 트리플루오로-메탄설포산 7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르(실시예 6)에 포름아미드를 친핵체로 사용하여 수행하였다. 니트로기의 환원을 실시예 9에서 개설된 과정을 사용하여 실행하였다. 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 13에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({4-[7-플루오로-6-(포름일아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설포아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$) $^+ = 521,523$ (Cl).

실시예 15



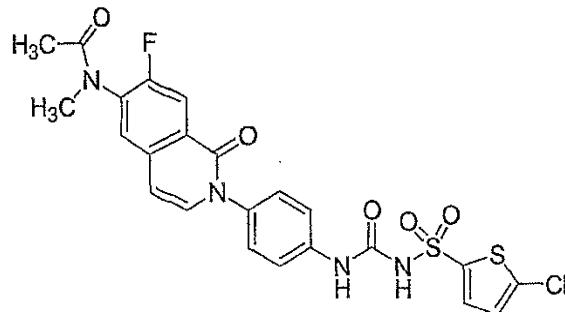
실시예 7에서 설명된 것과 유사한 C-N 커플링 과정을 트리플루오로-메탄설폰산 7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르(실시예 6)에 아세트아미드를 친핵체로 사용하여 수행하였다. 니트로기의 환원을 실시예 9에서 개설된 과정을 사용하여 실행하였다. 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 13에서 설명된 방법을 사용하여 N-(2-{4-[{[(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노}카르보닐]아미노]페닐-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-6-일)아세타미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 535,537 (Cl).

실시예 16



실시예 7에서 설명된 것과 유사한 C-N 커플링 과정을 트리플루오로-메탄설폰산 7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르(실시예 6)에 N-메틸포름아미드를 친핵체로 사용하고, 그 다음에 실시예 8 및 9에서 개설된 과정을 사용하여 알킬화 및 니트로기의 환원에 의하여 수행하였다. 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 13에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[{4-[7-플루오로-6-[포름일(메틸)아미노]-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 535,537 (Cl).

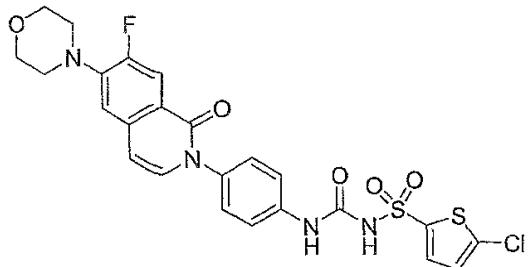
실시예 17



실시예 7에서 설명된 것과 유사한 C-N 커플링 과정을 트리플루오로-메탄설폰산 7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르(실시예 6)에 N-메틸아세타미드를 친핵체로 사용하고, 그 다음에 실시예 8 및 9에서 개설된 과정을 사용하여 알킬화 및 니트로기의 환원에 의하여 수행하였다. 설포닐 우레아를 형성하는 커플링

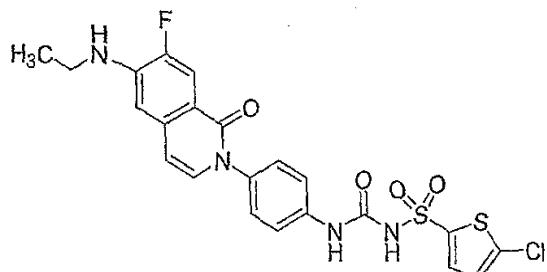
을 실시예 13에서 설명된 방법을 사용하여 N-(2-{4-[{[(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노}카르보닐]아미노}페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-6-일)-N-메틸아세타미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 549,551 (Cl).

실시예 18



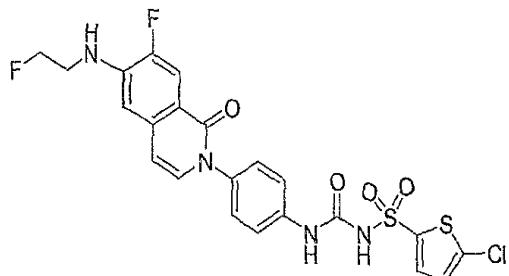
실시예 7에서 설명된 것과 유사한 C-N 커플링 과정을 트리플루오로-메탄설폰산 7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르(실시예 6)에 모르폴린을 친핵체로 사용하여 수행하였다. 실시예 9에서 개설된 과정을 사용하여 니트로기의 환원을 실행하였다.설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 13에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-({[4-(7-플루오로-6-모르폴린-4-일)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노}카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 563,565 (Cl).

실시예 19



실시예 8에서 설명된 것과 유사한 알킬화 과정을 [7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 7)에 요오다이드를 알킬화제로 사용하여 수행하였다. 니트로기의 환원 및설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 각각 9 및 10에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[6-(에틸아미노)-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노}카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 521,523 (Cl).

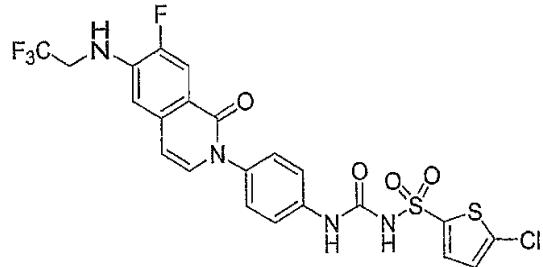
실시예 20



실시예 8에서 설명된 것과 유사한 알킬화 과정을 [7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 7)에 1-브로모-2-플루오로에탄을 알킬화제로 사용하여 수행하였다. 니트

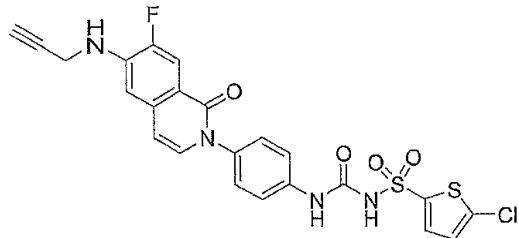
로기의 환원 및 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 각각 실시예 9 및 10에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-[(2-플루오로에틸)아미노]-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 539,541 (Cl).

실시예 21



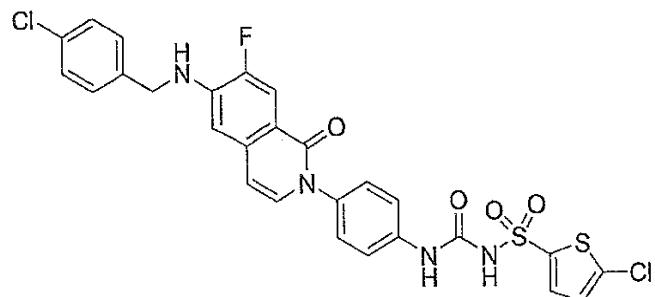
실시예 8에서 설명된 것과 유사한 알킬화 과정을 [7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 7)에 2,2,2-트리플루오로에틸-p-톨루엔설포네이트를 알킬화제로 95°C에서 추가적 가열과 함께 사용하여 수행하였다. 니트로기의 환원 및 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 각각 실시예 9 및 10에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-1-옥소-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 575,577 (Cl)

실시예 22



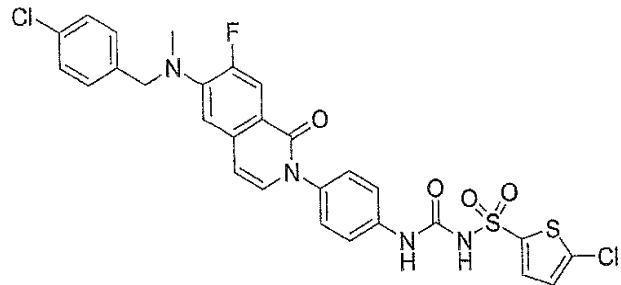
실시예 8에서 설명된 것과 유사한 알킬화 과정을 [7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 7)에 프로파릴 브로마이드를 알킬화제로 사용하여 수행하였다. 니트로기의 환원 및 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 각각 실시예 9 및 10에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-1-옥소-6-(프로프-2-이닐아미노)이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 531, 533 (Cl).

실시예 23



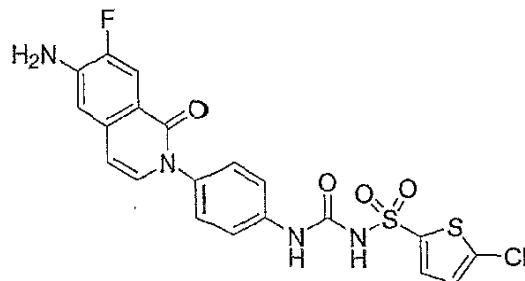
실시예 8에서 설명된 것과 유사한 알킬화 과정을 [7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 7)에 4-클로로벤질브로마이드를 알킬화제로 사용하여 수행하였다. 니트로기의 환원 및 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 각각 실시예 9 및 10에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[6-[(4-클로로벤질)아미노]-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 617,619 (2Cl).

실시예 24



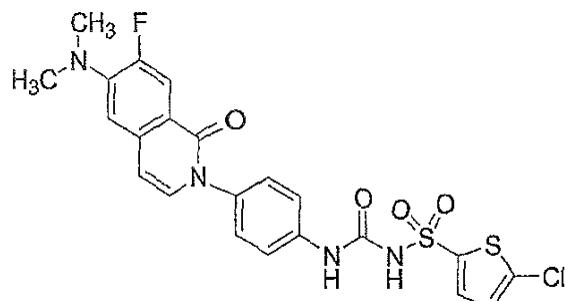
실시예 23에서 합성된 알킬화된 중간체을 TFA로 처리하고 메틸 요오다이드 및 탄산세슘으로 메틸화시켰다. 니트로기의 환원 및 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 9 및 10에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[6-[(4-클로로벤질)(메틸)아미노]-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 631,633 (2Cl).

실시예 25



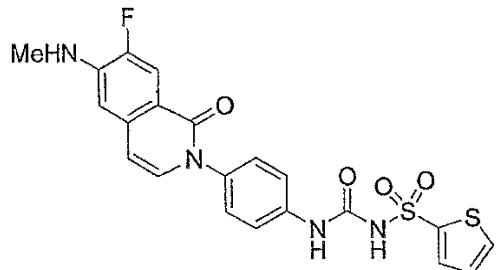
[7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 7)의 환원을 실시예 9에서 개설된 과정을 사용하여 실행하였다. 설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 10에서 설명된 방법을 사용하여 N-[(4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)아미노]카르보닐)-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 493,495 (Cl).

실시예 26



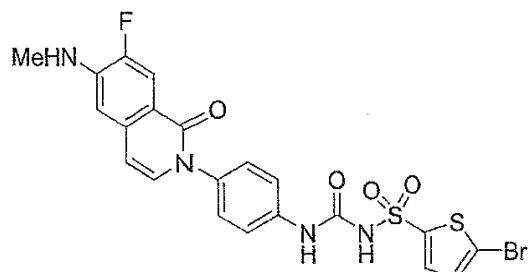
빙초산(0.9 mL) 내 실시에 25로부터 얻은 설포닐 우레아(11 mg, 0.023 mmol)의 혼탁액에 포름알데히드 (물 내 37 wt%) (12 μ L, 0.16 mmol)를 첨가하고 그 다음에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(11 mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 HPLC로 정제시켜 5-클로로-N-[(4-[6-(디메틸아미노)-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$ = 521,523 (Cl).

실시예 27



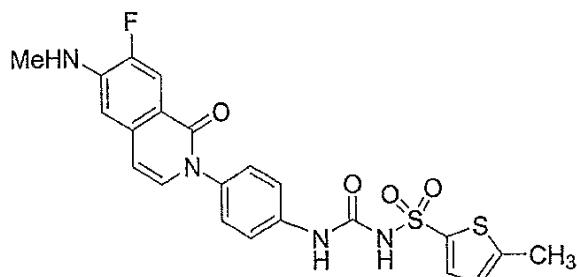
실시예 10에서 설명된 유사한 커플링 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)에 상용으로 입수 가능한 티오펜-2-설폰아미드를 사용하여 N-[({4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로
달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 473.

실시예 28



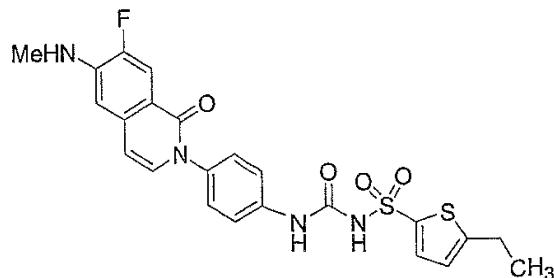
실시예 10에서 설명된 유사한 커플링 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 상용으로 입수 가능한 5-브로모티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 5-브로모-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 551.553 (Br).

실시예 29



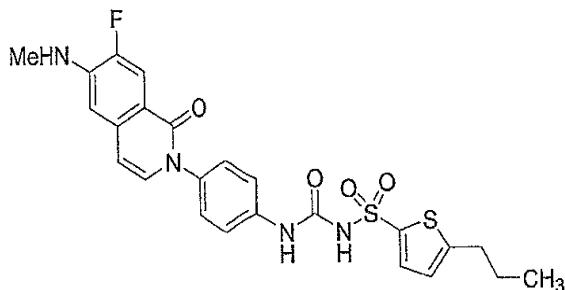
디클로로메탄(0.2 mL) 내 트리포스젠(9 mg, 31 μmol)의 용액에 디클로로메탄 내 DIEA (27 μL , 156 μmol)와 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(30 mg, 78 μmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 15분 동안 교반하였다. 그 다음에 이 용액에 디클로로메탄 내 DIEA (27 μL , 156 μmol)와 5-메틸티오펜-2-설폰아미드 (28 mg, 156 μmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 그 다음에 혼합물을 상온에서 15분 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 0.5 N HCl로 세척하고, 소듐 설페이트 위에서 건조시키고 농축시켜 62mg의 미정제 설포닐우레아를 혼탁(cloudy) 오일로 얻었다. 미정제 혼합물을 TFA로 용해시키고, 상온에서 15분 동안 반응시키고 진공에서 농축시켜 미정제 최종 생성물을 노란 오일로 얻었으며, 이를 HPLC로 정제시켜 17 mg (45%)의 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐)-5-메틸티오펜-2-설폰아미드을 흰 고체로 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 487.1; 1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.84-8.80 (bd, J=4.5 Hz, 1H), 7.66-7.60 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.50-7.44 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.40-7.36 (bs, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.80-6-74 (bs, 1H), 6.74-6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56-6.48 (bs, 1H), 6.50-6.46 (d, J=8Hz, 1H), 2.82-2.77 (bd, J=4.5 Hz, 3H).

실시예 30



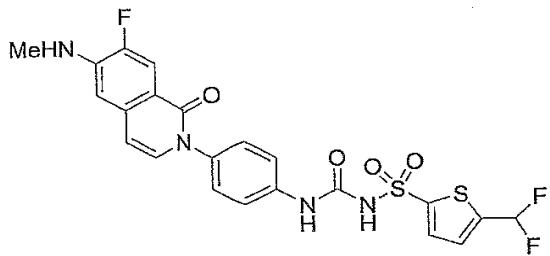
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 5-에틸티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐)-5-에틸티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 501.1.

실시예 31



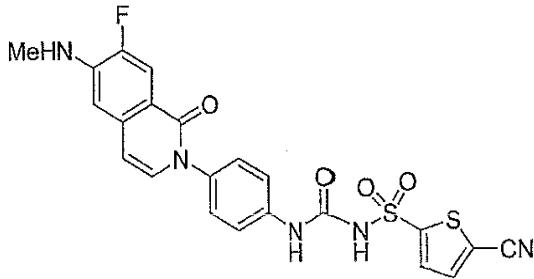
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 5-에틸티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐)-5-프로필티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 515.1; 1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.06-9.00 (s, 1H), 7.66-7.62 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.62-7.58 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96-6-90 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.74-6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58-6.48 (bs, 1H), 6.50-6.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.84-2.76 (m, 5H), 1.68-1.56 (tq, J=7.3, 7.6 Hz, 2H), 0.94-0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H).

실시예 32



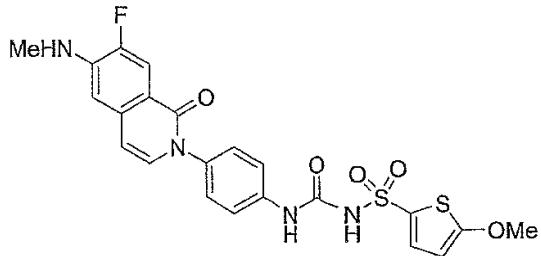
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 5-디플루오로메틸-티오펜-2-설폰산 아미드에 수행하여 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐)-5-디플루오로메틸티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 523.1; 1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.70-8.64 (s, 1H), 7.66-7.60 (d, J =12.4 Hz), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.38-7.10 (t, J =55.3 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.18 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.72-6.66 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.52-6.46 (bs, 1H), 6.48-6.44 (d, J =7.3 Hz, 1H), 2.81-2.77 (bd, J =4.7 Hz, 3H).

실시예 33

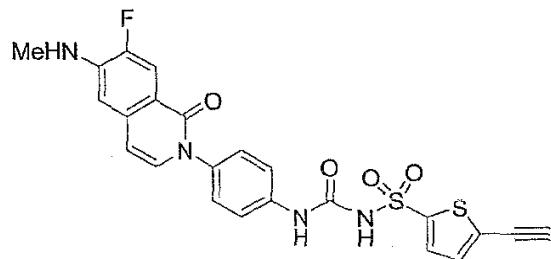


실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 5-시아노티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐)-5-시아노티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 498.1.

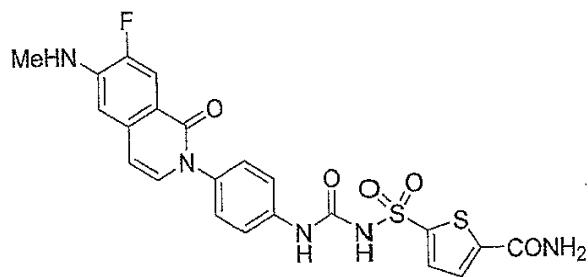
실시예 34



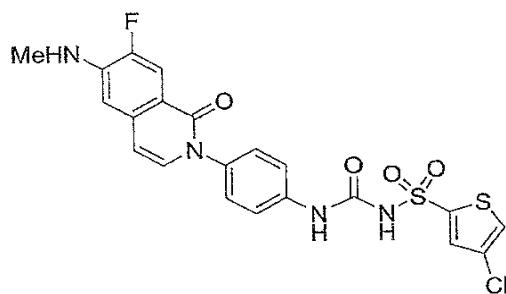
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 5-메톡시티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐)-5-에틸티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 503.1; 1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.15-9.00 (s, 1H), 7.68-7.60 (d, J =12.5 Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, J =3.3 Hz, 1H), 7.48-7.44 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.34-7.28 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.25-7.20 (d, J =7.3 Hz, 1H), 6.74-6.68 (d, J =7.7 Hz, 1H), 6.56-6.50 (bs, 1H), 6.52 (d, J =7.7 Hz, 1H), 6.44-6.40 (d, J =3.3 Hz, 1H), 3.94-3.92 (s, 3H), 2.82-2.78 (bd, J =4.4 Hz, 3H).

실시예 35

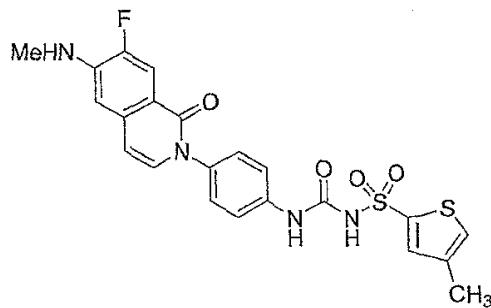
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 5-에티닐티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-{{[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐}-5-에티닐티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 497.1; 1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.22-9.18 (bs, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.65-7.60 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.32-7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24-7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.72-6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58-6.48 (bs, 1H), 6.50-6.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.86-4.84 (s, 1H), 2.82-2.76 (s, 3H).

실시예 36

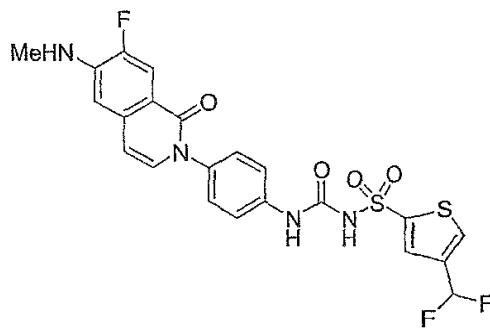
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 5-카르복사미드티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-{{[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐}-5-카르복사미드티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 516. 1.

실시예 37

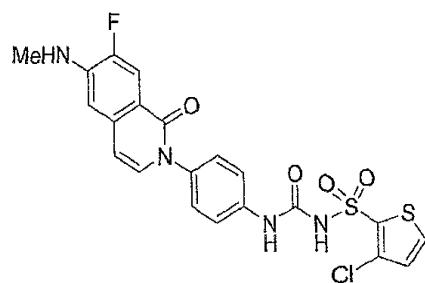
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 4-클로로티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-{{[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐}-4-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 507.0, 509.0 (Cl).

실시예 38

실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 4-메틸-티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일)페닐]아미노}카르보닐)-4-메틸티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 487. 1.

실시예 39

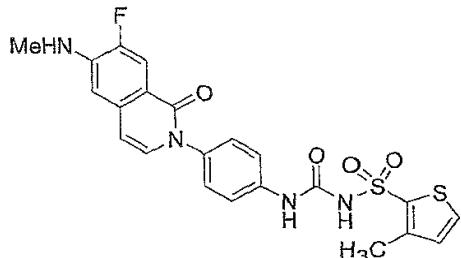
실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 4-디플루오로메틸티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-({[4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐]아미노}카르보닐)-4-디플루오로메틸티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 523.1; 1H -NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 9.24-9.16 (bs, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.66-7.60 (d, J =12.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.34-7.26 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.25-7.20 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.19-6.91 (t, J =55.3 Hz, 1H), 6.72-6.66 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.58-6.48 (bs, 1H), 6.50-6.46 (d, J =7.3 Hz, 1H), 2.82-2.77 (s, 3H).

실시예 40

실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)에 3-클로로- 티오펜-2-설폰산 아미

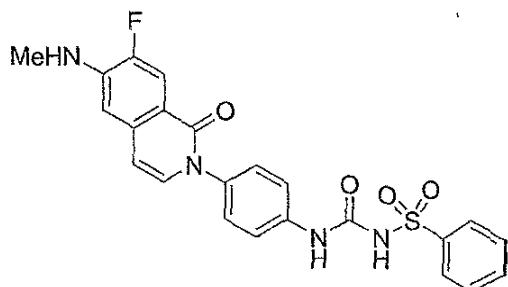
드를 커플 파트너로 사용하여 N-{{4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐}아미노}카르보닐)-3-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻도록 수행하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 507.0, 509.0 (Cl); ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.98-8.91 (bs, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.66-7.60 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.48-7.40 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.30-7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.24-7.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.72-6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56-6.48 (bs, 1H), 6.50-6.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.82-2.75 (s, 3H).

실시예 41



실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 3-메틸-티오펜-2-설폰아미드에 수행하여 N-{{4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐}아미노}카르보닐)-3-메틸티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 487.1; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.96-8.92 (bs, 1H), 7.86-7.82 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.66-7.60 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.03-7.00 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.72-6.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.56-6.48 (bs, 1H), 6.50-6.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 2.82-2.78 (bd, J=4.8 Hz, 3H), 2.45-2.43 (s, 3H).

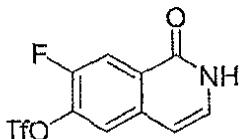
실시예 42



실시예 29에서 설명된 것과 유사한 설포닐우레아 커플링 및 탈보호 과정을 [2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 9)와 벤젠설폰아미드에 수행하여 N-{{4-(6-아미노-7-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐}아미노}카르보닐)-벤젠설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 467.1; ¹H-NMR($\Delta M\Sigma O-86$) δ (ppm): 9.13-9.06 (bs, 1H), 7.98-7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.70-7.56 (m, 4H), 7.44-7.37 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.39-7.24 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21-7.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.74-6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56-6.48 (bs, 1H), 6.49-6.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 2.82-2.76 (bd, J=4.4 Hz, 3H).

실시예 43

트리플루오로메탄설폰산 7-플루오로-1-옥소-12-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르

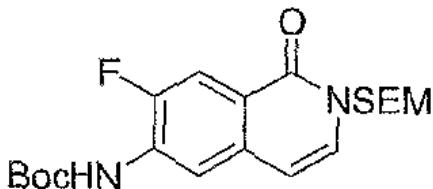


디클로로메탄(200 mL) 내 7-플루오로-6-메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온(실시예 3)(9.65 g, 50 mmol)의 냉각 혼탁액에 주사기(syringe)를 통하여 니트 봉소 트리브로마이드 (9.65 g, 50 mmol)를 첨가하였다. 노란색 혼탁액을 상온에서 17시 간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 천천히 얼음 바스(bath)에 있는 메탄올(300 mL)에 부었다. 그로부터 제조된 용액을 진공에서 농축시키고, 메탄올과 디클로로메탄을 가지고 세척시키고 농축시키는 것을 여러번 하고, 건조시켜 13g의 미정제 페놀을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\delta(\text{ppm})$: 6.38 (d, 1), 7.04 (m, 2), 7.73 (d, 1), 11.05 (s, 1).

파리딘(160 mL) 내 10.7g의 미정제 페놀의 혼탁액에 DMAP (7.6 g, 62.3 mmol)를 첨가하고, 그 뒤에 페닐트리플루오로메틸설폰이미드(17.4 g, 48.6 mmol)를 대략 5분 이상 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 물 (3 x 250 mL)과 염수 (250 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 및 건조시켜 24g 미정제 생성물을 얻었으며, 이를 디클로로메탄/헥산 (2:1)로 미분화시켜 11.6g (2 단계 동안 90% 수율)의 트리플루오로메탄-설폰산 7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르를 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\delta(\text{ppm})$: 6.63-6.65 (s, 1), 7.26-7.29 (t, 1), 8.11-8.16 (m, 2), 11.61 (br s, 1).

실시예 44

[7-플루오로-1-옥소-2-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르

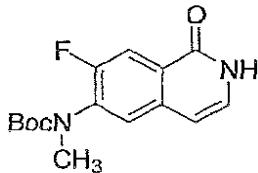


THF (155 mL) 내 0°C에서 트리플루오로메탄-설폰산 7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일 에스테르 (10.5 g, 33.8 mmol) 용액에 니트 2-(트리메틸실일)-에톡시메틸 클로라이드 (SEM-Cl, 15 mL, 85 mmol)를 5분 이상 점적시키고, 그 뒤에 니트 DBU (19 mL, 127 mmol)를 적가하였다. 반응 슬러리를 상온에서 2시간 동안 교반시키고, 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석시키고, 0.25N HCl (200 mL) 물 (200 mL) 및 염수 (250 mL)로 세척시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 및 건조시켜 미정제 생성물을 얻었다. 5-20% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로 사용하는 실리카 젤 크로마토그래피로 9.2g (62%)의 순수한 SEM-보호 트리플레이트를 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\delta(\text{ppm})$: 0.085 (s, 9), 0.81-0.85 (d, 2), 3.53-3.57 (t, 2), 5.32 (s, 2), 6.72-6.74 (d, 1), 7-56-7.58 (d, 1), 8.12-8.14 (d, 1), 8.20-8.23 (d, 1).

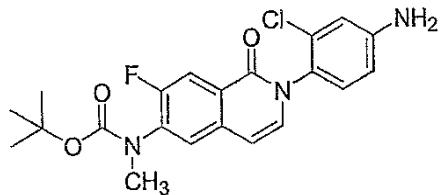
건조 플라스크에서 트리플레이트(9.2 g, 21 mmol), t-부틸 카르바메이트 (3.42 g, 29.2 mmol), 건조 부말 탄산세슘 (11.3 g, 34.7 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐(크산트포스(Xantphos), 1.45 g, 2.5 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(O)(Pd2dba3, 0.38 g, 0.83 mmol Pd)를 통합시켰다. Ar 하에서, 건조 THF (140 mL)를 플라스크에 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 냉각을 하면서, 반응물을 헥산 (80mL)으로 희석시키고, 여과 및 농축 시켜 9.0g 미정제 생성물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토크래피 (실리카, 10-25% EtOAc/헥산)로 정제시켜 6.1g (72%)의 순수한 [7-플루오로-1-옥소-2-(2-트리메틸-실라닐-에톡시메틸)-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 얻었다. ES-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 409; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\delta(\text{ppm})$: -0.10 (s, 9), 0.80-0.84 (t, 2), 1.46 (s, 9), 3.51-3.55 (t, 2), 5.27 (s, 2), 6.58-6.60 (d, 1), 7.36-7.38 (d, 1), 7.82-7.85 (d, 1), 8.05-8.07 (d, 1), 9.45 (s, NH).

실시예 45

(7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르



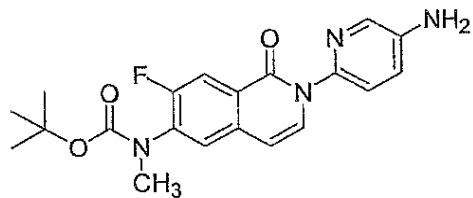
건조 디메틸포름아미드 (50 mL) 내 [7-플루오로-1-옥소-2-(2-트리메틸-실라닐-에톡시메틸)-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르밤산 3차-부틸 에스테르 (5.95 g, 14.6 mmol)에 분말 탄산세슘 (12 g, 36.8 mmol)을 첨가하고 그 뒤에 니트 메틸 요오다이드 (0.95 mL, 15.2 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에 상온에서 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석시키고, 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 및 건조시켜 미정제 메틸화된 생성물을 얻었다. 이 미정제 물질을 1M 테트라부틸암모늄 플로라이드(THF 내 85 mL) 내에서 용해시키고 65°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(400 mL)로 추출하고, 묽은 HCl (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척시키고, 건조시켜 미정제 생성물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마트그래피 (실리카, 40-70% EtOAc/디클로로메탄)로 정제시켜 3.34 g (78%)의 순수한 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 293.1; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\delta$ (ppm): 1.32 (s, 9), 3.17 (s, 3), 6.50-6.52 (d, 1), 7.13-7.16 (t, 1), 7.70-7.72 (d, 1), 7.81-7.84 (d, 1), 11.35 (br s, 1).

실시예 46방법 A : 치환된 4-플루오로니트로벤젠 사용

건조 디메틸포름아미드 (2 mL) 내 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르(실시예 45)(70mg, 0.24 mmol) 및 3-클로로-4-플루오로니트로벤젠 (55 mg, 0.31 mmol, 1.3 eq)의 용액에 분말 탄산세슘(0.2 g, 0.6 mmol, 2.5 eq)를 첨가하였다. 그 혼합물을 격렬하게 65-70°C에서 5시간 동안 교반하고, 그 다음에 얼음 바스에서 냉각시켰다. 물의 첨가로 요망되는 생성물을 침전시켰으며, 이 생성물은 여과 및 높은 진공 하에서 건조를 통해 95 mg (89%)의 순수한 니트로-아릴 생성물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\delta$ (ppm): 1.34 (s, 9), 3.21 (s, 3), 6.76-6.78 (d, 1), 7.37-7.39 (d, 1), 7.84-7.85 (d, 1), 7.91-7.93 (d, 2), 8.34-8.36 (dd, 1), 8.54-8.55 (d, 1).

이 니트로 중간체 (89 mg, 0.2 mmol)을 에탄올 (3 mL) 내 주석(II) 디클로라이드 디하이드레이트 (134 mg, 0.6 mmol, 3 eq)로 70°C에서 2시간 동안 반응하여 환원시켰다. 냉각하면서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석시키고, 셀리트 및 5% 소듐 바이카르보네이트 (10 mL)로 처리하여 주석 (II) 옥사이드를 침전시켰다. 셀리트/ SnO_2 를 여과시키고, 유기 층을 5% NaHCO_3 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 83 mg (100%)의 요망되는 아닐린 [2-(4-아미노-2-클로로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 418,420 (Cl).

실시예 47

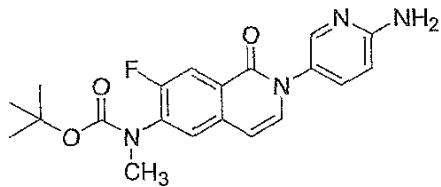


방법 B : 치환된 4-할로-니트로벤젠 또는 2-할로-5-니트로피리딘 사용

건조 플라스크에서 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시 예 45)(58 mg, 0.2 mmol), 2-브로모-5-니트로피리딘 (61 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq), 건조 분말 탄산세슘 (113 mg, 0.35 mmol, 1.73 eq), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스파노)-크산텐 (크산트포스, 15 mg, 0.026 mmol) 및 트리스(디벤질리 텐아세톤)디팔라듐 (0) (Pd_2dba_3 , 4.5 mg, 0.01 mmol Pd)를 통합시켰다. Ar 하에서, 건조 THF (2 mL)를 플라스크에 첨가하고, 혼합물을 $80^{\circ}C$ 에서 2시간 동안 교반시키고, 반응물을 농축시키고 미정제 잔여물을 칼럼 크로마트그래피(실리카 2-15% EtOAc/디클로로메탄)로 정제시켜 68 mg (83%)의 순수한 니트로-피리딜 생성물을 얻었다. 1H -NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.35 (s, 9), 3.21 (s, 3), 6.81-6.83 (d, 1), 7.84-7.85 (d, 1), 7.88-7.90 (d, 1), 7.99-8.01 (d, 1), 8.24-8.26 (d, 1), 8.76-8.79 (dd, 1), 9.39-9.40 (d, 1).

이 니트로 중간체 (67 mg, 0.16 mmol)을 촉매 하에서 수소화반응 조건인 1 기압 H_2 , 에탄올(2 mL) 내 10% Pd/C (26 mg, 0.024 mmol Pd)를 사용하여 3시간 동안 환원시켜 60 mg (97%)의 [2-(5-아미노-피리딘-2-일)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 얻었다. ES-MS ($M+H$) $^+ = 385$.

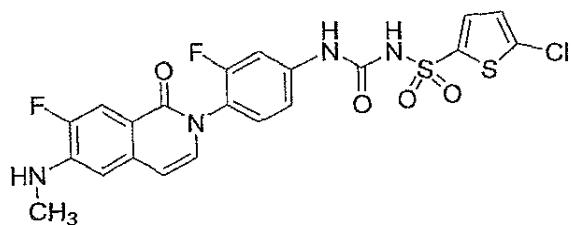
실시예 48



방법 C : 치환 4-할로아닐린 또는 5-할로-2-아미노피리딘 및 피리미딘 사용

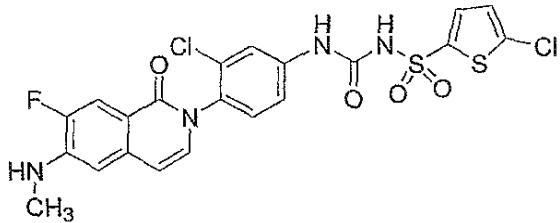
건조 플라스크에 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시 예 45, 화합물 10, 반응식 B)(102 mg, 0.35 mmol), 2-아미노-5-이오도피리딘 (84 mg, 0.38 mmol, 1.1 eq), 구리 (I) 요오다이드 (7 mg, 0.037 mmol, 0.11 eq), 8-하이드록시퀴놀린 (6 mg, 0.041 mmol, 0.12 eq) 및 분말 탄산칼륨(58 mg, 0.42 mmol, 1.2 eq)을 통합시켰다. Ar 하에서, 건조 디메틸설록사이드 (DMSO, 1.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 $115^{\circ}C$ 에서 50시간 동안 교반시켰다. 반응물을 냉각시키고, 크로마토그래피(실리카, 2-15% 이소프로필 알콜/디클로로메탄)에 의해 농축 및 정제시켜 67 mg (50%)의 [2-(6-아미노-피리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 회색 고체로 얻었다. ES-MS ($M+H$) $^+ = 385$. 1H -NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.33 (s, 9), 3.19 (s, 3), 6.25 (br m, NH2), 6.53 (m, 1), 6.64-6.65 (d, 1), 7.37-7.39 (d, 1), 7.44-7.46 (d, 1), 7.77-7.79 (d, 1), 7.87-7.90 (d, 1), 7.95 (m, 1H).

실시예 49



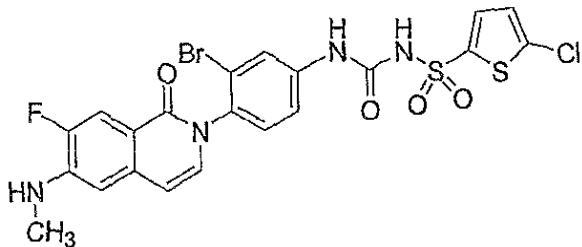
3,4-디플루오로니트로벤젠을 사용하는 실시예 46(방법 A)에서 개설된 것과 유사한 과정을 중간체 아닐린을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈-보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({3-플루오로-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 525,527 (CL).

실시예 50



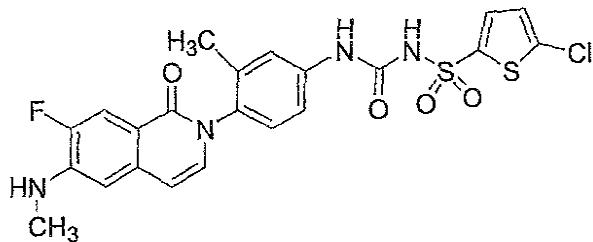
3-클로로-4-플루오로니트로벤젠을 사용하는 실시예 46(방법 A)에서 개설된 것과 유사한 과정을 중간체 아닐린을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈-보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(3-플루오로-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS $(M+H)^+$ = 541,543 (2C1).

실시예 51

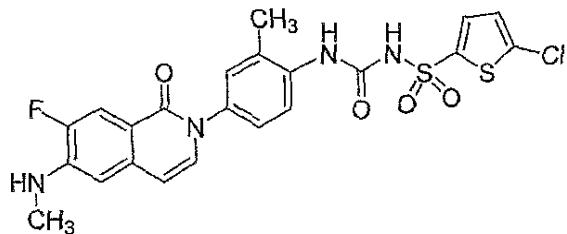


3-브로모-4-플루오로니트로벤젠을 사용하는 실시예 46(방법 A)에서 개설된 것과 유사한 과정을 중간체 아닐린을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈-보호 방법을 사용하여 N-[({3-브로모-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 585, 587, 589 (BrCl).

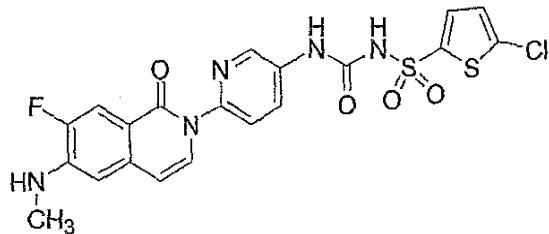
실시예 52



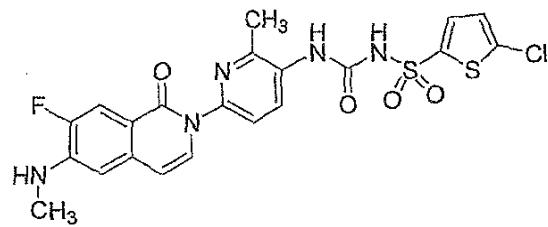
4-플루오로-3-메틸니트로벤젠을 사용하는 실시예 46(방법 A)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아닐린을 얻기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈-보호 방법을 사용하여 N-[({3-브로모-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 520,522 (Cl).

실시예 53

4-플루오로-2-메틸니트로벤젠을 사용하는 실시예 46(방법 A)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아닐린을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈-보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-메틸페닐)아미노]카르보닐A티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+ H$)⁺ = 520,522 (Cl).

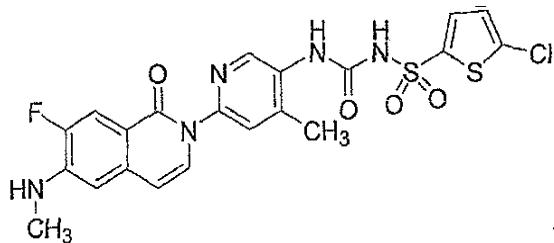
실시예 54

2-브로모-5-니트로파리딘을 사용하는 실시예 47(방법 B)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아미노파리딘을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(6-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]파리딘-3-일)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+ H$)⁺ = 508,510 (Cl)

실시예 55

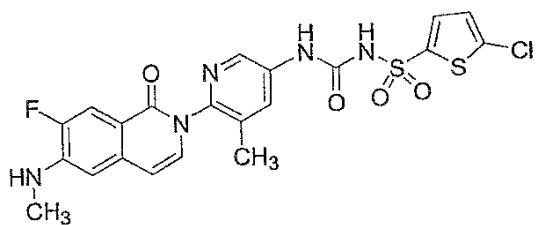
2-클로로-5-니트로-6-메틸파리딘을 사용하는 실시예 47(방법 B)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아미노파리딘을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(6-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-메틸파리딘-3-일)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+ H$)⁺ = 522,524 (Cl).

실시예 56



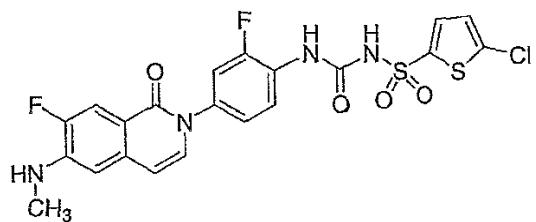
2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘를 사용하는 실시예 47(방법 B)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아미노피리딘을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(6-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-4-메틸피리딘-3-일)아미노]카르보닐]티오펜-2-설포아미드를 얻음으로 달성을 하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 522,524 (Cl)

실시예 57



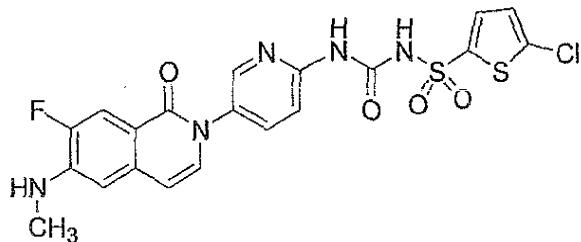
2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘을 사용하는 실시 예 47(방법 B)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아미노피리딘을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시 예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(6-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-5-메틸피리딘-3-일)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 522,524 (Cl).

실시예 58



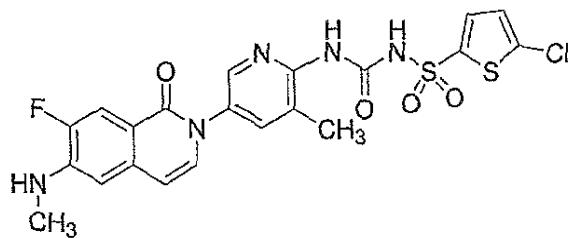
2-플루오로-4-이오도아닐린를 사용하는 실시예 48(방법 C)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아닐린을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로로-N-[(2-플루오로-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노)카르보닐]티오펜-2-설포아미드를 얻음으로써 탈성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 525.527 (Cl).

실시예 5.9



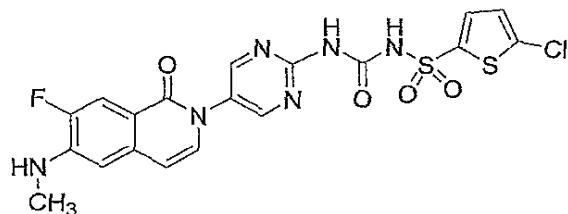
2-아미노-5-브로모파리딘을 사용하는 실시예 48(방법 C)에서 개설된 것과 유사한 과정을 중간체 아미노파리딘을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]파리딘-2-일)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 508,510 (Cl).

실시예 60



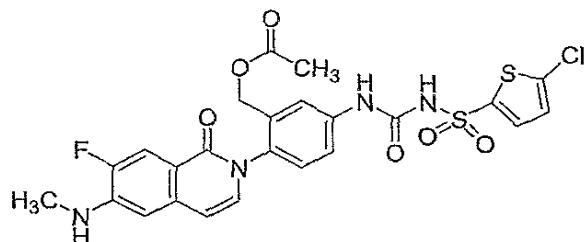
2-아미노-3-메틸-5-브로모파리딘을 사용하는 실시예 48(방법 C)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아미노파리딘을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-메틸파리딘-2-일)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 521,523 (Cl).

실시예 61

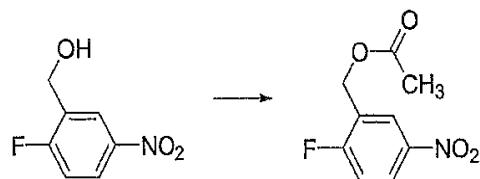


2-아미노-5-이오도파리미딘을 사용하는 실시예 48(방법 C)에서 개설된 것과 유사한 과정을 치환 아미노파리딘을 제조하기 위해 사용하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 13에 기술된 방법을 사용하고 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]파리미딘-2-일)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 509,511 (Cl).

실시예 62

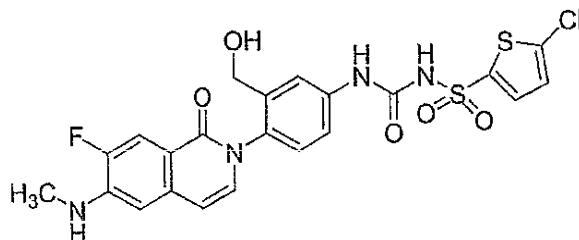


5 mL 디클로로메탄 및 트리에틸아민 (0.81 ml, 5.84 mmol) 내 2-플루오로-5-니트로벤질 알콜(1 g, 5.84 mmol)에 아세틸 클로라이드(0.415 mL 1eq)를 점적으로 첨가하였다. 용액을 상온에서 12시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 아세트산 2-플루오로-5-니트로-벤질 에스테르를 얻었다.



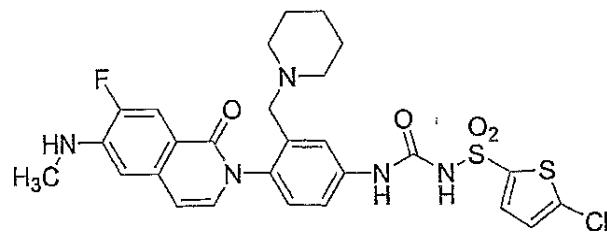
아세트산 2-플루오로-5-니트로-벤질 에스테르를 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르에 방법 A(실시예 46)을 사용하여 커플링 시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 설명된 방법을 사용하고, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-[({{(5-클로로티엔-2-일)설포닐}아미노}카르보닐)아미노]-2-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]벤질 아세테이트를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 579,581(Cl).

실시예 63



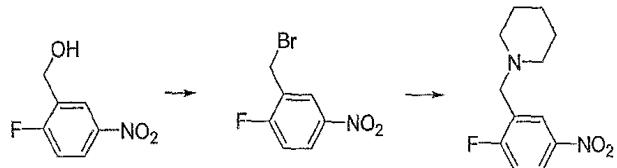
이 유사한 화합물을 중간체, 실시예 62의 Boc 보호 화합물의 가수분해, 그 뒤에 TFA 탈보호에 의해 5-클로로-N-({[4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(하이드록시메틸)페닐]아미노}카르보닐)티오펜-2-설포아미드를 얻음으로 달성된다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 537,539 (Cl).

실시예 64



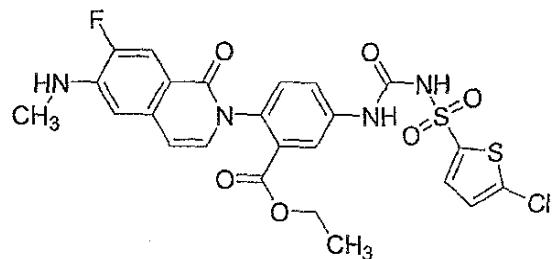
25 mL 에테르 내 2-플루오로-5-니트로벤질 알콜 (1 g, 5. 84mmol) 용액을 테트라브로모메탄 (3. 87 g, 11. 7mmol)에 첨가하고, 트리페닐포스핀 (3.39 g, 11.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 잔여물을 칼럼 크로마토그래피(실리카, 10% EtOAc/헥산)로 정제시켜 순수한 2-브로모메틸-1-플루오로-4-니트로-벤젠을 얻었다.

5 mL 건조 THF 내 2-브로모메틸-1-플루오로-4-니트로-벤젠 (0.2 g, 0.85 mmol)에 피페리딘(0.11 ml, 1 mmol) 및 DIEA (0.3 ml, 1.7 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 그로부터 제조된 반응 혼합물을 0°C 내지 상온에서 1시간 동안 교반시키고, 그 다음에 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 통합된 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공에서 농축하고 미정제 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)으로 정제시켜 순수한 1-(2-플루오로-5-니트로-벤질)피페리딘 벤젠을 얻었다.

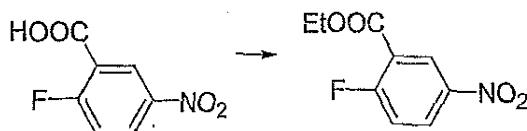


1-(2-플루오로-5-니트로-벤질)페페리딘벤젠에 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 방법 A(실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아 형성을 실시예 10에 설명된 방법, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-({[4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(페페리딘-1-일메틸)페닐]아미노}카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS $(M+H)^+$ = 604,606 (C1).

실시예 65

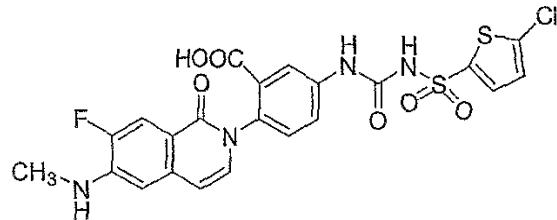


3 mL 에탄올 내 2-플루오로-5-나트로-벤조산 (0.269g, 1.45mmol) 용액에 농축 황산 (0.5 mL)를 첨가하였다. 용액을 아르곤 하에서 3시간 동안 환류시켰다. 그 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음에 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 순수한 2-플루오로-5-나트로-벤조산 에틸 에스테르를 얻었다.



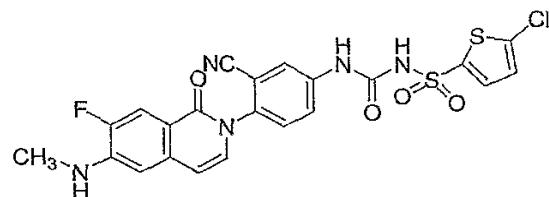
2-플루오로-5-니트로-벤조산 에틸 에스테르에 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 방법 A(실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아 형성을 실시예 10에 설명된 방법, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-[(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노 카르보닐)아미노]-2-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]벤조에이트를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 579,581 (Cl).

실시예 66



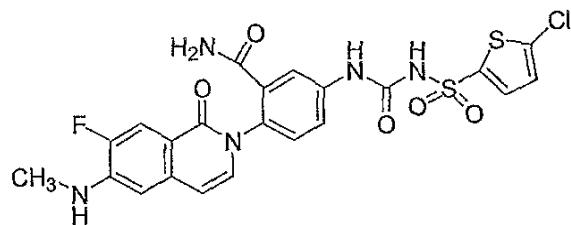
이 유사한 화합물을 실시예 63에서 기술된 과정을 사용하여 실시예 65의 에틸 5-[([(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노}카르보닐)아미노]-2-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]벤조에이트의 가수분해로부터 수득하였다. 5-[([(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노}카르보닐)아미노]-2-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]벤조산. ES-MS ($M+H$)⁺ = 551,553 (C1).

실시예 67



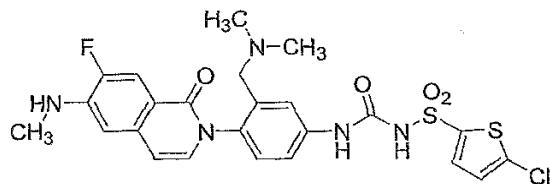
치환 아닐린을 방법 A(실시예 46)에 의해 2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴을 사용하여 생성하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 설명된 방법을 사용하고, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(3-시아노-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성을 하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 532,534 (Cl).

실시예 68

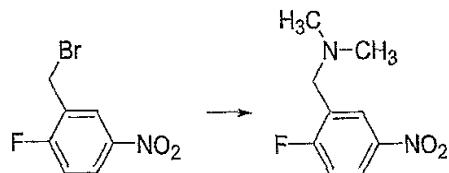


이 유사한 화합물을 실시예 67에 TFA 탈보호 단계에서 수득하였다. 5-[{[(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노}카르보닐]아미노]-2-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]벤즈아미드. ES-MS $(M+H)^+$ = 550,552 (Cl).

실시예 69

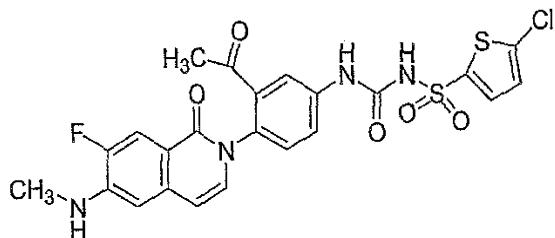


실시예 64에서 생성된 2-브로모메틸-1-플루오로-4-니트로-벤젠 (131 mg, 0.56 mmol) 및 4 mL 디옥산 내 디메틸아민 하이드로클로라이드 (44 mg, 0.54 mmol)에 탄산세슘(546 mg, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에서 12시간 동안 70°C로 가열하였다. 워크업 및 RP prep HPLC로 (2-플루오로-5-니트로-벤질)-디메틸-아민을 얻었다.

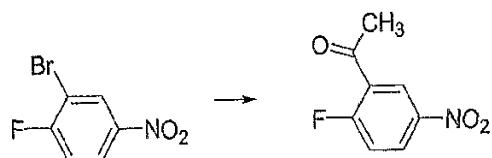


(2-플루오로-5-니트로-벤질)-디메틸-아민를 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam 산 3차-부틸 에스테르에 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아 형성을 실시예 10에 설명된 방법을 사용하고, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[{3-[디메틸아미노]메틸]-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 564,566 (C1).

실시예 70

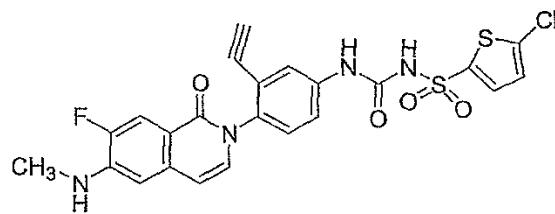


10 mL 툴루엔 내 3-브로모-4-플루오로니트로벤젠 (696 mg, 3.16 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)린 (1.07 ml, 3.5 mmol) 용액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (183 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에서 3분 동안 세척하고, 그 다음에 110°C로 아르곤 하에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 3 mL 1N HCl을 첨가하고 상온에서 40분 동안 교반하였다. 워크업하고 그 뒤에 칼럼 크로마토그래피 정제(실리카 10%-30% EtOAc/헥산)을 하여 순수한 1-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-에탄온을 얻었다.

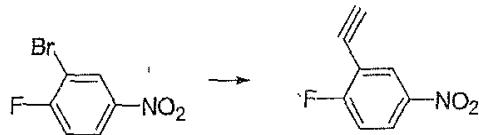


1-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-에탄온을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam 산 3차-부틸 에스테르에 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아 형성을 실시예 10에 설명된 방법을 사용하고, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 N-[{3-아세틸-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 549,551 (C1).

실시예 71

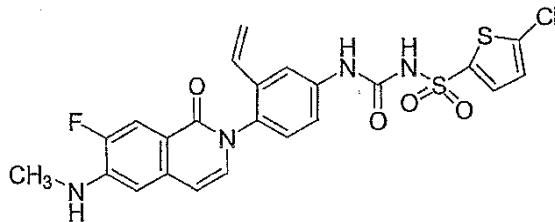


6 mL 건조 THF 내 비스(벤조니트릴)디클로로팔라듐 (II) (53 mg, 0.14 mmol) 및 구리 (I) 요오다이드 (26 mg, 0.14 mmol)를 아르곤으로 3분 동안 세척하고, 그 다음에 트리(3차-부틸 포스핀) (69 μ l, 0.28 mmol), TMS 아세틸렌 (0.77 ml, 5.5 mmol), 3-브로모-4-플루오로니트로벤젠 505 mg, 2.295 mmol), 및 디-이소프로필아민 (0.77 ml, 5.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 5시간 동안 아르곤 하에서 교반하였다. 반응 혼합물에 7 mL 1M TBAF/THF를 첨가하고 그 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하였다. 워크업 및 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 5% - 35% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 2-에티닐-1-플루오로-4-니트로-벤젠을 얻었다.

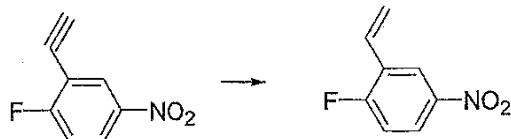


2-에티닐-1-플루오로-4-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르에 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아 형성을 실시예 10에 설명된 방법을 사용하고, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({3-에티닐-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS $(M+H)^+$ = 531,533 (C1).

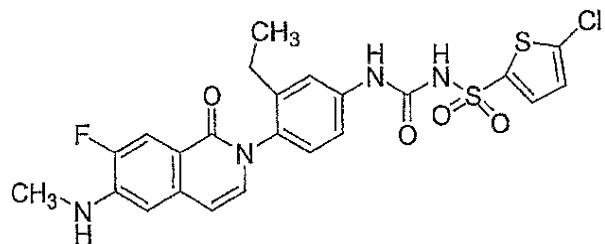
실시예 72



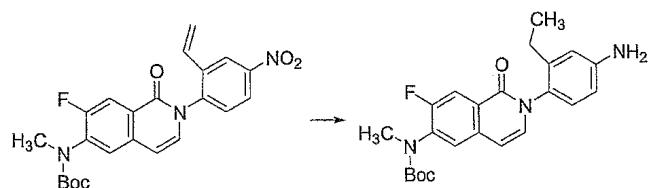
3 mL 에탄올 내 2-에티닐-1-플루오로-4-니트로-벤젠 (70 mg, 0.42 mmol, 실시 예에서 수득됨)에 5% Pd/BaSO₄ (48 mg)를 첨가하였다. 그 혼합물을 1 기압에서 1.5 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 셀리트 패드를 통한 여과를 통해 제거하였다. 그 여과물을 농축시켜 순수한 1-플루오로-4-니트로-2-비닐-벤젠을 얻었다.



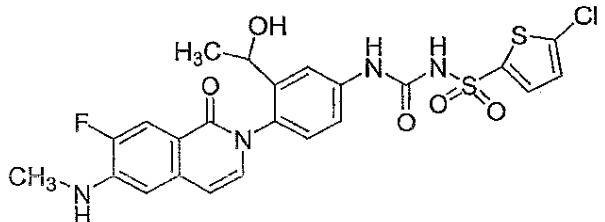
1-플루오로-4-니트로-2-비닐-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르에 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아 형성을 실시예 10에 설명된 방법을 사용하고, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-비닐페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 533,535 (C1).

실시예 73

1.5 mL 에탄올 및 2.5 mL 에틸아세테이트 내 [7-플루오로-2-(4-나트로-2-비닐-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르 (60 mg, 0.137 mmol, 실시예 72에서 생성된 중간 물질)에 5% Pd/C (60 mg)를 첨가하고 그 혼합물을 1기압에서 10시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀리트 패트를 통한 여과로 제거하였다. 그 여과물을 농축시켜 요망되는 아닐린을 얻었다.

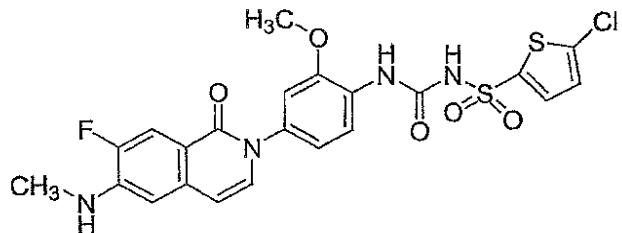


설포닐 우레아 형성을 실시예 10에 설명된 방법을 사용하고, 그 뒤에 TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(3-에틸-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 탈성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 535,537 (Cl).

실시예 74

이 유사한 화합물을 실시예 70의 N-[(3-아세틸-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드의 환원으로부터 수득하였다. 2 mL 에탄올 내 N-[(3-아세틸-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드(18 mg, 0.033 mmol) 용액을 소듐 보로하이드라이드 (20 mg, 0.53 mmol)에 첨가시켰다. 그 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 워크업 및 정제는 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-하이드록시에틸)페닐]아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 회전이성질체의 혼합물로 제공하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 551,553 (Cl).

실시예 75

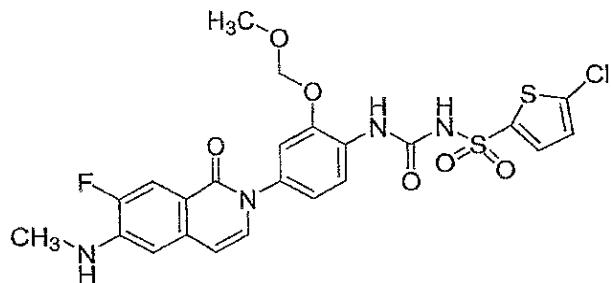


5 mL THF 내 5-플루오로-2-니트로-페놀 (369 mg, 2.35 mmol) 용액에 쇼듐 하이드라이드 (96 mg, 2.46 mmol)를 상온에서 첨가하고, 그 뒤에 메틸 요오다이드 (0.88 ml, 14 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 상온에서 10 시간 동안 교반하고, 그 다음에 탄산세슘 (744mg, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 상온에서 추가적으로 4시간 동안 교반하고, 그 다음에 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합시키고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 5-20% EtOAc/헥산)로 정제시켜 순수한 4-플루오로-2-메톡시-1-니트로-벤젠을 얻었다.

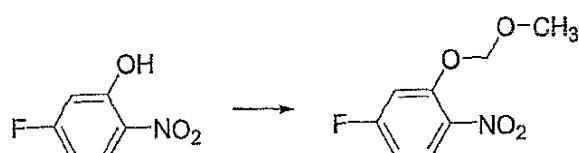


4-플루오로-2-메톡시-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-메톡시페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS $(M+H)^+ = 537,539$ (Cl)

실시예 76

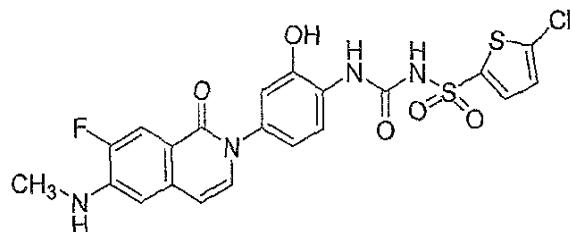


5 mL THF 내 5-플루오로-2-니트로-페놀 (234 mg, 1.49 mmol) 용액에 쇼듐 하이드라이드 (122 mg, 2.9 mmol)를 상온에서 첨가하고, 그 뒤에 클로로메톡시 메탄 (113 μ l, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 상온으로 가열하고 10시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합시키고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 5-25% EtOAc/헥산)로 정제시켜 4-플루오로-2-메톡시-1-니트로-벤젠을 얻었다.



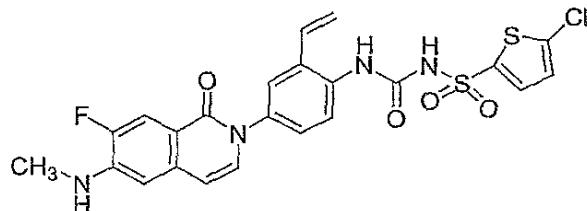
4-플루오로-2-메톡시메톡시-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-(메톡시메톡시)페닐]아미노]카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 567, 569 (C1)

실시예 77



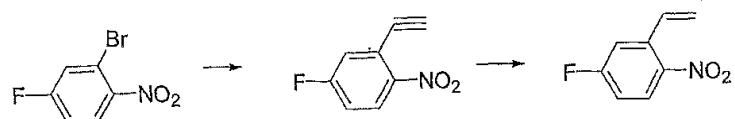
이 유사한 화합물을 실시예 76의 TFA 탈보호 단계로부터 수득하였다. 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-하이드록시페닐)아미노]카르보닐)티오펜-2-설폰아미드. ES-MS ($M + H$)⁺ = 523,525 (Cl).

실시예 77



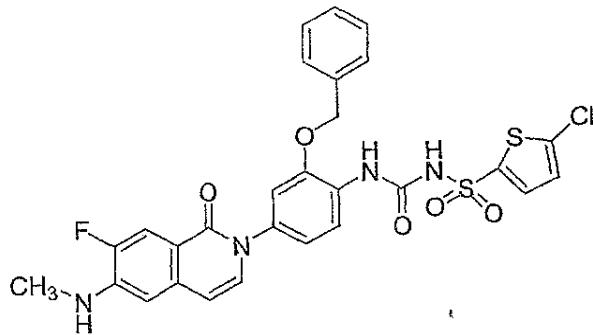
2-에티닐-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-벤젠로부터 실시예 71에 설명된 과정을 사용하여 수득하였다.

4-플루오로-1-니트로-2-비닐-벤젠을 2-에티닐-4-플루오로-1-니트로-벤젠로부터 실시예 72에 설명된 과정을 사용하여 수득하였다.

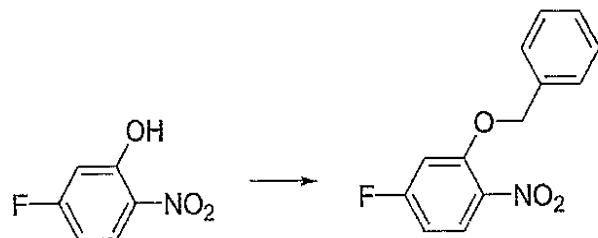


4-플루오로-1-니트로-2-비닐-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-비닐페닐)아미노]카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 533,535 (Cl).

실시예 79



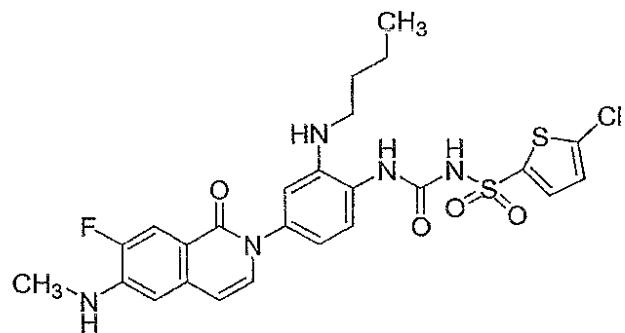
MeCN (10 mL) 내 5-플루오로-2-니트로-페놀 (464 mg, 2.95 mmol), 벤질 브로마이드 (0.37 ml, 3.10 mmol) 및 탄산세슘 (1.055 g, 3.24 mmol)을 상온에서 아르곤 하에 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합시키고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 5-25% EtOAc/헥산)로 정제시켜 2-벤질옥시-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 얻었다.



2-벤질옥시-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다.

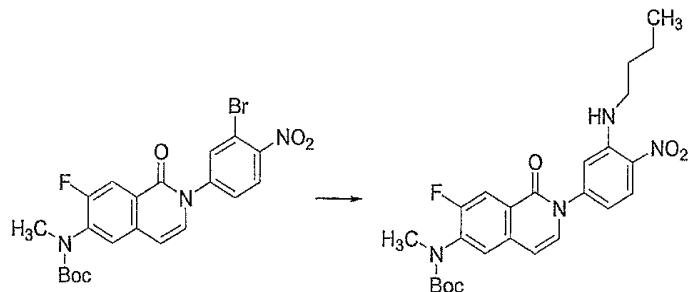
설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 N-[(2-(벤질옥시)-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 613,615 (Cl⁻).

실시예 80



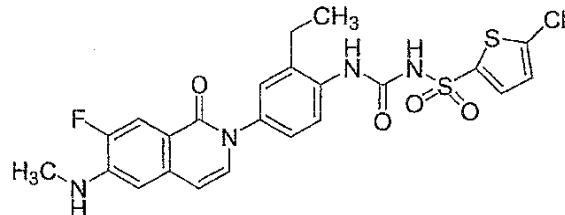
[2-(3-브로모-4-니트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 방법 A (실시예 46)에 의해 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 사용하여 생성하였다. [2-(3-브로모-4-니트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르 (21 mg, 0.0427 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.5 mg, 0.002 mmol), 구리(I)요오다이드 (2 mg, 0.008 mmol), TMS 아세틸렌 (10 μl, 0.07 mmol), n-부틸아민 (1.5 ml) 및 1 mL DMF의 혼합물을 아르곤에 2분 동안 부었다. 그 혼합물

을 그 다음에 5분 동안 마이크로웨이브 조사(120°C)하였다. 유기 층을 통합시키고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 5-25% EtOAc/헥산)로 정제시켜 [2-(3-부틸아미노-4-나트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 얻었다.

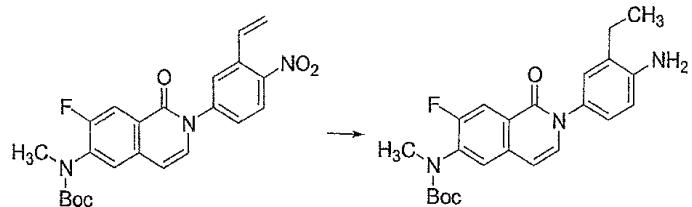


나트로기의 환원, 설포닐 우레아 형성, 그 뒤에 TFA 탈보호는 N-[({2-(부틸아미노)-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 제공한다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 578,580 (C1)

실시예 81

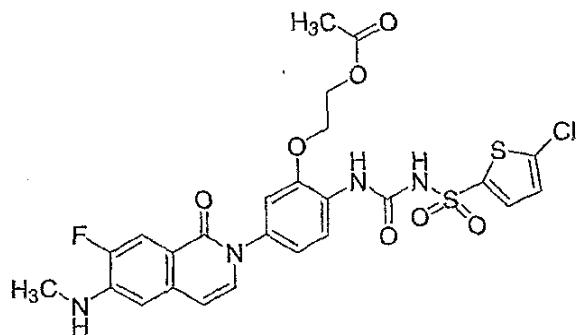


이 유사한 화합물을 [7-플루오로-2-(4-나트로-3-비닐-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르(실시예 78의 중간체)로부터 실시예 73에 설명된 환원 과정을 사용하여 수득하였다.

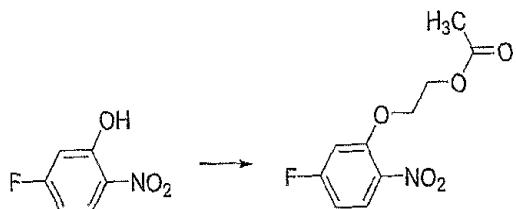


설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({2-에틸-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 535,537 (Cl).

실시예 82

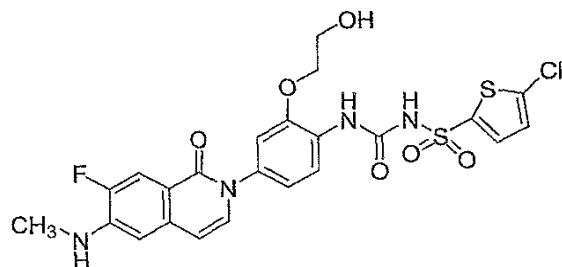


아세트산 2-(5-플루오로-2-니트로-펜옥시)-에틸 에스테르를 아세트산 2-브로모-에틸 에스테르로 출발하고 79에 설명된 과정을 사용하여 수득하였다.



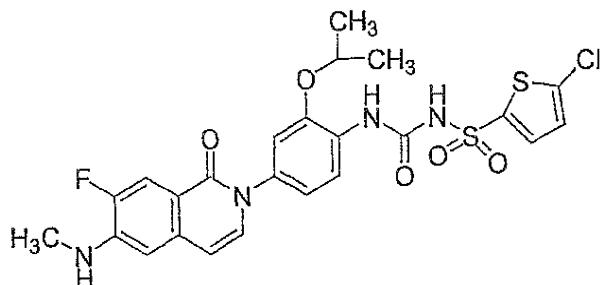
아세트산 2-(5-플루오로-2-니트로-펜옥시)-에틸 에스테르를 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 2-{2-[{[(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노}카르보닐]아미노}-5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]펜옥시}에틸 아세테이트를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 609,611 (Cl).

실시예 83

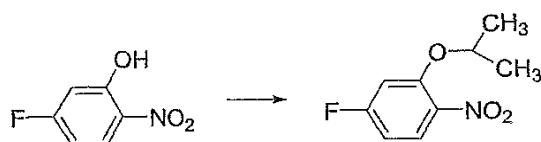


이 유사한 화합물을 실시예 82의 중간체 Boc 보호 화합물의 가수분해(실시예 63에서 설명됨)하고, 그 뒤에 TFA 탈보호에 의해 수득하였다. 5-클로로-N-({[4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-(2-하이드록시에톡시)페닐]아미노}카르보닐)티오펜-2-설폰아미드. ES-MS ($M+H$)⁺ = 567,569 (C1).

실시예 84

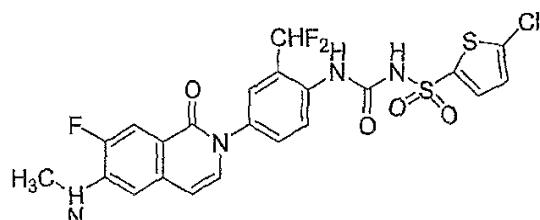


4-플루오로-2-이소프로폭시-1-니트로-벤젠을 5-플루오로-2-니트로-페놀 및 이소프로판올을 사용하여 미쑤노부 반응 조건 하에서 수득하였다. 일반적 과정은 하기와 같이 설명된다: 2 mL THF 내 4-플루오로-2-이소프로폭시-1-니트로-벤젠 (313 mg, 1.99 mmol), 트리페닐포스핀 (783 mg, 2.98 mmol) 및 이소프로판올 (161 mg, 2.59 mmol) 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.49 ml, 2.99 mmol)을 점적으로 0°C에서 첨가하였다. 그 혼합물을 상온으로 가열하고 30분 동안 교반하고, 그 다음에 에틸 아세테이트로 희석하고 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합하고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 5-25% EtOAc/헥산)로 정제시켜 4-플루오로-2-이소프로폭시-1-니트로-벤젠을 얻었다.



4-플루오로-2-이소프로폭시-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[{4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]-2-이소프로폭시페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 565,567 (Cl⁻).

실시예 85

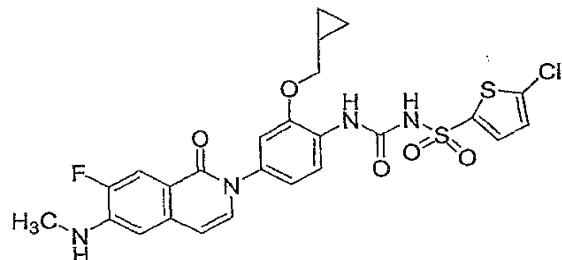


4 mL DCM 내 5-플루오로-2-니트로-벤즈알데히드 (573 mg, 3.39 mmol)에 (디에틸아미노) 설퍼트리플루라이드 (0.448 ml, 3.39 mmol)를 점적으로 0°C에서 3분 이상 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 0°C에서 3분 동안 교반하고, 그 다음에 디클로로메탄으로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합하고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 15-40% EtOAc/헥산)로 정제시켜 2-디플루오로메틸-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 얻었다.

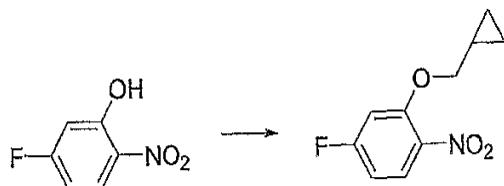


2-디플루오로메틸-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[{2-(디플루오로메틸)-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS $(M+H)^+$ = 557,559 (Cl).

실시예 86

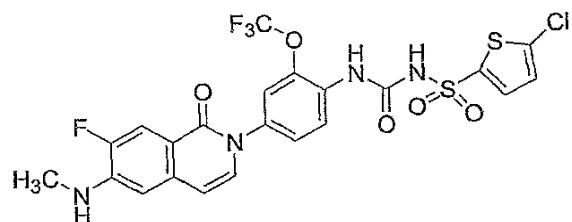


2-사이클로프로필메톡시-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 사이클로프로필 메탄올으로부터 실시예 84에 설명된 과정을 사용하여 수득하였다.



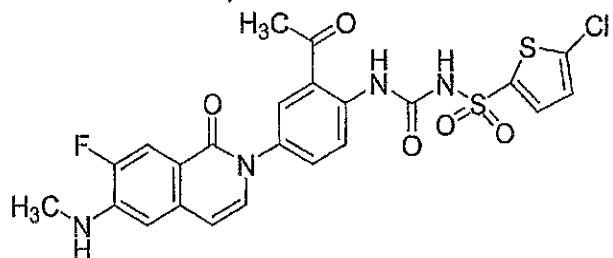
2-사이클로프로필메톡시-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[2-(사이클로프로필메톡시)-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 577,579 (Cl).

실시예 87

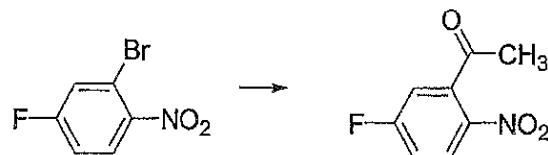


치환 아닐린을 방법 C(실시예 48)에 의해 4-브로모-2-트리플루오로메톡시-페닐아민을 사용하여 생성하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로- N -{[4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 591.593 (Cl).

실시예 88

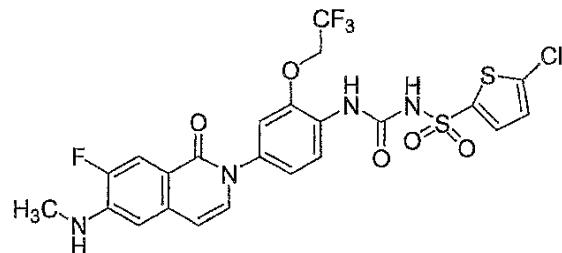


1-(5-플루오로-2-니트로-페닐)-에탄온을 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 사용하여 실시예 70에 설명된 과정으로 수득하였다.

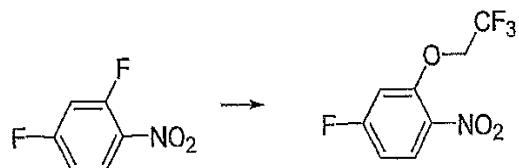


1-(5-플루오로-2-니트로-페닐)-에탄온을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 N-[({2-아세틸-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]페닐}아미노)카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 549,551 (Cl).

실시예 89



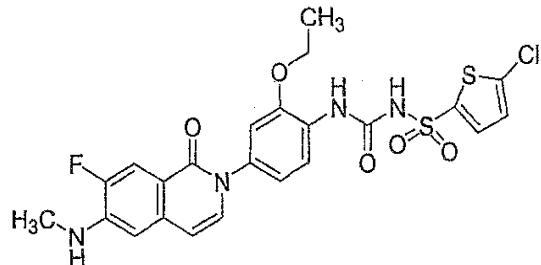
4 mL 건조 THF 내 트리플루오로에탄올 용액에 3차-부톡사이드 (378 mg, 3.37 mmol)을 0°C로 첨가하였다. 그로부터 제조된 혼합물을 5 mL 건조 THF 내 2,4-디플루오로-1-니트로-벤젠 (536 mg, 3.37 mmol) 용액에 점적으로 첨가하였다. 그 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 그 다음에 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합하고 진공에서 농축시켜 4-플루오로-1-니트로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-벤젠을 얻었다.



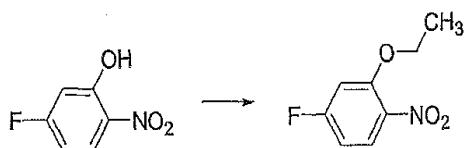
4-플루오로-1-니트로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예

10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-({[4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 605,607 (Cl).

실시예 90



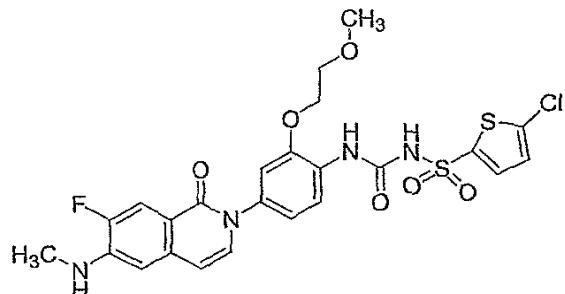
2-에톡시-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 실시예 84에 설명된 것과 같이 2,2,2-트리플루오로-에탄올을 사용하는 실시예 89를 제조하는 경우에 부산물로 수득하였다.



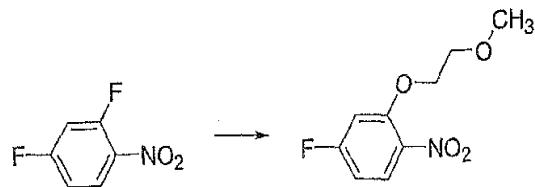
2-에톡시-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다.

설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(2-에톡시-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노}카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 551,553 (Cl).

실시예 91

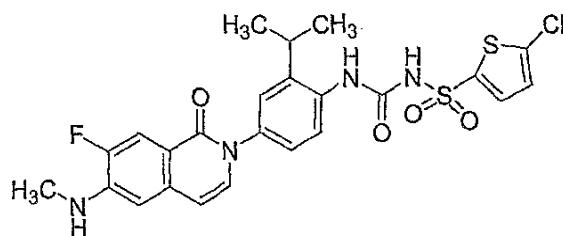


4-플루오로-2-(2-메톡시-에톡시)-1-니트로-벤젠을 2-메톡시-에탄올로부터 실시예 89에 설명된 과정을 사용하여 수득하였다.

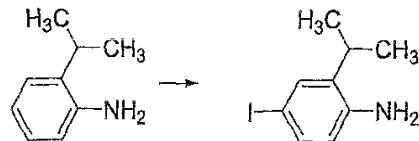


4-플루오로-2-(2-메톡시-에톡시)-1-니트로-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-({[4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-(2-메톡시에톡시)페닐]아미노}카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 581,583 (Cl).

실시예 92

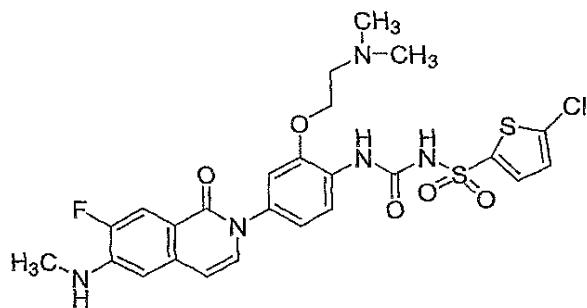


5 mL 아세트산 내 2-이소프로필-페닐아민 (262 mg, 1.94 mmol) 및 소듐 아세테이트 (159 mg, 1.94 mmol)에 요오다이드 모노클로라이드 (409 mg, 2.58 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 그 혼합물을 상온에서 20분 동안 교반하고, 그 다음에 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 소디뮴 비아카르보네이트로 세척하였다. 유기 층을 통합하고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 5-25% EtOAc/헥산)로 정제시켜 4-이오도-2-이소프로필-페닐아민을 얻었다.

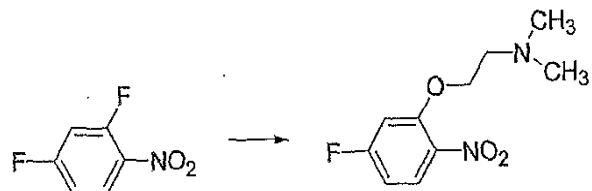


4-이오도-2-이소프로필-페닐아민을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 C (실시예 48)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-({[4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-이소프로필페닐]아미노}카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 549,551 (Cl).

실시예 93



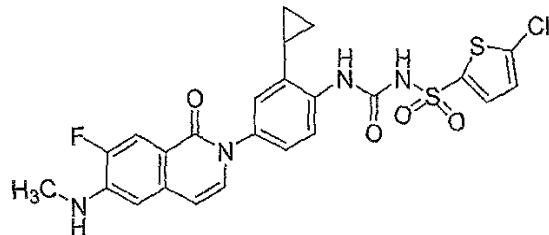
[2-(5-플루오로-2-니트로-펜옥시)-에틸]-디메틸-아민을 2-디메틸아미노-에탄올로부터 실시예 89에 설명된 과정을 사용하여 수득하였다.



[2-(5-플루오로-2-니트로-펜옥시)-에틸]-디메틸-아민을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노]카르보닐티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다.

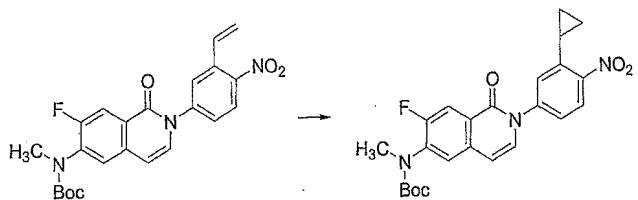
ES-MS ($M + H$)⁺ = 594,596 (Cl).

실시예 94



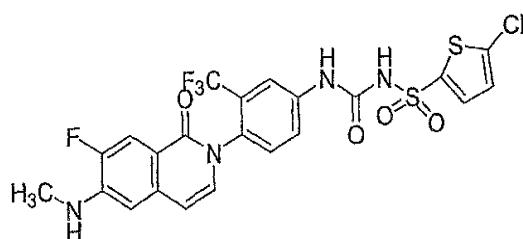
[2-(3-사이클로프로필-4-니트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 [7-플루오로-2-(4-니트로-3-비닐-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸(실시예 78에서 중간체)로부터 수득하였다.

1 mL 에테르 및 1 mL THF 내 [7-플루오로-2-(4-니트로-3-비닐-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 (12 mg, 0.027 mmol)에 디아조메탄 용액(40% 칼륨 하이드록사이드 수성 용액을 2 mL 에테르 내 -78°C에서 2-메틸-3-니트로-니트로소구아닌(40 mg, 0.27 mmol)에 첨가하여 생성)을 0°C에서 첨가하고, 그 뒤에 10 mg 팔라디뮴 (II) 아세테이트 (10 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 혼합시키고, 그 다음에 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합하고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 25-50% EtOAc/헥산)로 정제시켜 [2-(3-사이클로프로필-4-니트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르를 얻었다.



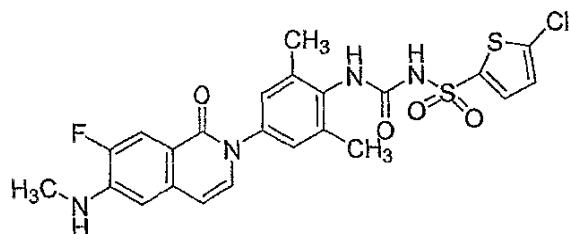
[2-(3-사이클로프로필-4-니트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르의 촉매 수소화, 설포닐 우레아의 형성, 그 뒤에 TFA 탈보호는 5-클로로-N-[({2-사이클로프로필-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 제공한다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 547,549 (C1).

실시예 95



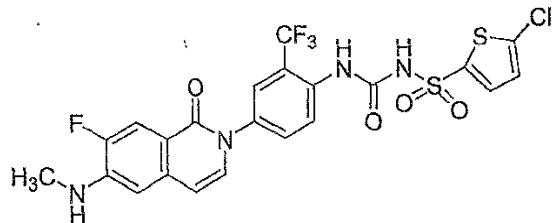
치환 아닐린을 방법 A(실시예 46)에 의해 1-플루오로-4-니트로-2-트리플루오로메틸-벤젠을 사용하여 생성하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[{4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 575,577 (Cl).

실시예 96



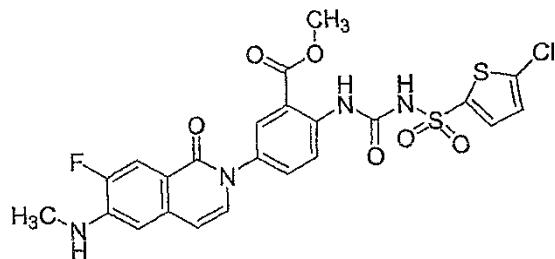
치환 아닐릴을 방법 C(실시예 48)에 의해 4-브로모-2,6-디메틸-페닐아민과 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르의 커플링하여 생성하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[{4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2,6-디메틸페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 535,537 (Cl).

실시예 97

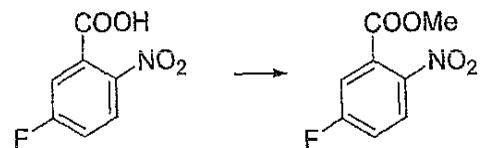


4-플루오로-1-니트로-2-트리플루오로메틸-벤젠을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-([4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]아미노3카르보닐)티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 575,577 (Cl).

실시예 98



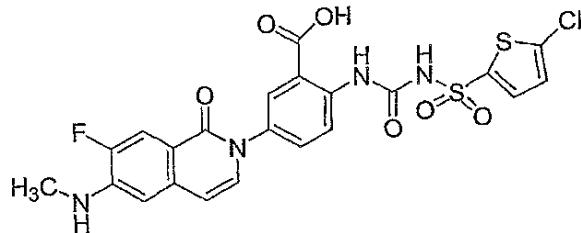
5 mL THF 내 5-플루오로-2-니트로-벤조산 (1 g, 5.4 mmol) 용액에 (트리메틸실일)디아조메탄 (에테르 내 2 M, 11 mL, 22 mmol)를 0°C 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 아르곤 하에서 가열하고 30분 동안 교반하고, 그 뒤에 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 통합하고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(실리카 5-30% EtOAc/헥산)로 정제시켜 5-플루오로-2-니트로-벤조산 메틸 에스테르를 얻었다.



5-플루오로-2-니트로-벤조산 메틸 에스테르을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam 산 3차-부틸 에스테르와 방법 A (실시예 46)을 사용하여 커플링시켰다.

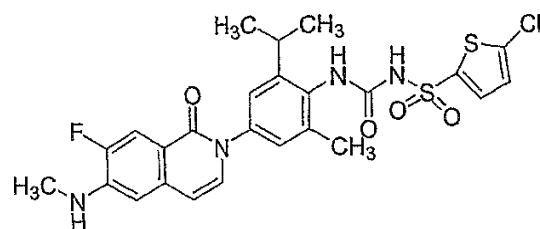
설포닐 우레아의 형성을 실시해 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 메틸 2-[({[5-(클로로티엔-2-일)설포닐]아미노}카르보닐)아미노]-5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]벤조에이트를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 565,567 (Cl).

실시예 99

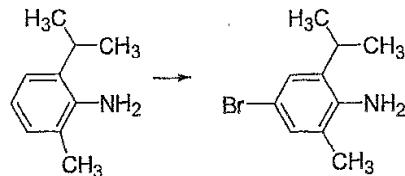


이 유사한 화합물을 실시예 98에서 수득된 메틸 2-[([(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노]카르보닐)아미노]-5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]벤조에이트의 가수분해(실시예 63에 설명됨)로부터 수득하였다. 2-[([(5-클로로티엔-2-일)설포닐]아미노]카르보닐)아미노]-5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]벤조산. ES-MS ($M + H$)⁺ = 551,553 (Cl).

실시예 100

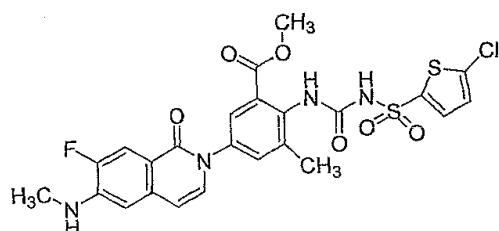


6.5 mL 아세트산 내 2-이소프로필-6-메틸-페닐아민 (1 ml, 6.4 mmol)에 브롬 (0.33 ml, 6.4 mmol)을 점적으로 10분 이상 상온에서 첨가하였다. 그 혼합물을 상온에서 아르곤 하에 20분 동안 교반하였다. 침전물을 형성하고 여과에 의해 수집하고 에테르로 세척하여 순수한 4-브로모-2-이소프로필-6-메틸-페닐아민을 얻었다.

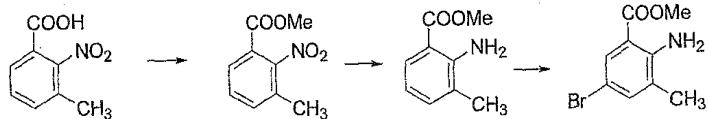


4-브로모-2-이소프로필-6-메틸-페닐아민을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 C (실시예 48)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-이소프로필-6-메틸페닐)아미노]카르보닐티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 563,565 (Cl).

실시예 101

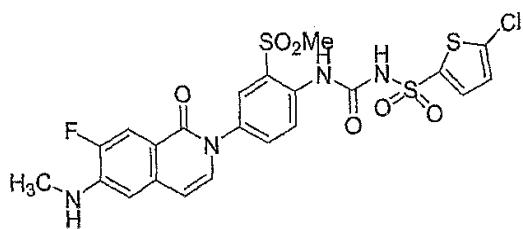


3-메틸-2-니트로-벤조산 메틸 에스테르를 3-메틸-2-니트로-벤조산으로부터 실시예 98에 설명된 과정을 사용하여 수득하고, 그 다음에 방법 A(실시예 46)에 설명된 것과 같은 수소화에 의해 2-아미노-3-메틸-벤조산 메틸 에스테르로 환원시켰다. 2-아미노-5-브로모-3-메틸-벤조산 메틸 에스테르를 실시예 100 내 과정을 사용하여 수득하였다.



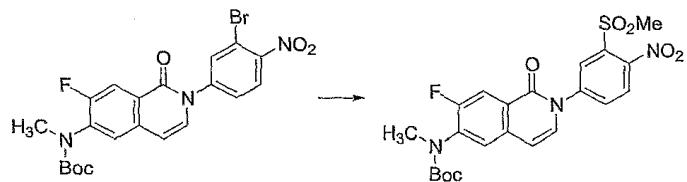
2-아미노-5-브로모-3-메틸-벤조산 메틸 에스테르을 (7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르와 방법 C (실시예 48)을 사용하여 커플링시켰다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 메틸 2-[({{(5-클로로티엔-2-일)설포닐}아미노}카르보닐)아미노]-5-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-메틸벤조에이트를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 579.581 (C1).

실시예 102



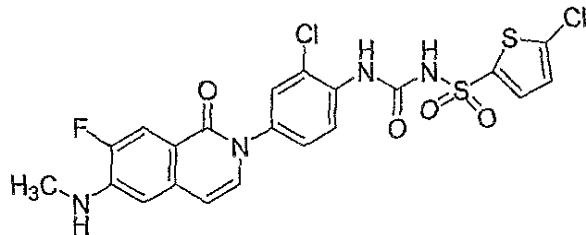
[7-플루오로-2-(3-메탄설포닐-1-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 실시에 78 내 [2-(3-브로모-4-나트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르로부터 수득하였다.

DMSO 0.5 ml 내 [2-(3-브로모-4-니트로-페닐)-7-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르 (10 mg, 0.02 mmol) 용액에 소듐 메탄설피네이트 (62 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 45초 동안 마이크로 웨이브 조사(온도 12°C)하였다. 침전물을 형성하고 여과에 의해 수집하여 [7-플루오로-2-(3-메탄설포닐-4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밤산 3차-부틸 에스테르를 얻었다.



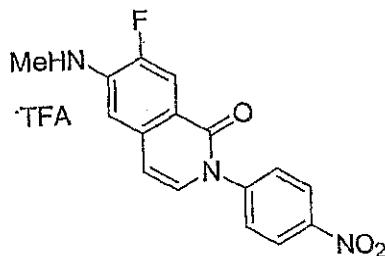
[7-플루오로-2-(3-메탄설포닐)-1-4-니트로-페닐]-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam 산 3차-부틸 에스테르를 수소화시켜 아닐린을 제공하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-([4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2 (1H)-일]-2-(메틸설포닐)페닐]아미노)카르보닐티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 585,587 (Cl).

실시예 103



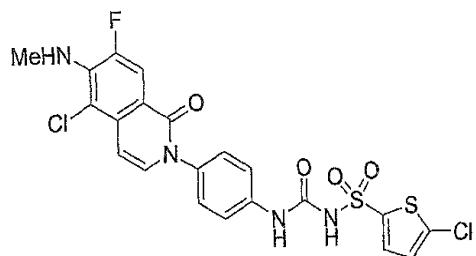
치환 아닐린을 방법 C (실시예 48)에 의해 2-클로로-4-이오도-페닐아민을 사용하여 생성하였다. 설포닐 우레아의 형성을 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, TFA 탈보호 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({2-클로로-4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 541,543 (Cl).

실시예 104



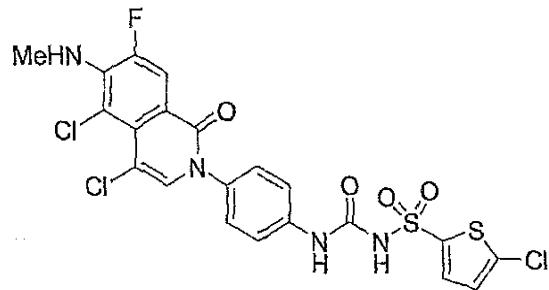
[7-플루오로-2-(4-니트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르 (실시예 8로부터 1.0g, 24 mmol)를 TFA 12.5 mL에 용해하고, 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 용매를 진공에서 제거하고 디클로로메탄/헵탄에서 재-용해시키고 농축시켜 TFA 염 1.0g (97%) 노란색 고체를 얻었다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 314.2.

실시예 105



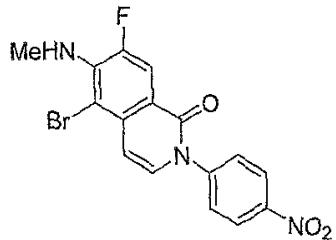
DMF (3 mL) 내 7-플루오로-6-메틸아미노-2-(4-나트로-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온(100 mg, 0.27 mmol)(실시 예 104) 혼합물을 N-클로로숙신이미드 (76 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. 18시간 후에 모든 출발 물질을 소비하였다. 주석 디클로라이드 디하이드레이트 244 mg (0.11 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였고, 그 반응 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각하면서 반응 혼합물을 1 mL 10% 탄산나트륨으로 처리하고 EtOAc로 3번 추출하였다. 통합 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 5-Cl과 4,5-디클로로 아닐린의 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 톨루엔 (0.54 mL) 내 76 mg (0.28 mmol) (5-클로로-티오펜-2-설포닐)-카르bam산 에틸 에스테르 (실시 예 12)와 직접적으로 커플링시키고, 4시간동안 환류시켰다. 그로부터 제조된 모노클로로파 디클로로 설포닐우레아의 혼합물을 브리퍼러티브 (preparative) RP-HPLC로 분리하여 9.4 mg (전체적으로 6% 수율) 5-클로로-N-[{4-[5-클로로-7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(IH)-일]페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설포아미드를 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 541.3 (2C1)

실시예 106



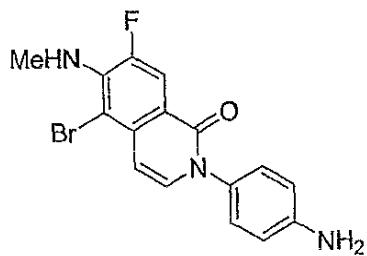
디클로로 설포닐우레아를 실시예 105 내 상기 반응물로부터 정제시켜 15 mg (전체적으로 10% 수율) 5-클로로-N-[({4-[4,5-디클로로-7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 576.2 (3C1).

실시예 107



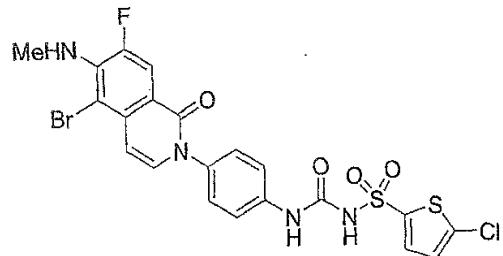
7-플루오로-6-메틸아미노-2-(4-나트로-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온 (실시예 104로부터 800mg, 1.9 mmol, TFA 염)을 517 mg (2 equiv) K_2CO_3 함유 18 mL DMF 내에서 부분적으로 용해하였다. 재결정 N-브로모숙신이미드 (433 mg, 2.4 mmol)를 첨가하고 그 반응물을 70°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 25 mL 물로 냉각(quench)시키고 0°C로 냉각시켰다. 그로부터 제조된 침전물을 여과로부터 수집하고, 물로 세척하고, 진공 23°C에서 건조시켜 600 mg (82%) 흰색에 가까운 고체를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 392.3 (Br).

실시예 108



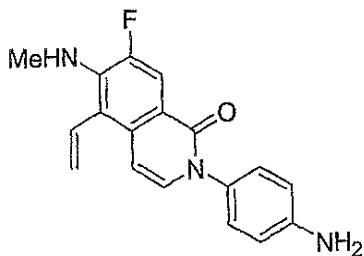
5-브로모-7-플루오로-6-메틸아미노-2-(4-나트로-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온 (400mg, 1.0 mmol, 실시예 107)를 5 mL DMF 내 920 mg (4.0 mmol) 주석 디클로라이드 디하이드레이트와 통합시키고 70°C로 2시간 동안 가열하였다. 그 반응물을 그 다음에 40°C로 냉각시키고 1 mL 10% 탄산나트륨을 천천히 2g 셀리트를 따라 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 그 다음에 EtOAc로 3번 추출하고 통합 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 338 mg (94%) 노락색 고체를 얻었다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 361.2 (Br).

실시예 109



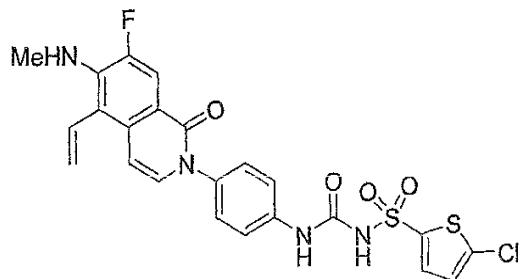
설포닐 우레아를 실시예 13에 설명된 방법으로 제조하였다. N-[{4-[5-브로모-7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노]카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드. ES-MS $(M+H)^+$ = 585. 5 (Cl, Br).

실시예 110



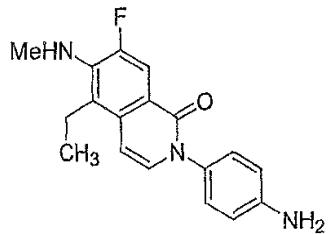
DME (0.5 mL) 내 실시에 108로부터 2-(4-아미노-페닐)-5-브로모-7-플루오로-6-메틸아미노-2H-이소퀴놀린-1-온의 혼탁액(26 mg, 0.07 mmol)에 테트라카이스(트리페닐포스핀) 팔라듐(4 mg, 5 mol%)에 첨가하였다. 그 혼탁액을 가스 제거시키고 아르곤으로 세척하였다. K_2CO_3 (10 mg, 0.07 mmol), water (0.2 mL) 및 2,4,6-트리비닐사이클로트리보로산스(2,4,6-trivinylcyclotriboroxane)의 피리딘 복합체(9 mg, 0.04 mmol)를 그 다음에 첨가하고 혼합물을 100°C로 가열하였다. 30분 후에, 그 반응 혼합물을 상온으로 냉각시켰다. 그 생성물을 그 다음에 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하였다. 통합 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 26 mg 미정제 생성물을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ES-MS ($M+H$)⁺ = 310.3.

실시예 111



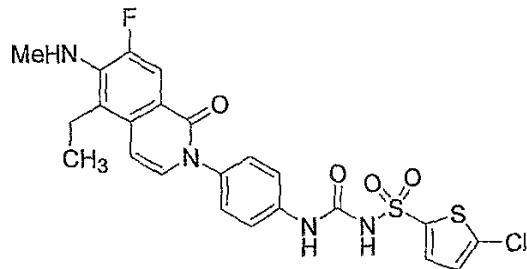
설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시 예 13에서 설명된 방법을 사용하고, 커플 파트너로 실시 예 110을 사용하여 5-클로로-N-[(4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소-5-비닐이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐)아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 533.0, 535.0 (Cl).

실시예 112



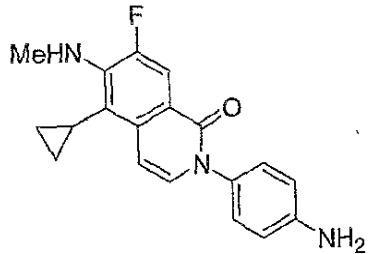
에틸 아세테이트 (1 mL) 및 에탄올 (1 mL) 내 실시예 110 (27 mg, 0.09 mmol)로부터 2-(4-아미노-페닐)-7-플루오로-6-메틸아미노-5-비닐-2H-이소퀴놀린-1-온 용액에 Ar 하에서 10% Pd/C (19 mg, 0.18 mmol Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 1 기압 H₂ 하에서 2시간 동안 수소화하고, 셀리트를 통해 여과하고 농축시켜 26 mg 미정제 생성물을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ES-MS (M+ H)⁺ = 312.3.

실시예 113



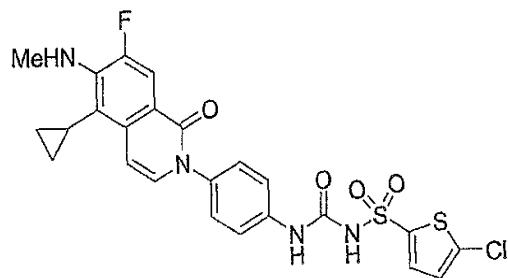
설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시예 13에서 설명된 방법을 사용하고, 커플 파트너로 이전 실시예로부터 2-(4-아미노-페닐)-5-에틸-7-플루오로-6-메틸아미노-2H-이소퀴놀린-1-온을 사용하여 5-클로로-N-[({4-[5-에틸-7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS (M+ H)⁺ = 535.0, 537.0 (Cl).

실시예 114



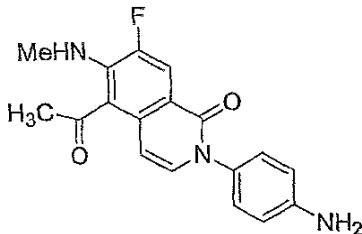
톨루엔 (0.6 mL) 내 실시예 108로부터 2-(4-아미노-페닐)-5-브로모-7-플루오로-6-메틸아미노-2H-이소퀴놀린-1-온의 혼탁액 (50 mg, 0.14 mmol)에 테트라카이스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (16 mg)을 첨가하였다. 그 혼탁액을 가스제거시키고 아르곤으로 세척하였다. K₃PO₄ (103 mg, 0.49 mmol), 물 (0.2 mL) 및 사이클로프로필 보론산 (15 mg, 0.18 mmol)를 그 다음에 첨가하고 혼합물을 100°C로 가열하였다. 밤새 반응 후에, 그 혼합물을 상온으로 냉각시켰다. 그 반응 혼합물을 그 다음에 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 48 mg 미정제 생성물을 얻었다. 이 미정제 생성물을 실리카 겔 위에서 정제시켜 12 mg (25%) 순수한 생성물을 얻었다. ES-MS (M+ H)⁺ = 324.1.

실시예 115



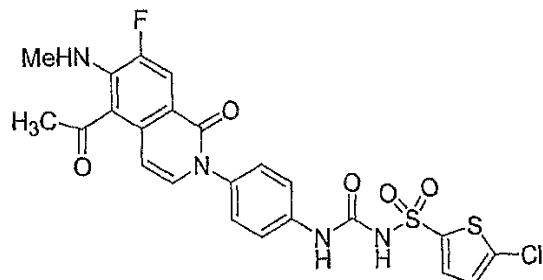
설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시 예 13에서 설명된 방법을 사용하여 5-클로로-N-[({4-[5-사이클로프로필-7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 547.1, 549.1 (Cl).

실시 예 116



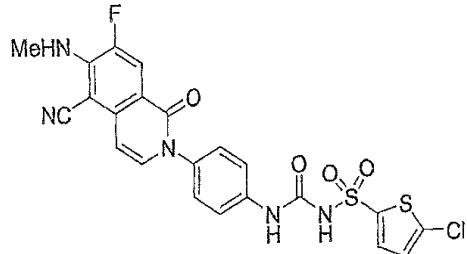
실시 예 108로부터 2-(4-아미노-페닐)-5-브로모-7-플루오로-6-메틸아미노-2H-이소퀴놀린-1-온(50 mg, 0.14 mmol)과 트리부틸에톡시비닐 tin (102 μ L, .28 mmol)를 툴루엔(0.7 mL) 내에서 통합하고 그 다음에 혼합물을 가스제거시키고 Ar로 세척하였다. 테트라카이스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (16 mg, 10 mol%)를 첨가하고 혼합물을 100°C로 가열하였다. 그 혼합물을 Ar 하에서 3시간 동안 교반하고, 그 후에 반응 혼합물을 상온으로 냉각하였다. 물(30 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 EtOAc (30 mL)로 추출하고, 5% 암모니아/물 용액 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축시켜 146 mg 미정제 에톡시비닐 화합물을 얻었다. 그 미정제 혼합물을 그 다음에 THF (10 mL) 내에서 용해시키고, 2N HCl (3 mL)로 처리하고 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 그 다음에 $NaHCO_3$ 로 중화시키고 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 미정제 케톤을 얻었으며, 이를 실리카 겔 위에서 정제시켜 최종 생성물을 얻었다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 326.1.

실시 예 117



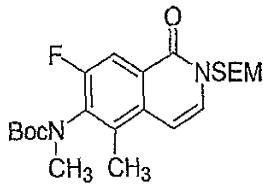
설포닐 우레아를 형성하는 커플링을 실시 예 13에서 설명된 방법을 사용하여 N-[({4-[5-아세틸-7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 얻음으로 달성하였다. ES-MS ($M + H$)⁺ = 549.0, 551.0 (Cl).

실시 예 118



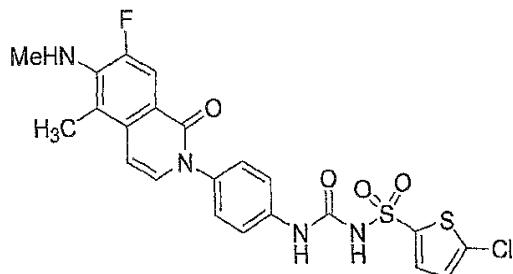
1.4 mL NMP 내 110 mg (0.28 mmol) 5-브로모-7-플루오로-6-메틸아미노-2-(4-나트로-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온 (실시예 107) 부분 및 55 mg (2.2 equiv) CuCN을 200°C로 2시간 동안 가열하였다. 50°C로 냉각한 후에, 10 mL 10% aq KCN를 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 123 mg (130%) 7-플루오로-6-메틸아미노-2-(4-나트로-페닐)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-5-카르보니트릴을 얻었다. 50 mg (0.15 mmol) 이 5-시아노 물질의 부분을 58 mg 소듐 하이포포스피트를 함유하는 1:1:2 물/AcOH/페리딘 내 36 mg 라니 낙켈(Raney Nickel)(알드리치(Aldrich))로 환원시켰다. 그 반응물을 그 다음에 에틸 아세테이트로 3번 추출하고, Na_2SO_4 (무수(anh.)) 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 10 mg (20%) 아닐린을 얻었다. 이 물질을 그 다음에 실시예 13에서 설명된 방법을 사용하여 커플링시켜 7.8 mg (46%) 5-클로로-N-[{4-[5-시아노-7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노]카르보닐]티오펜-2-설폰아미드를 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 532.1 (Cl)

실시예 119



[7-플루오로-1-옥소-2-(2-트리메틸-실라닐-에톡시메틸)-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-카르밥산 3차-부틸 에스테르 (200mg, 0.5 mmol, 실시예 44)를 1.5 mL 건조 THF 내에서 용해시키고 추가적으로 1시간 동안 3A 분자체의 존재 하에서 건조시켰다. 반응 혼합물을 그 다음에 -78°C로 냉각시키고 1.0 mL t-BuLi (1.9M)을 점적으로 추가하였다. 1시간 후에 123μL (4 equiv) MeI를 첨가하고 그 반응 혼합물을 23°C로 천천히 가열하였다. 2 mL 포화 NH_4Cl 의 추가후에 에틸 아세테이트로 3번 추출하고, 통합 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축 및 5% 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산 농도 구배로 용출되는 실리카 겔에서 정제시켜 44 mg (20%) [7-플루오로-5-메틸-1-옥소-2-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르밥산 3차-부틸 에스테르를 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 437.4.

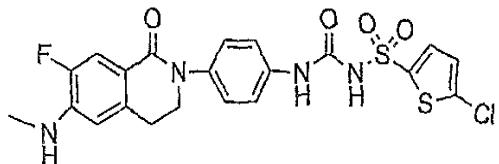
실시예 120



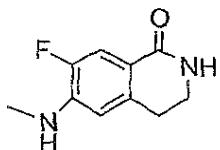
[7-플루오로-5-메틸-1-옥소-2-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일]-메틸-카르bam산 3차-부틸 에스테르 (44 mg, 0.10 mmol, 실시예 119)를 TFA로 1시간 동안 처리하고 진공에서 농축시켰다. 200 μ L DMSO 내 25 mg (0.115 mmol) p-이오도아닐린, 4 mg CuI, 3 mg 8-하이드록시퀴놀린 및 17 mg K_2CO_3 을 가지고 120°C에서 18시간 동안 이 미정제 물질의 처리하고, 그 후에 반응물을 상온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키

고 염수로 세척하였다. 통합 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 미정제 잔여물을 얻었으며, 이를 실시예 13에서 설명된 것과 같이 57 mg 5-클로로-티오펜-2-설포닐)-카르bam산 에틸 에스테르와 커플링 시켜 RP-HPLC 정제 후에 10 mg 5-클로로-N-[({4-[7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일]페닐}아미노)카르보닐]티오펜-2-설포아미드를 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H})^+ = 521.1$ (Cl).

실시예 121

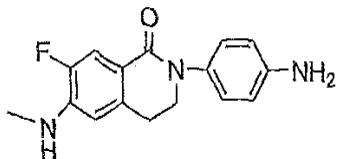


단계 1 : 7-플루오로-6-(메틸아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



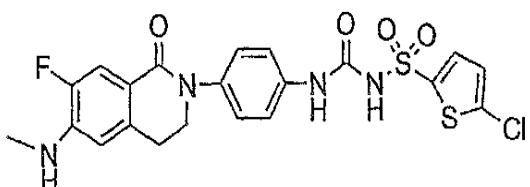
농축 HCl (8 점적)을 함유하는 MeOH (30 mL) 내 3차-부틸 7-플루오로-1-옥소-1, 2-디하이드로이소퀴놀린-6-일(메틸)카르바메이트(실시예 45,700 mg, 2.40 mmol) 와 PtO_2 (470 mg)을 300 psi 하에서 높은 압력 용기 내에서 밤새 수소화시켰다. 그 반응 혼합물을 그 다음에 여과시키고 그 여과물을 진공에서 농축시켰다. 그 잔여물을 TFA (10 mL)로 처리하고 1시간 동안 교반하고, 그 후에, TFA 용액을 진공에서 농축시켰다. 그 잔여물을 RP-HPLC로 정제하여 알려진 중간 화합물 (142 mg)을 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H})^+ = 195$

단계 2 : 2-(4-아미노페닐)-7-플루오로-6-(메틸아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



디옥산 (1.5 mL) 내 7-플루오로-6-(메틸아미노)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-1 (2H)-온 (70 mg, 0.36 mmol), 4-아이오도아닐린 (119 mg, 0.543 mmol), CuI (27 mg, 0.14 mmol), 1,2-디아미노사이클로헥산 (44 μL , 0.36 mmol) 및 K_3PO_4 (153 mg, 0.722 mmol)를 110°C에서 밤새 가열하고, 그 다음에 CH_3CN (5 mL) 및 H_2O (5 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과물을 RP-HPLC로 정제시켜 알려진 중간 화합물을 고체 (62 mg)로 얻었다. ES-MS ($\text{M} + \text{H})^+ = 286$.

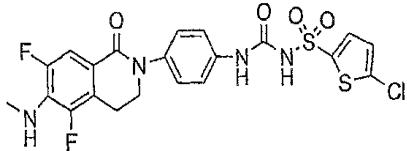
단계 3 : 1-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)-3-(4-(7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)우레아의 제조



HOAc (4 mL) 내 2-(4-아미노페닐)-7-플루오로-6-(메틸아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (62 mg, 0.22 mmol)에 100°C에서 에틸 5-클로로티오펜-2-일설포닐카르바메이트 (119 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 그 잔여물을 RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 분말(25 mg)로 얻었다. ES-MS($M + H$)⁺ = 509,511 (Cl 패턴(pattern))

실시예 122

1-(5-클로로로티오펜-2-일설포닐)-3-(4-(5,7-디플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)우레아



DMF (2 mL) 내 1-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)-3-(4-(7-플루오로-6-(메틸아미노)-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)우레아 (17 mg, 0.033 mmol)에 상온에서, 셀렉트플루오르(selectFluor)(1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아보니아비사이클로[2.2.2]옥탄비스(테트라플루오로보레이트), 32 mg, 0.090 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 분말 (1 mg)로 얻었다. ES-MS $(M+H)^+$ = 527,529 (Cl 패턴).

실시예 123

이 실시예는 시험관 내에서 혈소판-풍부 혈장 (PRP)를 사용하는 혈소판-ADP-매개 혈소판 응집 억제를 위한 검정을 제공 한다.

혈소판-풍부 혈장 (PRP)를 사용하는 ADP-유도 인간 혈소판 응집에 대한 본 발명의 화합물의 효과는 바람직하게는 96-웰 마이크로역가 검정에서 평가되었다. 인간 정맥을 건강하고 약물복용이 없는 자원자로부터 0.38% 소듐 시트레이트(최종 농도; 예를 들어, 혈액 60 mL 당 3.8%의 6 mL)로 수집하였다. 혈소판-풍부 혈장 (PRP)을 20분 동안 상온에서 160 x g로 원심분리하여 제조하였다. PRP를 수집하고, 혈소판 농도를 코울터 카운터(Coulter counter) 또는 혈모사이토미터(hemocytometer)(혈소판 농도는 mL 당 2-4 x 10⁸ 혈소판이 되어야 한다)를 사용하여 검정하였다.

ADP-의존성 응집 억제를 바람직하게는 96-웰 평평한 바닥 마이크로역가 플레이트에서 마이크로역가 플레이트 쉐이커 (microtiter plate shaker) 및 문헌[Frantantoni et al., Am. J. Clin. Patrol. 94: 613 (1990)]에 설명된 과정과 유사한 플레이트 리더(plate reader)를 사용하여 검정하였다. 모든 단계를 상온에서 수행하였다. 0.2 mL/웰의 총 반응 부피는 0.6% DMSO 내 PRP (혈장 존재 하에서 $\sim 6 \times 10^7$ 총 플레이트), 시험 화합물의 계열 희석(대조 웰에 대해서는 완충액)을 포함한다. 약 5분 상온에서 사전인큐베이션 후에, ADP를 $2\mu\text{M}$ 최종 농도에 첨가하고 이를 준최대로 응집을 유도하였다. 완충액을 ADP 대신에 대조군 웰(ADP-대조군)의 한 세트에 첨가하였다. 샘플의 OD를 그 다음에 650 nm에서 마이크로역가 플레이트 리더(캐나다 멘로 파크(Menlo Park) 몰래큘러 디바이스(Molecular Devices)의 소프트맥스)를 사용하고 0분 판독하여 검정하였다. 그 플레이트를 그 다음에 5분 동안 마이크로역가 플레이트 쉐이커에서 휘젓고 플레이트 리더에서 5분 판독을 달성하였다. 응집은 $t=0$ 일 때에 비하여 $t=5$ 일 때 650 nm에서 OD 감소로부터 검정하였고, 비응집된 대조군 샘플에서 변화량을 수정한 후 ADP 대조군 샘플 내 감소 %로 표현된다.

[³H]2-MeS-ADP와 혈소판의 결합 억제

먼저 본 발명에 따른 화합물이 상기 검정으로 ADP-의존성 혈소판 응집을 억제한다는 것을 결정하였고, 두 번째 검정은 그러한 억제가 혈소판 ADP 수용체와 상호작용에 의해 매개되는지를 결정하기 위해 사용된다. 두 번째 검정을 사용하여, $[^3\text{H}]2\text{-MeS-ADP}$ 와 전체 혈소판의 결합에 대하여 이러한 화합물의 억제 능력이 결정된다. $[^3\text{H}]2\text{-MeS-ADP}$ 결합 실험은 일상적으로 병원 혈액 은행에서 표준 과정에 의해 수집된 폐기된(outdated) 인간 혈소판으로 수행된다. 아피레이스-세척 폐기된 혈소판은 하기와 같이 제조된다(달리 언급된 바가 없다면 모든 단계는 상온에서 진행된다).

폐기된 혈소판 혼탁액을 1 부피의 CGS로 희석시키고 45 분 동안 1900 x g에서 원심분리에 의해 펠렛(pellet)화 하였다. 혈소판 펠렛을 1 U/ml 아피라제 (V 등급, 시그마, 세인트루이스, MO)을 함유하는 CGS에서 3-6 x 10⁹ 혈소판/ml로 재현탁시키고 15분 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 20분 동안 730 x g로 원심분리 후, 펠렛을 6.66x10⁸ 혈소판/ml 농도로 0.1% BSA (시그마, 세인트루이스, MO)을 함유하는 헤페스-티로드의 버퍼(Hepes-Tyrode's buffer)에서 재현탁시켰다. 결합 실험을 혈소판을 45분을 초과하여 정지시킨 후에 수행하였다.

대안적으로, 결합 실험을 상기 항목 I.(시험관 내 ADP-매개 혈소판 응집 억제)에서 설명된 것과 같이 준비된 신선한 인간 혈소판으로 수행하였으며, 다만 혈소판을 6.66x10⁸ 펠렛/ml 농도로 0.1% BSA (시그마, 세인트루이스, MO)을 함유하는 헤페스-티로드의 완충액(Hepes-Tyrode's buffer)에서 재현탁시키는 것은 예외이다. 매우 유사한 결과를 신선한 혈소판 및 폐기된 혈소판으로 수득하였다.

삼중수소화 잠재 길항제 리간드 [³H]2-MeS-ADP (Jantzen, H.M. et al. (1999) Thromb. Hemost. 81: 111-117)를 사용하는 혈소판 ADP 수용체 결합 검정이 96-웰 마이크로역가 형식에 조화시켰다. 0.1 % BSA를 가진 0.2 ml 헤페스-티로드의 완충액(Hepes-Tyrode's buffer) 및 0.6% DMSO의 검정 부피에서, 1 x 10⁸ 아피라제-세척된 혈소판을 96-웰 평평한 바닥 마이크로역가 플레이트에서 5분 동안 시험 화합물의 계열 희석으로 lnM [³H]2-MeS-ADP ([³H]2-메틸티오아데노신-5'-디포스페이트, 암모늄 염; 특이활성도 48-49 Ci/mmol, 애머샴 라이프 사이언스 인크(Amersham Life Science, Inc.), 알링تون 하이트, IL 또는 NEN 라이프 사이언스 프로덕트(NEN Life Science Products), 보스턴, MA로부터 통상 합성에 의해 수득됨)의 첨가 전에 사전인큐베이션시켰다. 총 결합을 시험 화합물의 부재시에 결정하였다. 비특이적 결합에 대한 샘플은 10⁻⁵ M의 표지되지 않은 2-MeS-ADP (RBI, Natick, MA)를 함유한다. 15분 동안 상온에서 인큐베이션 후에, 비결합 방사리간드를 빠른 여과 및 96-웰 세포 수집기(미니디스크(Minidisc) 96, 스카트론 인스트루먼트(Skatron Instruments), 스테링(Sterling), VA) 및 8x12 GF/C 유리섬유 필터 매트(glassfiber filtermats) (Printed Filtnennat A, for 1450 Microbeta, Wallac Inc. , Gaithersburg, MD)을 사용하는 차가운(4-8°C) 결합 세척 완충액(Binding Wash Buffer) (10 mM Hepes pH 7.4, 138 mM NaCl)로 2회 세척에 의해 분리하였다. 필러매트상에서 혈소판-결합 방사능을 신틸레이션 카운터(scintillation counter) (마이크로베타(Microbeta) 1450, 왈락 인크(Wallac Inc.), 가이테尔斯버그(Gaithersburg), MD)로 검정하였다. 특이적 결합을 총 결합으로부터 비특이적 결합의 감산으로 검정하였고, 시험 화합물의 존재 하에서 특이적 결합은 시험 화합물 희석의 부재 하에서 특이 결합의 %로 표현되었다.

실시예 124

이 실시예는 본 발명의 선택된 화합물의 활동성을 제공하며, 상기된 바와 같이 평가되었다. 아래 표에서, PRP 검정에서 활성도는 다음과 같이 제공된다.

+++ , IC₅₀ < 10 μM; ++ , 10μM < IC₅₀ < 30μM; + , IC₅₀ > 30μM

실시예 번호	활성도	실시예 번호	활성도
실시예 10	+++	실시예 65	++
실시예 13	++	실시예 67	++
실시예 14	+	실시예 68	++
실시예 19	+++	실시예 70	++
실시예 20	+++	실시예 73	++
실시예 21	++	실시예 74	+
실시예 22	+++	실시예 75	+++
실시예 23	+++	실시예 76	+++
실시예 26	+	실시예 77	+++
실시예 27	+++	실시예 79	+
실시예 28	+++	실시예 80	+
실시예 29	+++	실시예 81	+++
실시예 30	+++	실시예 82	++
실시예 31	++	실시예 83	+++
실시예 32	+++	실시예 84	++
실시예 33	++	실시예 85	+++

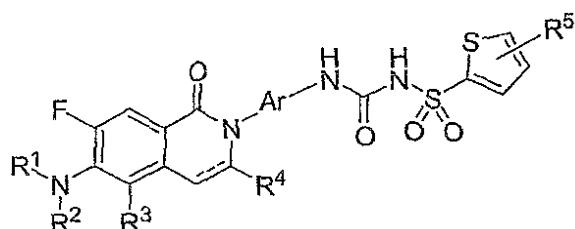
실시예 34	+++	실시예 86	+++
실시예 35	+++	실시예 87	+++
실시예 37	+++	실시예 88	+++
실시예 38	+++	실시예 89	+++
실시예 39	++	실시예 90	+++
실시예 40	+	실시예 91	+++
실시예 41	++	실시예 92	++
실시예 42	+++	실시예 93	+++
실시예 49	+++	실시예 94	+++
실시예 50	+++	실시예 95	+
실시예 51	+++	실시예 96	+++
실시예 52	+++	실시예 97	+++
실시예 53	+++	실시예 98	+++
실시예 54	+++	실시예 99	+++
실시예 55	+++	실시예 100	++
실시예 56	+++	실시예 101	+++
실시예 57	+	실시예 102	+
실시예 58	+++	실시예 103	+++
실시예 59	+++	실시예 109	+
실시예 60	+++	실시예 118	++
실시예 61	+++	실시예 120	+++
실시예 62	++		
실시예 63	+++		

앞선 검토, 구체예 및 실시예는 단지 특정 바람직한 구체예의 상세한 설명을 제공하는 것으로 이해되어야 한다. 다양한 변형 및 균등물은 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어남 없이 만들어질 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 상기에서 인용되고 검토된 모든 특허, 저널 내용 및 다른 서류는 본원에 참조문헌으로 인용되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식을 가지는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

점선은 선택적 이중결합을 나타내고;

R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬 및 벤질로 구성되는 군으로부터 선택된 원을 나타내며;

R²는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로 구성되는 군으로부터 선택된 원을 나타내고;

R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 시아노 및 $-C(O)R^{3a}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내며, 여기서 R^{3a} 는 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내고;

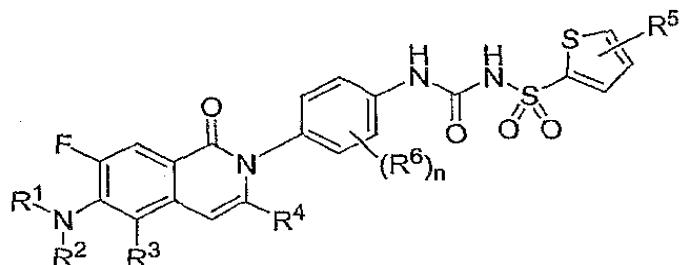
R^4 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내며;

R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노 및 $-C(O)R^{5a}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내고, 여기서 R^{5a} 는 C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로 구성된 군으로부터 선택된 원이며;

Ar 은 벤젠, 피리딘 및 피리미딘으로 구성된 군으로부터 선택된 방향족 고리이며, 이들 각각은 1 내지 2개의 R^6 치환체로 치환되거나 비치환되며, 여기서 각 R^6 는 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, $-C(O)R^{6a}$, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$, $-(CH_2)_mOR^{6b}$, $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 및 $-(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 내지 3의 정수이고, 각 R^{6a} 는 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 원이고, 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 원이고, 임의로 질소에 부착되어 있는 두 개의 R^{6b} 기는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

청구항 2.

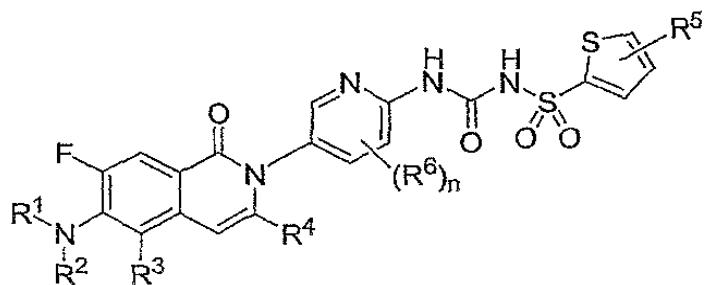
제 1 항에 있어서, 하기 화학식을 가지는 화합물:



상기 식에서, 아래첨자 n 은 0 내지 2의 정수이다.

청구항 3.

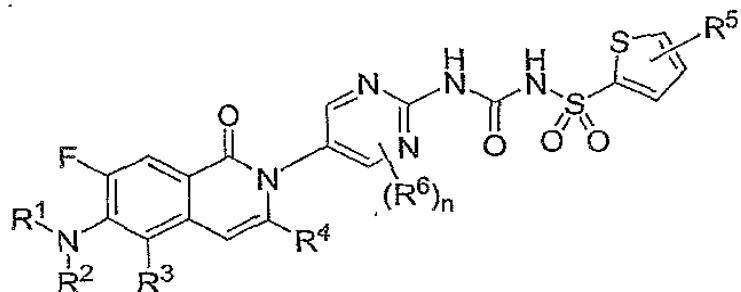
제 1 항에 있어서, 하기 화학식을 가지는 화합물:



여기서 아래첨자 n은 0 내지 2의 정수이다.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 하기 화학식을 가지는 화합물:



상기 식에서, 아래첨자 n은 0 내지 2의 정수이다.

청구항 5.

제 2 항에 있어서, n이 0 내지 2의 정수이고; R¹이 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이고; R²가 수소이고; R³이 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 시아노 또는 -C(O)R^{3a}이고; R⁴가 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R⁵가 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, -CN, -C≡CH 또는 -CONH₂이고; R⁶이 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m은 1 또는 2이고 각 R^{6b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, R¹이 C₁₋₄ 알킬이고; R⁴가 수소 또는 CH₃이고; R⁵는 할로겐 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R⁶가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, R^1 이 메틸이고; R^5 가 클로로이며, 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; R^6 가 존재하는 경우 CH_3 , $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 및 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, n 이 0임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 7 항에 있어서, n 이 1임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 7 항에 있어서, n 이 2임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 3 항에 있어서, n 이 0 또는 1이고; R^1 이 C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^2 가 수소이고; R^3 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노 또는 $-C(O)R^{3a}$ 이고; R^4 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^5 가 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, $-C\equiv CH$ 또는 $-CONH_2$ 이고; R^6 가 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬-알콕시, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, R^1 이 C_{1-4} 알킬이고; R^4 가 수소 또는 CH_3 이고; R^5 가 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬; 및 R^6 가 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, R^1 이 메틸이고; R^3 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^4 가 수소 또는 CH_3 이고; R^5 가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; R^6 이 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고; 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 4 항에 있어서, n이 0 또는 1이고; R¹이 C₁₋₄ 알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이고; R²가 수소이고; R³가 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 시아노 또는 -C(O)R^{3a}이고; R⁴가 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R⁵가 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, -CN, -C≡CH 또는 -CONH₂이고, R⁶가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂로 구성되는 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m은 1 또는 2이고 R^{6b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

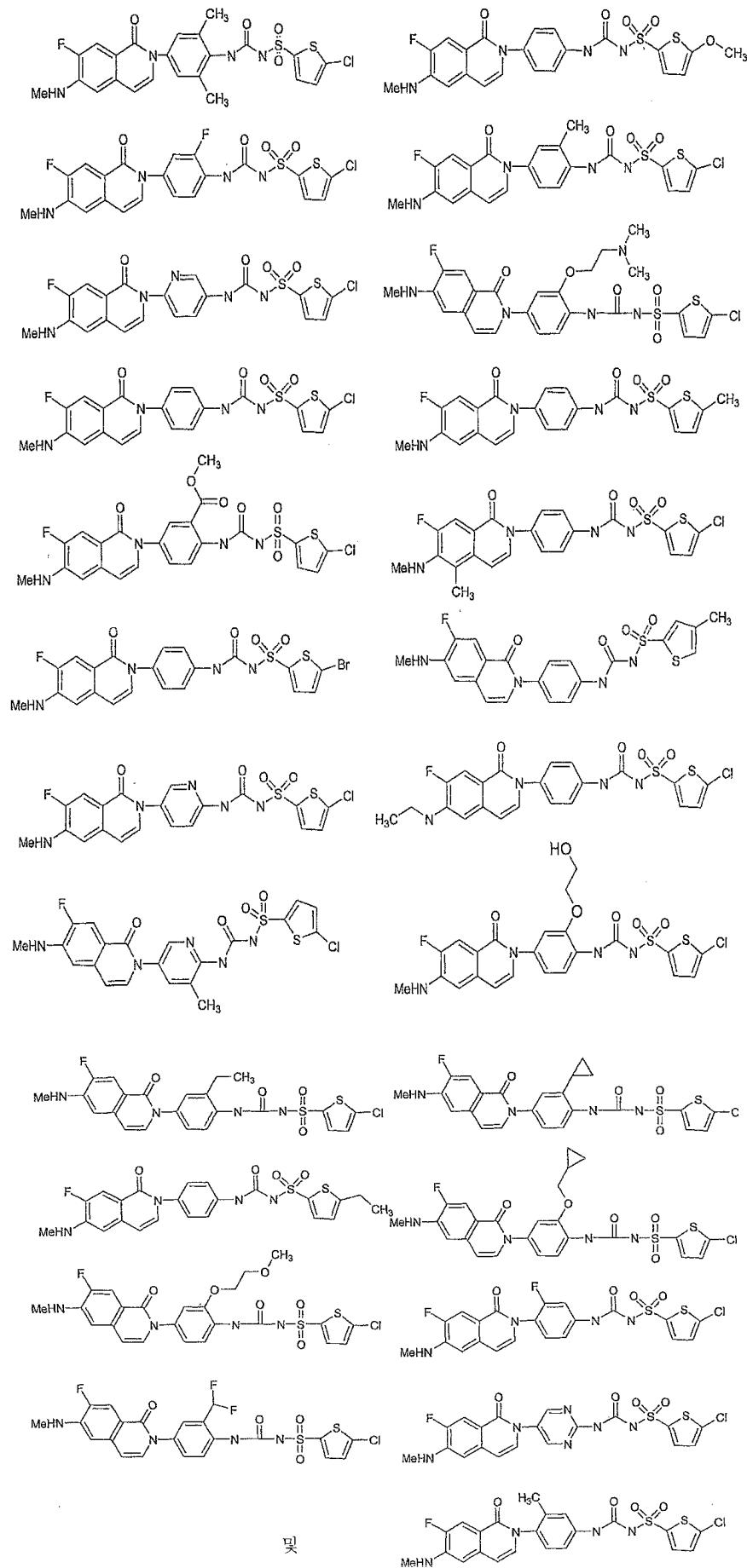
제 14 항에 있어서, R¹이 C₁₋₄ 알킬이고; R⁴가 수소 또는 CH₃이고; R⁵가 할로겐 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R⁶가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, R¹이 메틸이고; R³가 수소, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬이고; R⁴가 수소 또는 CH₃이고; R⁵가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고, R⁶가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, -O(CH₂)_mOR^{6b} 및 -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂이며, 여기서 아래첨자 m은 1 또는 2이고 각 R^{6b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

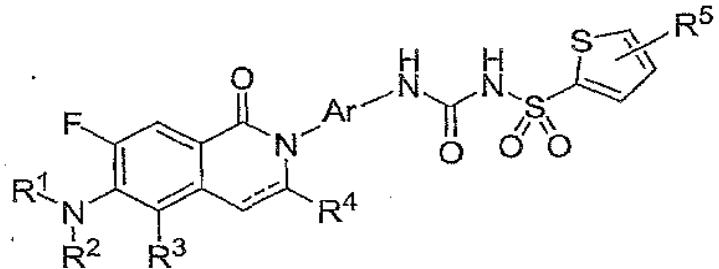
제 1 항에 있어서:



로 구성되는 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

약제학적으로 허용되는 부형제 및 하기 화학식을 가지는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물:



상기 식에서, 점선은 선택적 이중결합을 나타내고;

R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬 및 벤질로 구성되는 군으로부터 선택된 원을 나타내며;

R²는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로 구성되는 군으로부터 선택된 원을 나타내고;

R³는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 시아노 및 -C(O)R^{3a}로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내며, 여기서 R^{3a}는 수소, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내고;

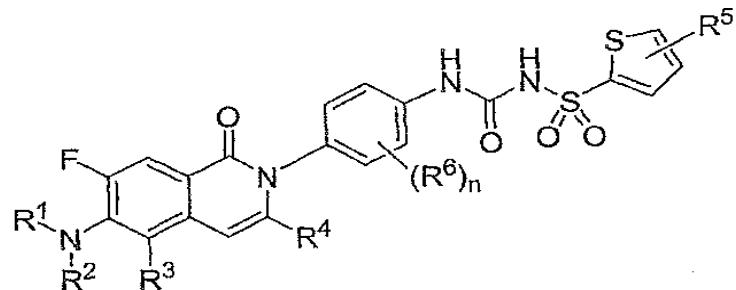
R⁴는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내며;

R⁵는 수소, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 시아노 및 -C(O)R^{5a}로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내며, 여기서 R^{5a}는 C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노로 구성된 군으로부터 선택된 원이고;

Ar은 벤젠, 피리딘 및 피리미딘으로 구성된 군으로부터 선택된 방향족 고리이고, 이들 각각은 1 내지 2개의 R⁶ 치환체로 치환되거나 비치환되며, 여기서 각 R⁶는 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, -C(O)R^{6a}, -O(CH₂)_mOR^{6b}, -(CH₂)_mOR^{6b}, -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂ 및 -(CH₂)_mN(R^{6b})₂로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m은 1 내지 3의 정수이고, 각 R^{6a}는 수소, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 원이고, 각 R^{6b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 원이고, 질소에 부착되어 있는 두 개의 R^{6b}기는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

청구항 19.

제 18 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 가짐을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



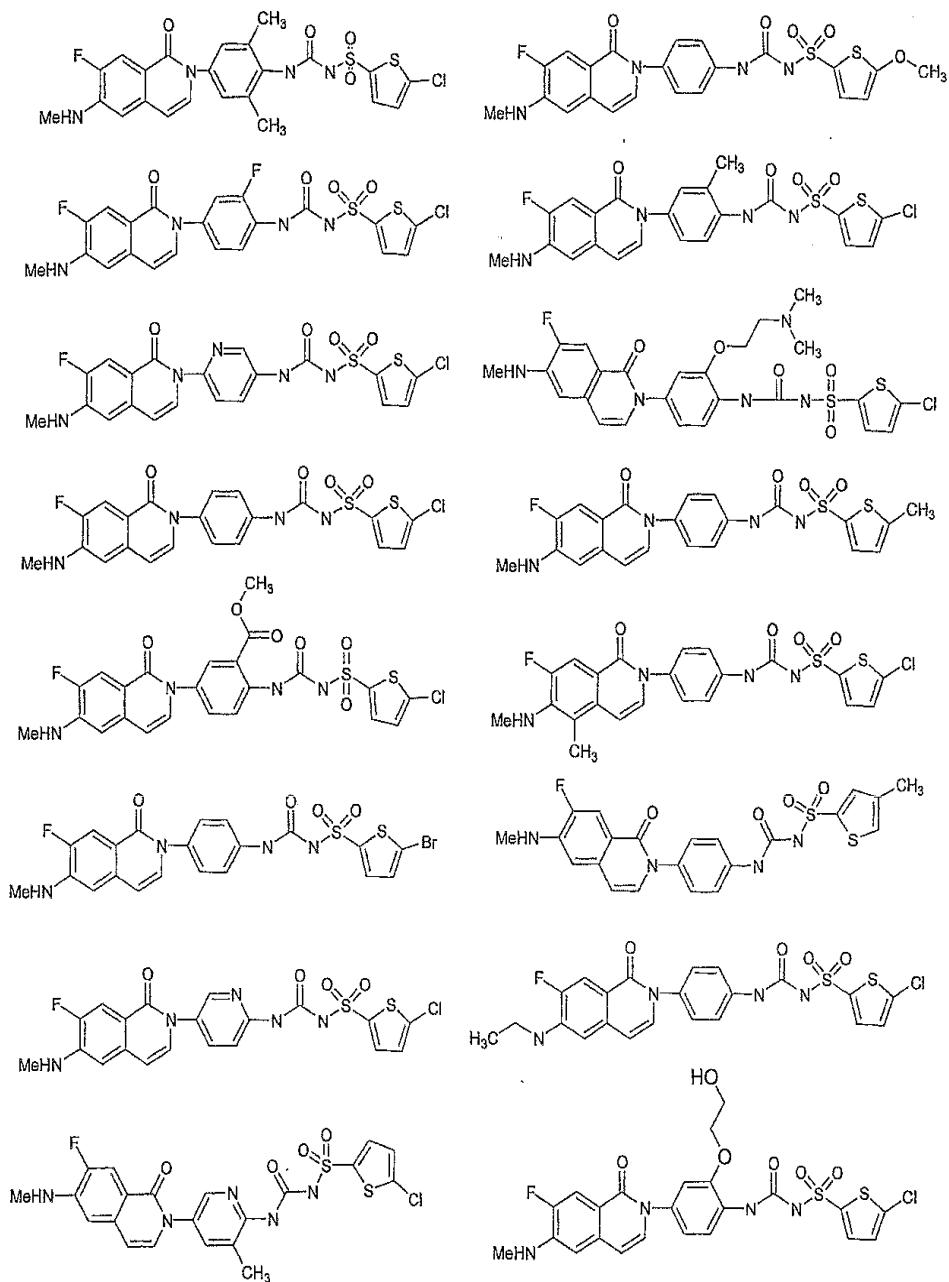
상기 식에서, n 이 0 또는 1이고; R^1 이 C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노 또는 $-C(O)R^{3a}$ 이고; R^4 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^5 가 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, $-C\equiv CH$ 또는 $-CONH_2$ 이고; R^6 이 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬-알콕시, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

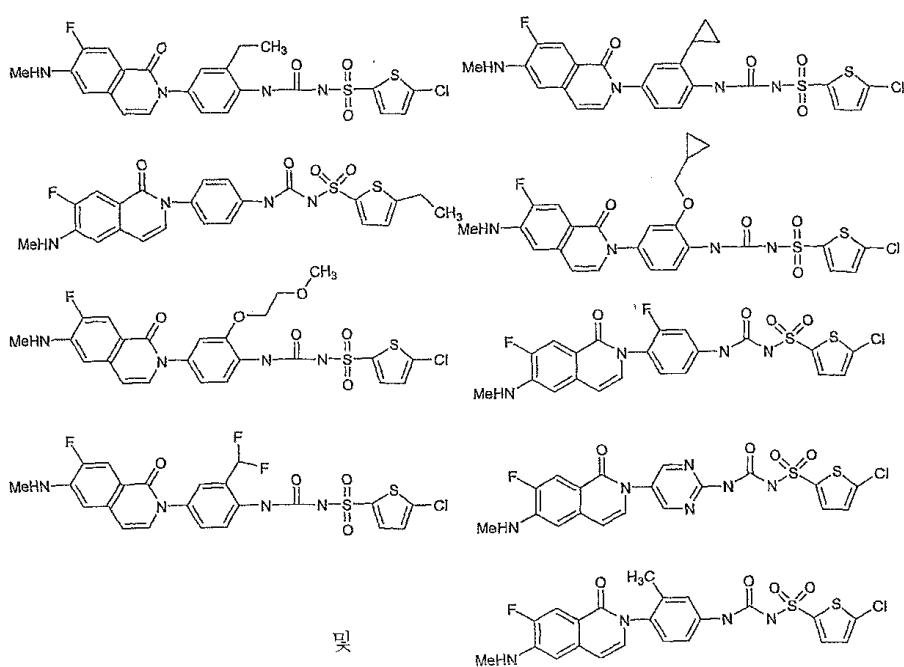
청구항 20.

제 19 항에 있어서, R^1 이 메틸이고; R^3 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^4 가 수소 또는 CH_3 이고; R^5 가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; R^6 이 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고; 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21.

제 18 항에 있어서, 상기 화합물이:

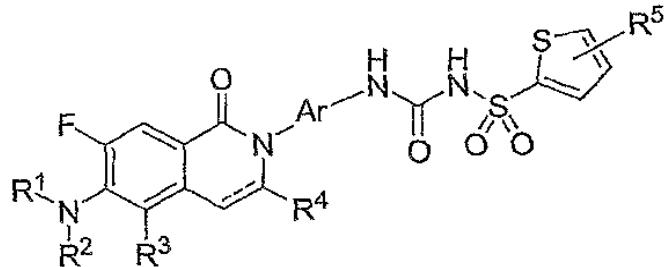




로 구성되는 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22.

하기 화학식을 가지는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 피검체에 투여하는 것을 포함하여 피검체에서 혈전증을 치료하는 방법:



상기 식에서, 점선은 선택적 이중결합을 나타내고;

R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬 및 벤질로 구성되는 군으로부터 선택된 원을 나타내며;

R²는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로 구성되는 군으로부터 선택된 원을 나타내고;

R³는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬-알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 시아노 및 -C(O)R^{3a}로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내며, 여기서 R^{3a}는 수소, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내고;

R⁴는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내고;

R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노 및 $-C(O)R^{5a}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 원을 나타내며, 여기서 R^{5a} 는 C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로 구성된 군으로부터 선택된 원이고;

Ar은 벤젠, 피리딘 및 피리미딘으로 구성된 군으로부터 선택된 방향족 고리이며, 이들 각각은 1 내지 2개의 R^6 치환체로 치환되거나 비치환되며, 여기서 각 R^6 는 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, $-C(O)R^{6a}$, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$, $-(CH_2)_mOR^{6b}$, $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 및 $-(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m은 1 내지 3의 정수이고, 각 R^{6a} 는 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 원이고, 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 원이고, 질소에 부착되어 있는 두 개의 R^{6b} 기는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

청구항 23.

제 22 항에 있어서, 상기 화합물이 항혈소판 화합물, 항응고제, 섬유소용해제, 항염증성 화합물, 콜레스테롤-저감제, 혈압-저감제 및 세로토닌 차단제로 구성하는 군으로부터 선택된 제 2 치료제와 함께 투여됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, 상기 제 2 치료제가 GPIIB- IIIa 길항제, 아스피린, 포스포디에스테라아제 III 억제제 및 트롬복산 A2 수용체 길항제로 구성된 군으로부터 선택된 항혈소판 화합물임을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.

제 23 항에 있어서, 상기 제 2 치료제가 트롬빈 억제제, 쿠마딘, 혼파린 및 로베녹스[®](Lovenox[®])로 구성된 군으로부터 선택된 항응고제임을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

제 23 항에 있어서, 상기 제 2 치료제가 비스테로이드성 항염증제, 사이클로옥시게나아제-2 억제제 및 류머티즘성 관절염 작용제로 구성된 군으로부터 선택된 항염증성 화합물임을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.

제 23 항에 있어서, 상기 화합물이 경구 투여됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.

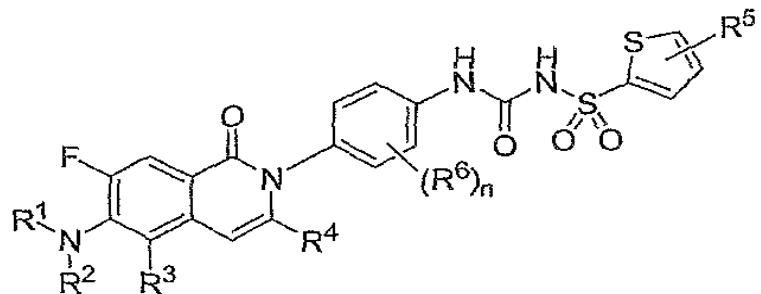
약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제 1 항의 화합물의 치료적 유효량을 1차 허혈성 사고를 앓는 환자에 투여하는 것을 포함하여 2차 허혈성 사고의 발생을 예방하는 방법.

청구항 29.

제 28 항에 있어서, 상기 1차 및/또는 2차 허혈성 사고가 심근경색증, 안정형 또는 불안정형 협심증, 경피적 관상동맥 성형술 후의 급성 교합, 재협착증, 혈전성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 가역적 허혈성 신경결손 및 간헐성 과행증으로 구성되는 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 30.

제 22 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 가짐을 특징으로 하는 방법:



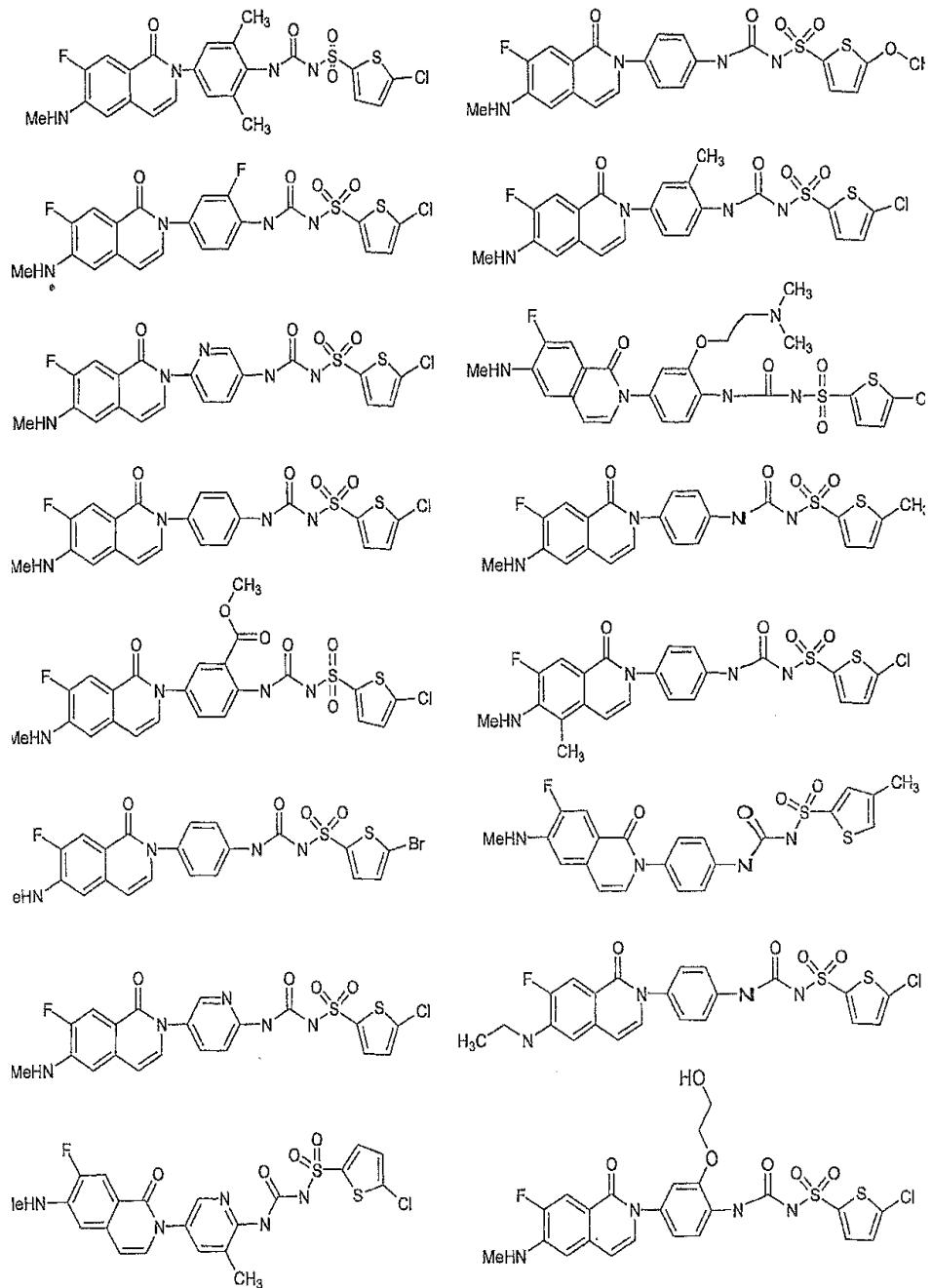
상기 식에서, n 이 0 또는 1이고; R^1 이 C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노 또는 $-C(O)R^{3a}$ 이고; R^4 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^5 가 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, $-C\equiv CH$ 또는 $-CONH_2$ 이고; R^6 이 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬-알콕시, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

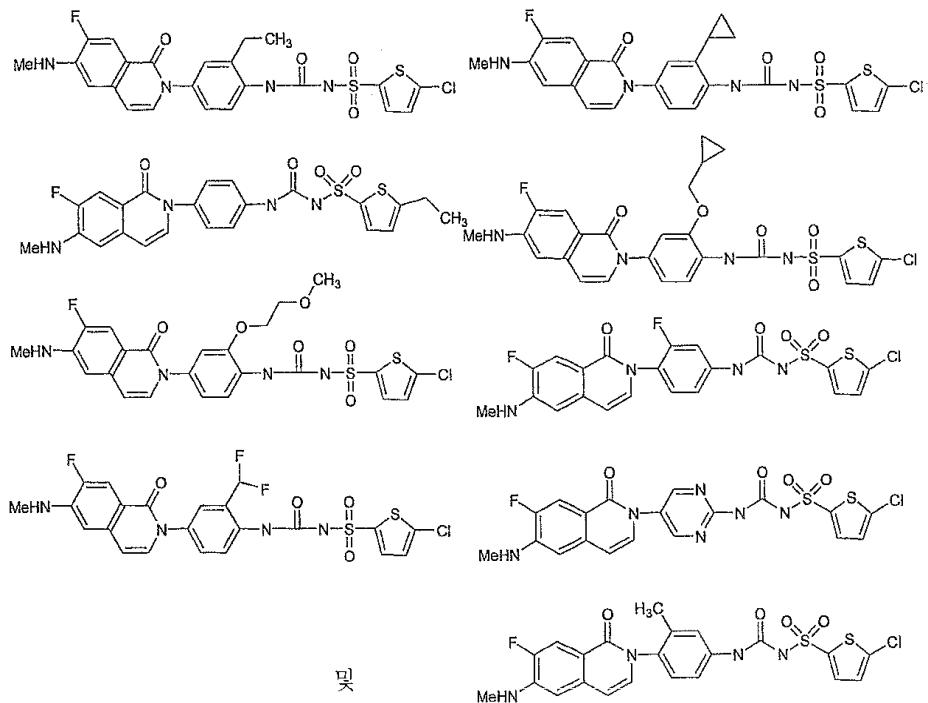
청구항 31.

제 30 항에 있어서, R^1 이 메틸이고; R^3 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^4 가 수소 또는 CH_3 이고; R^5 가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; R^6 이 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고; 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 32.

제 22 항에 있어서, 상기 화합물이:

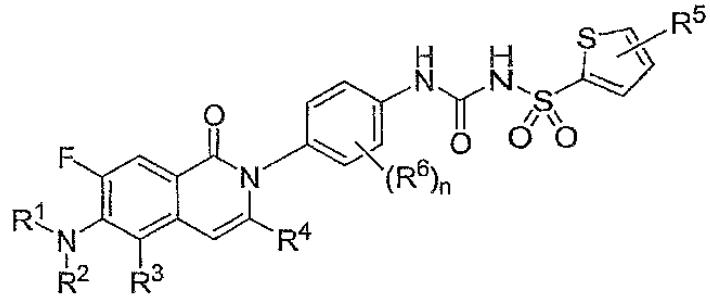




로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 33.

제 28 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 가짐 특징으로 하는 방법:



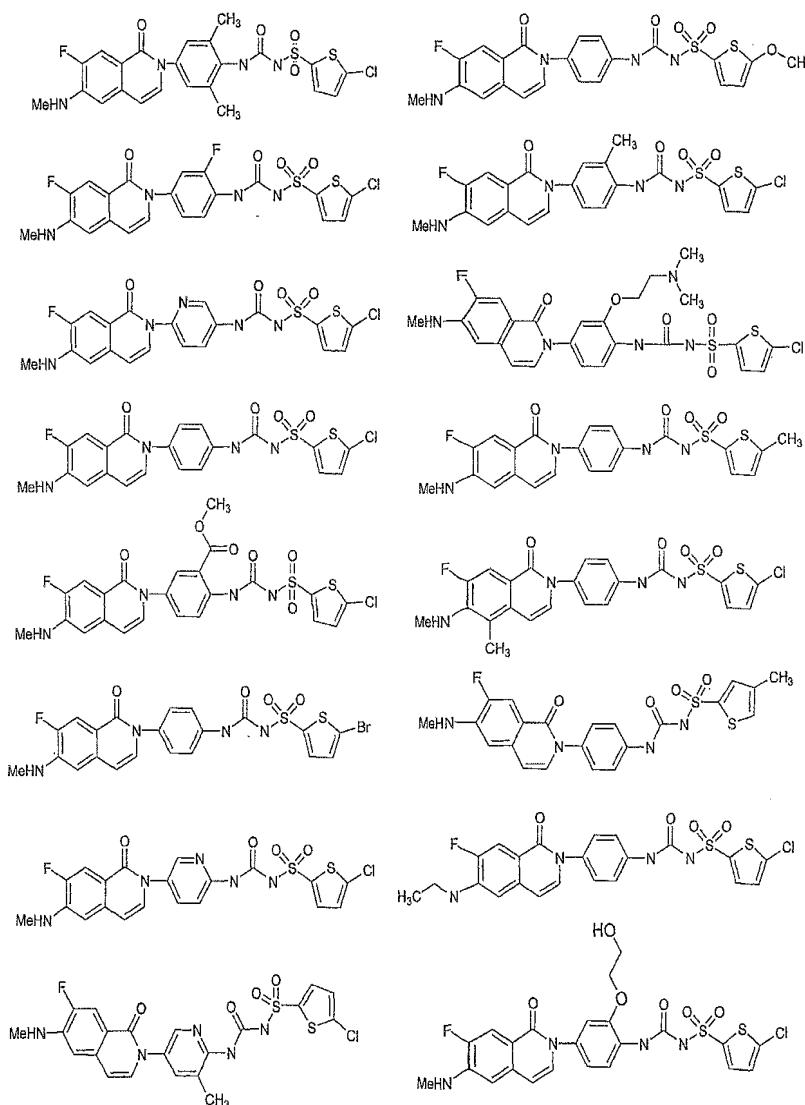
상기 식에서, n 이 0 또는 1이고; R^1 이 C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬-알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노 또는 $-C(O)R^{3a}$ 이고; R^4 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^5 가 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, $-C\equiv CH$ 또는 $-CONH_2$ 이고; R^6 이 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬-알콕시, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고 각 R^{6b} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

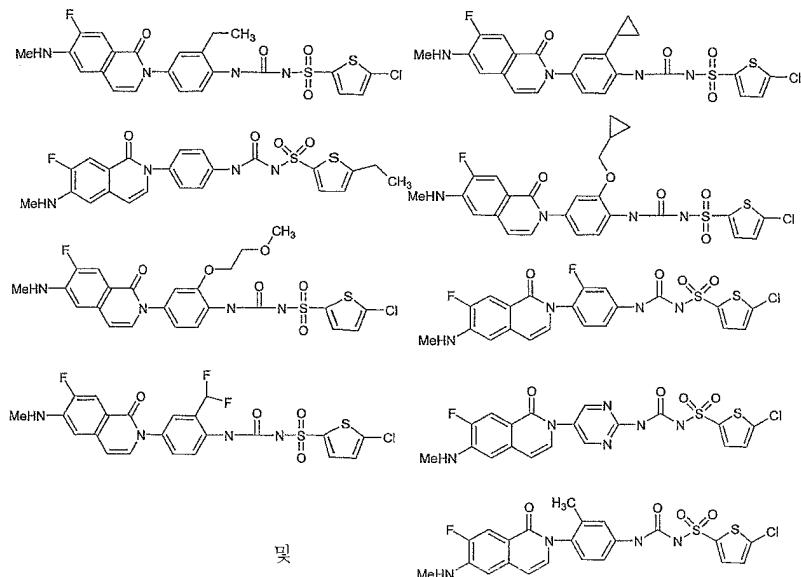
청구항 34.

제 33 항에 있어서, R^1 이 메틸이고; R^3 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 사이클로알킬-알킬이고; R^4 가 수소 또는 CH_3 이고; R^5 가 클로로이고 티에닐 고리의 5번 위치에 부착되어 있고; R^6 이 존재하는 경우 C_{1-4} 알킬, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 및 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 아래첨자 m 은 1 또는 2이고; 각 R^{6b} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알카노일로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 35.

제 28 항에 있어서, 상기 화합물은





로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.