

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/496  
A61K 31/4706  
A61K 31/4709  
A61P 9/10

(11) 공개번호 10-2005-0102133  
(43) 공개일자 2005년10월25일

(21) 출원번호 10-2005-7015377  
(22) 출원일자 2005년08월19일  
    번역문 제출일자 2005년08월19일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/004904  
    국제출원일자 2004년02월19일

(87) 국제공개번호 WO 2004/075898  
    국제공개일자 2004년09월10일

(30) 우선권주장 60/449,316 2003년02월21일 미국(US)

(71) 출원인 와이어쓰  
미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874)

(72) 발명자 보첼리 다이안 해리스  
미국 뉴욕주 10956 뉴 시티 엘리스 드라이브 3에이  
잘레스카 마가렛 마리아  
미국 펜실베이니아주 19072 나르버쓰 브린 마우어 애비뉴 843  
보첼리 프랑크 찰스  
미국 뉴욕주 10956 뉴 시티 엘리스 드라이브 3에이  
아론트 킴 티모시  
미국 뉴저지주 07082 토와코 데이 코트 3

(74) 대리인 김영관  
홍동오

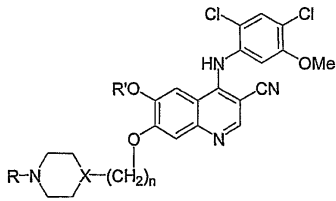
심사청구 : 없음

(54) 허혈 손상 치료용4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-알콕시-3-퀴놀린카보니트릴

요약

본 발명은 질환, 손상 또는 기타 외상에 의해 유발되는 혈관 침투를 억제하는데 유용한 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기식에서,

X는 N 또는 CH이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

R' 및 R은 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬이고,

단, n이 1인 경우 X는 N이 아니다.

## 색인어

혈관 침투, 손상, 외상, 졸중, 심정지, 뇌혈관 허혈

## 명세서

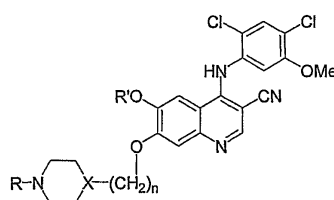
### 배경기술

졸중은 해마다 약 750,000건의 졸중이 일어나는 미국에서 사망 및 신체 장애의 주요 원인이다. 허혈 졸중은 당해 건수중 약 80%를 차지하고 원발성 뇌내 출혈 졸중은 약 15 내지 20%이다. 현재까지, 급성 허혈 뇌 경색증에 대해 효과적인 유일한 승인된 치료법은 재조합 조직 플라스미노겐 활성화인자인 t-PA의 정맥내 투여에 의한 혈전용해 치료법이다. 당해 치료법의 유용성은 극히 제한되어 있다. 이는 증상 발병 후 3시간 이내에 투여되어야 하지만 대다수의 환자들은 상당한 지체 후 치료를 받고/받거나 치료를 받을려고 한다. 추가로, t-PA를 사용한 치료는 뇌내 출혈을 일으키고 잠재적으로 파괴적인 합병증을 유발할 위험성의 증가를 수반한다. 치료전에 출혈 증세가 없어야만 하고 혈압은 t-PA로 치료하는 동안 및 치료 후에 주의깊게 조정되고 모니터링되어야만 한다. 현재, 허혈 졸중, 출혈 졸중 또는 뇌 외상의 치료를 위한 어떠한 신경보호 치료법도 유용하지 못하다. 졸중 및 혈관 투과성과 연관된 기타 증상에 대한 신규 치료법이 상당히 요구되고 있다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다.

### 화학식 I



상기식에서,

X는 N 또는 CH이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

R' 및 R은 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬이고,

단, n이 1인 경우 X는 N이 아니다.

탄소수 1 내지 3의 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필 및 i-프로필을 포함한다.

본 발명의 몇몇 바람직한 양태에서, R'는 메틸이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, R은 메틸 또는 에틸이다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, n은 2 또는 3이다.

X는 본 발명의 몇몇 바람직한 양태에서 바람직하게 N이다.

여전히 또 다른 바람직한 양태에서, X는 CH이다.

약제학적으로 허용되는 염은 유기산 및 무기산으로부터 유도된 염이다: 아세트산, 락트산, 카복실산, 시트르산, 신남산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 옥살산, 프로피온산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 글리콜산, 피루브산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 살리실산, 벤조산 및 유사하게 공지된 허용되는 산이다.

본 발명의 특정 화합물은 다음과 같다:

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[3-(4-에틸-1-피페라지닐)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[2-(4-에틸-1-피페라지닐)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[(1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]-6-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

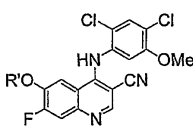
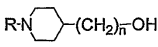
4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

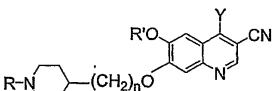
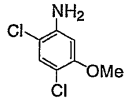
4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;

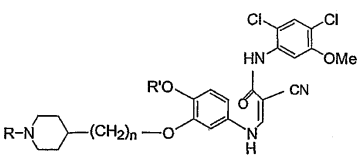
4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-프로필-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

또한, 본 발명은,

(a) 임의로 염기, 예를 들어, 수소화나트륨 또는 나트륨의 존재하에 화학식  (여기서, R'는 본원에서 정의된 바와 같다)의 퀴놀린을 화학식  (여기서, R 및 n은 상기 정의된 바와 같다)의 알콜과 반응시키는 단계 또는

(b) 임의로, 적합한 염기, 예를 들어, 수소화나트륨 또는 피리딘 하이드로클로라이드중에서 화학식  (여기서, R, R' 및 n은 상기 정의된 바와 같고 Y는 염소 또는 브롬이다)의 퀴놀린을 화학식 의 아닐린과 반응시키는 단계 또는

(c) 바람직하게, 미국 특허 06/496,191호에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 80 내지 110℃의 적합한 온도에서 촉매로서 알콜 또는 아민 염기와 함께 아세트니트릴, 부티로니트릴, 톨루엔 또는 크실렌중의 옥시염화인을 사용하는 탈수 조건하에

서 화학식 의 화합물을 목적하는 퀴놀린으로 폐환시키는 단계를 포함하는, X가 CH이고 모든 기타 그룹이 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

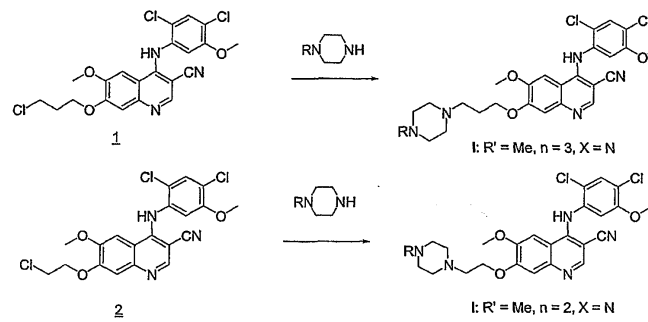
본 발명의 화합물은 하기에 기재된 바와 같이 제조된다. 본 발명의 화합물은 (a) 시판되는 출발물질, (b) 문헌에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제조될 수 있는 공지된 출발물질 또는 (c) 본원의 반응식 및 실험 과정에 기재된 신규 중간체로부터 제조된다.

반응은, 전환시키는데 사용되고 이에 적합한 시약 및 물질에 적당한 용매중에서 수행된다. 유기 합성 분야의 당업자는 분자상에 존재하는 다양한 작용기가 제안된 화학적 전환과 밀접하게 연관되어 있음을 이해한다. 특정되지 않는 경우라도, 합성 단계의 순서, 보호 그룹의 선택 및 탈보호 조건은 당업자에게 자명할 것이다. 추가로, 몇몇 경우에, 출발 물질상의 치환체는 특정 반응 조건과 맞지 않을 수 있다. 소정의 치환체에 맞게 제한하는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 반응은 경우에 따라, 불활성 대기하에 수행된다.

화학식 I의 화합물은 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조한다. R'가 Me이고 X가 N이고 n이 3인 화학식 I의 화합물은 순수한 형태 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르와 같은 용매중의 요오드화 나트륨의 존재하에 7-(3-클로로프로폭시)-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴(1)을 N-알킬피페라진(예를 들어, N-메틸피페라진, N-에틸피페라진 또는 N-프로필피페라진으로 처리함에 의해 용이하게 수득된다. 이들 화합물의 제조는 문헌[참조: Boschelli, D.H., et al., J. Med. Chem., 44, 3965(2001)]에 보고되어 있다.

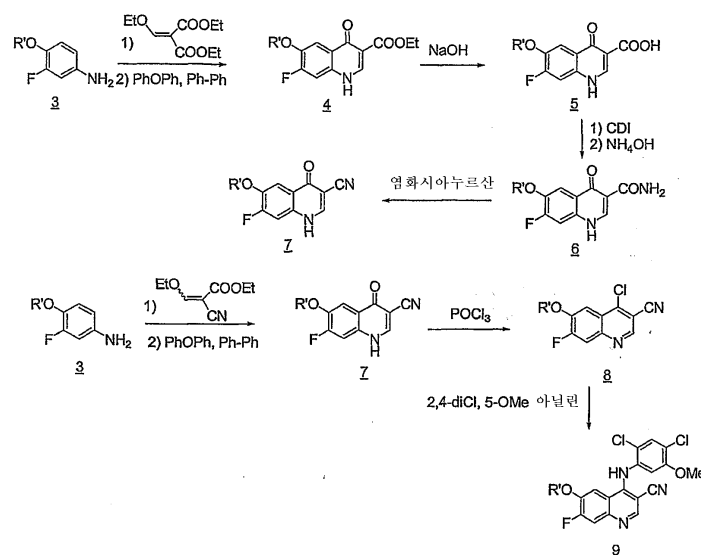
유사하게, R'가 Me이고 X가 N이고 n이 2인 화학식 I의 화합물은 순수한 형태 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르와 같은 용매중의 요오드화 나트륨의 존재하에 7-(2-클로로에톡시)-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(2)을 N-메틸 또는 N-에틸피페라진으로 처리함에 의해 용이하게 수득된다. 이들 화합물의 제조는 문헌[참조: Ye, F. et. al., 221th National Meeting of the American Chemical Society, San Diego, California(April, 2001)]에 보고되어 있다.

반응식 1



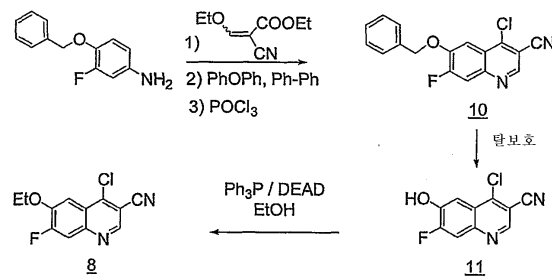
또한 화학식 I의 화합물은 7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴 중간체를 통해 제조될 수 있다. 주요 중간체의 제조는 반응식 2에 나타난다. 화학식 3의 아닐린은 60 내지 120℃의 온도 범위에서 순수한 형태 또는 톨루엔과 같은 조용매의 존재하에 디에틸(에톡시메틸렌)-말로네이트와 반응시킬 수 있다. 이어서, 바람직하게, 승온, 예를 들어, 260℃에서 3:1의 디페닐 에테르와 비페닐의 혼합물과 같은 용매 시스템중에서 열 폐환시켜 화학식 4의 화합물을 수득한다. 승온에서 에탄올과 같은 알콜 용매중에서 바람직하게 수산화나트륨과 같은 염기성 조건하에서 에스테르 그룹을 가수분해시켜 화학식 5의 화합물을 수득한다. 1,1-카보닐디이미다졸과 같은 활성화제로 처리함에 이어서 암모니아 가스 또는 바람직하게 수산화암모늄 수용액을 첨가하여 산성 그룹을 1급 아미드로 전환시킬 수 있다. N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매중에서 염화시아누르산과 같은 시약으로 화학식 6의 1급 아미드 그룹을 탈수시켜 화학식 7의 화합물을 수득한다. 또한, 화학식 3의 아닐린은 60 내지 120℃의 온도 범위에서 순수한 형태 또는 톨루엔과 같은 조용매의 존재하에서 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세트 에이트로 처리할 수 있다. 이어서, 바람직하게, 260℃와 같은 승온에서 3:1의 디페닐 에테르 및 비페닐의 혼합물과 같은 용매 시스템중에서 열 폐환시켜 화학식 7의 화합물을 수득한다. 화학식 7의 화합물을 옥시염화인과 같은 염소화제와 반응시켜 화학식 8의 화합물을 수득한다. 피리딘 하이드로클로라이드의 존재하에 2,4-디클로로-5-메톡시아닐린으로 화학식 8의 화합물을 처리하여 주요 7-플루오로 중간체(9)를 수득한다.

반응식 2



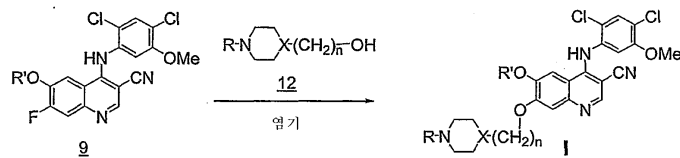
R'가 Et인 화학식 8의 화합물에 대한 또 다른 경로는 반응식 3에 나타난다. 반응식 2의 조건을 사용하여, 4-벤질옥시-3-플루오로아닐린을 화학식 10의 화합물로 전환시킨다. 티오아니졸 및 트리플루오로아세트산으로 벤질 그룹을 제거하여 화학식 11의 6-하이드록시 유도체를 수득한다. 트리페닐 포스핀, 디에틸아조디카복실레이트 및 에탄올을 사용하여 화학식 11의 화합물을 처리하여 R'가 에틸인 화학식 8의 화합물을 수득한다.

반응식 3



반응식 4에 나타낸 바와 같이, 나트륨 또는 수산화나트륨과 같은 염기의 존재하에 화학식 9의 화합물을 화학식 12의 알콜과 반응시켜 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득한다. 당해 반응은 120℃ 내지 140℃의 적절한 온도에서 디메틸포름아미드 또는 디메틸 설펍사이드와 같은 조용매의 존재하여 수행될 수 있다.

반응식 4



본 발명의 화합물은 여러 표준 약리학적 시험으로 평가되었고 이는 본 발명의 화합물이 Src 키나제를 억제하여 혈관 침투를 차단시키는데 유용함을 보여주었다.

Src 키나제 분석

Src[제조원(Upstate Biotechnologies, Lake Placid, NY)으로부터 구입한 부분적으로 정제된 효소 제제] 타이로신 키나제 활성화에 대한 억제제는 ELISA 포맷으로 분석한다. 제조사(Boehringer Mannheim)의 타이로신 카나제 분석 키트(제조원: Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)와 Tyr15를 함유하는 cdc2 기질 펩타이드를 본 분석에 사용한다. 서양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합된 항-포스포타이로신은 색 반응을 통해 인산화된 펩타이드를 검출하는데 사용된다.

반응 조건: 분석시에 새롭게 제조된 각각의 화합물의 5ml의 적정액을 반응 웰에 10mM HEPES pH 7.5, 10% DMSO중의 용액으로서 첨가한다. Src, 완충액 및 펩타이드/소 혈청 알부민 혼합물을 함유하는 반응 혼합물 35 $\mu$ l을 화합물 웰에 첨가하고 10분동안 30℃에서 항온처리한다(반응 완충액: 50mM TrisHCl pH 7.5, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1mM EGTA, 0.5mM Na<sub>3</sub>/VO<sub>4</sub>). 10 $\mu$ l의 ATP(500 $\mu$ M)를 첨가하여 반응을 개시하고 30℃에서 1시간동안 항온처리하고 20 $\mu$ l의 0.5M EDTA를 첨가하여 반응을 종료한다. 이어서, 인산화된 펩타이드와의 반응 혼합물을 스트렙트아비딘 피복된 미세역가 플레이트로 이동시키고 20분동안 결합하도록 방치한다. 미결합된 펩타이드 및 반응 혼합물을 버리고 플레이트를 PBS로 6회 세척한다. 키트내에 제공된 HRP-접합된 포스포타이로신 항체를 1시간동안 플레이트와 항온처리함에 이어서 제거한다. 당해 플레이트를 다시 PBS로 6회 세척한다. 기질을 첨가하고 405nm에서의 흡광도를 측정한다.

또한, 델피아(Delfia) 포맷(퍼킨-엘머(Perkin-Elmer))이 사용되고 HRP-접합된 포스포타이로신 항체 대신에 유로피움-접합된 포스포타이로신 항체를 사용하며 키나제 반응 및 항체 결합 후 6회 세척이 사용됨을 제외하고는 근본적으로 상기된 바와 같이 분석을 수행한다. 유로피움 형광을 사용하여 반응 정도를 모니터한다.

활성은 하기 식에 의해 계산되는 바와 같이 % 억제로서 측정한다: (1-흡광도/흡광도(최대)) x 100 = % 억제. 다중 농도의 시험 제제가 사용되는 경우, IC<sub>50</sub>(50% 억제를 부여하는 농도)을 측정할 수 있다. 표 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 시험관내 src 키나제를 억제한다.

고정(Anchorage) 비의존성 Src-형질전환된 섬유아세포 증식 분석

랫트 2 섬유아세포는 사람 c-Src의 촉매 도메인이 v-Src 유전자내 v-Src 촉매 도메인을 대신하여 삽입된 CMV 프로모터 조절 v-Src/Hu c-Src 융합 유전자를 함유하는 플라스미드로 안정하게 형질전환시킨다:

**클로닝 및 플라스미드 작제.** pSrcHis(문헌참조:Wendler and Boschelli, Oncogene 4: 231-236; 1989) 기원의 프라그 (Prague) C v-Src 유전자는 NcoI 및 BamHI로 절단하고 T4 DNA 폴리머라제로 처리하고 T4 DNA 폴리머라제로 처리함에 의해 증폭된 pTRE(Clontech)의 RI 부위로 클로닝하였다. PrC v-Src::hu c-Src 융합체는 v-Src의 카복실 말단 약 250개의 아미노산을 암호화하는 Bgl2-XbaI 단편을 v-Src::huc-Src 융합 단편을 함유하는 Bgl2-XbaI 단편으로 대체함에 의해 작제하였다(하기 참조). 사람 c-Src의 부분적 클론을, 올리고뉴클레오타이드 쌍

5'-CGCCTGGCCAACGTCTGCCCCACGTCCAAGCCGCAGACTCAGGGCCTG-3'(서열번호 1) 및

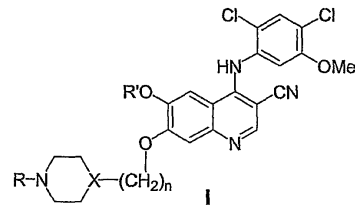
5'-CCAACACACAAGCAGGGAGCAGCTGGGCCTGCAGGTACTCGAAGGTGGGC-3'(서열번호 2)을 사용하여 유방 cDNA 라이브러리(InVitrogen)로부터 증폭시키고 pCRScript(Stratagene)에 클로닝하였다. 당해 클론에서 사람 c-Src의 촉매 도메인을 당해 올리고뉴클레오타이드(v-Src 및 사람 c-Src ORF에서 v-src 뉴클레오타이드 734 내지 사람 c-Src 뉴클레오타이드 742 및 사람 c-Src 뉴클레오타이드 1551 내지 v-src 뉴클레오타이드 1543과 융합한다)을 사용하여 증폭시켰다. 2개의 v-Src 서열을 PCR로 증폭시켰다(198개의 염기 쌍 v-src 5' 단편: 5'GTGCCTATTGCCTCTCCGTTTCTGAC-3'(서열번호 3)(프라이머 1) 대 5'-ACGTGGGGCAGACGTTGGCCAGGCG-3'(서열번호 4)(252개의 염기쌍 3' v-src 단편, 5'-CAGCTGCTCCCTGCTTGTGTGTGTGTTGG-3'(서열번호 5)(v-src ORF에서 잔기 1543 내지 1567) 대 XbaI 및 EcoRI 제한부위가 부가된 v-src ATG 기원의 5'-ATGAATTCTCTAGAGGAAGACGCCATCATATTCCAAGCAG-3'(서열번호 6) 잔기 1769 내지 1794(프라이머 4)). 프라이머 1 및 프라이머 4를 사용하여 3개의 단편 PCR 증폭물 및 v-Src::사람 c-Src 융합 단편 및 프라그 C v-Src 유전자 및 라우스 사르코마(Rous sarcoma) 바이러스로부터 증폭된 5' 및 3' 단편의 융합체를 합성하였다. 당해 반응으로 프레임에 맞게 v-Src::사람 c-Src 유전자 융합체(아미노 말단 측면상의 v-Src의 아미노산 잔기 V244 내지 사람 c-Src의 아미노산 잔기 C248 및 사람 c-Src의 아미노산 잔기 A517 내지 v-Src의 아미노산 잔기 Q515)를 작제한다. 당해 유전자 융합 단편은 v-Src 카복실-말단 꼬리 사이에 삽입된 사람 c-Src 촉매 도메인에 융합된 v-Src SH2 도메인 및 SH2-촉매 도메인 링커의 카복실 말단 3분의 1을 암호화한다. 융합 단편의 5' 말단 근처에 천연적으로 존재하는 Bgl2 부위 및 단편의 3'말단에 유전자 조작된 XbaI 부위를 사용하여 단편을 절단하여 상기된 바와 같이 전장의 v-Src::사람 c-Src 융합 유전자를 작제하였다. 작제물의 통합 구조는 DNA 서열분석으로 확인하였다. 유사한 방법을 사용하여 본 연구에 사용하기 위한 pIRES(Clontech)와 같은 기타 발현 플라스미드로 당해 유전자를 클로닝하였다.

이들 형질전환된 랫트 2 섬유아세포를 사용하여 src 의존성 현탁 성장을 측정하였다.

첫째날에 초저(Ultra-low) 클러스터 플레이트(Corning Costar, Acton, MA)에 웰당 10,000의 세포를 분주한다. 또한, 초저 클러스터 플레이트(Costar 3474)를 시그마코테(Sigmacote)(Sigma, St. Louis, MO)로 처리하고 70% 에탄올로 세정하고 후드에서 건조시킨 후 5000개의 세포를 분주한다. 2일째에 10μM에서 0.009μM까지의 연속 2배 희석으로 화합물을 첨가하고 5일째에 MTS 시약(Promega, Madison, WI)을 첨가하고(세포에 대한 100μl의 MTS/배지 혼합물 + 100μl의 배지) 490nm에서 흡광도를 측정한다. 당해 결과는 다음과 같이 분석하여 다음과 같은 증식(μM 단위)에 대한 IC<sub>50</sub>을 수득한다: % 억제 = (Abs490 nm 샘플 - 블랭크)/(Abs490nm 화합물 부재의 대조군 - 블랭크) X 100%. 표 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 src 의존성 세포 증식을 억제한다.

#### 표 1.

Src 효소 및 세포 활성의 억제



실시예	X	R	n	R'	Src 효소 IC <sub>50</sub> nM	Src 세포 IC <sub>50</sub> nM
1	N	Me	3	Me	1.2	100
2	N	Et	3	Me	0.77	130
3	N	Me	2	Me	4.0	380
4	N	Et	2	Me	3.6	600
5	CH	Me	1	Me	2.0	320
6	CH	Me	2	Me	1.9	210
7	CH	Me	3	Me	1.4	100
8	CH	Et	1	Me	2.1	170
9	N	Me	3	Et	NT	86
10	CH	Me	1	Et	2.1	176
11	N	Et	3	Et	0.85	160
12	CH	Me	3	Et	1.4	96
13	N	Me	2	Et	1.5	146
14	CH	Me	2	Et	1.9	267
15	N	n-Pr	3	Me	1.1	160

실시예 1의 IP 투여는 국소 허혈의 일시적 모델에서 신정보호를 제공한다.

실시예 1은 일시적 국소 허혈의 래트 모델에서 시험하였다. 위스타르 래트를 문헌[참조: Longa et al., Stroke 1989, 20:84]에 기재된 바와 같이 내강 봉합 방법을 사용하여 중간 뇌 동맥(MCA)을 90분까지 폐색시킴에 이어서 48시간동안 재관류시킨다. 초기 허혈 발병한지 85분 후 동물에게 실시예 1의 화합물(1.5, 5, 15 또는 45mg/kg ip)을 투여하였다. 재관류 후, 48시간 동안 신경학적 기능 결손 및 체중 감소/증가에 대해 동물을 평가하였다. MCA 폐색 48시간째에 희생시킨 후 경색 크기를 측정하였다. 5 및 45mg/kg의 투여량에서 실시예 1은 졸중 유도된 신경학적 결함으로부터의 회복을 상당히 개선시켰다. 경색 뇌 조직 크기의 감소는 실시예 1의 대부분의 투여량에서 관찰되었지만 통계학적 유의성은 45mg/kg의 ip 용량에서만 성취되었다. 체중 회복의 개선은 실시예 1으로 처리된 동물에서 관찰되었다.

실시예 1의 IV 투여는 국소 허혈의 일시적 모델에서 신정보호를 제공한다.

위스타르 래트를 문헌[참조: Longa et al., Stroke 1989, 20:84]에 기재된 바와 같이 내강 봉합 방법을 사용하여 중간 뇌 동맥(MCA)을 90분까지 폐색시킴에 이어서 48시간동안 재관류시킨다. MCA 폐색 30분 후, 20mM 시트레이트/0.85% 식염수(pH 3)중의 실시예 1의 정맥용 제제를 3, 10 및 30mg/kg(iv)의 투여량으로 투여하였다. 재관류 후, 48시간 동안 신경학적 기능 결손 및 체중 감소/증가에 대해 동물을 평가하였다. 뇌 조직 경색 크기는 각각, 22%, 53% 및 42%로 감소하였다. 졸중 후 체중 감소가 또한 상당히 감소하였다. 추가로, 표 2에 나타난 바와 같이, 졸중 유도된 신경학적 결함은 모든 3개의 투여량에서 상당히 감소하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 국소 허혈 후 신정보호를 제공한다.

표 2.



치료	24시간에 평균 운동기관 점수 스코어	P값 (대조군)	48시간에 평균 운동기관 점수 스코어	P값 (대조군)
비히클-대조군	4.55 ± 0.16	N/A	4.27 ± 0.14	N/A
3 mg/kg	3.83 ± 0.3*	p=0.007	3.25 ± 0.37*	P=0.0001
10 mg/kg	4.08 ± 0.08	p=0.09	3.67 ± 0.22*	P=0.016
30 mg/kg	4.08 ± 0.23	p=0.09	3.67 ± 0.28*	P=0.016

## 치료 창구

일시적 국소 허혈 모델에서, 치료 창구를 조사하기 위해 3개의 연구를 수행하였다. 위스타르 래트를 상기된 바와 같이 MCA를 90분까지 폐색시키고 이어서 재관류시킨다. 실시예 1의 10mg/kg의 단일 일시주사(bolus)를 줄중 후 30분, 90분, 3시간, 4시간, 5시간 및 6시간째에 투여하였다. 조직학적 염색으로 경색 조직의 크기를 측정하였다. 단일 용량의 실시예 1의 10mg/kg을 허혈 손상 후 30분 내지 4시간 사이에 투여함으로써 뇌 조직 경색이 통계학적으로 감소하였다(처리된 비히클 %로서). 단일 용량의 실시예 1의 10mg/kg을 줄중 후 5시간 이내에 투여함으로써 신경학적 결함을 통계학상 유의적으로 차단하였고(처리된 비히클 %로서) 단일 용량의 실시예 1의 10mg/kg을 줄중 후 5시간 이내에 투여함으로써 허혈 유도된 체중 감소를 통계학상 유의적으로 차단하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 현재 가용한 치료법과 비교하여 월등한 치료 창구임을 보여준다.

## 허혈 후 혈관 침투

위스타르 래트를 문헌[참조: Longa et al., Stroke 1989, 20:84]에 기재된 바와 같이 내강 봉합 방법을 사용하여 중간 뇌 동맥(MCA)을 90분까지 폐색시킴에 이어서 24시간동안 재관류시킨다. 실시예 1의 화합물은 허혈 개시 후 30분에 3, 10 및 30mg/kg(iv)로 단일 IV 일시주사로서 투여하였다. 동물을 희생시키기 2시간 전에 식염수중의 2% 에반스 블루(Evans Blue)를 IV 주사하였다. 뇌에 식염수를 관류시키고 선조를 해부하였다. 에반스 블루를 추출하고 분광형광기를 사용하여 외래 표준물을 근거로 정량하였다. 에반스 블루 혈관의 유출이 60% 감소함에 의해 입증되는 바와 같이 허혈 선조내 혈관 침투는 감소하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 허혈 손상과 관련된 혈관 침투를 감소시킨다.

## 영구적 국소 허혈

실시예 1은 또한 영구적 국소 허혈에 대한 2개의 래트 모델에서 평가하였다. 심한 중증 모델(내부 경동맥의 내강 봉합 폐색)에서 및 비교적 단시간(28시간)에서는 거의 효과를 나타내지 않았다. 줄중 후 21일 동안 신경학적 결함에 대해 정량적으로 평가하는 감각운동기관 피질에 대해 광범위한 경색을 나타내는 모델에서, 실시예 1의 화합물은 줄중 후 신경학적 결과를 상당히 개선시켰다. 위스타르 래트(그룹 당 n = 5)를 국소 허혈 줄중 모델에 적용한 결과 문헌[참조: Chen et al., (Stroke 17:738, 1986)]에 실질적으로 기재된 바와 같이 감각운동기관 피질에 대한 광범위한 허혈이 유도되었다. 실시예 1 또는 비히클을 줄중 유도 후 90분에, 4시간 후에 및 24시간 및 28시간 후에 IV 일시주사(총 용량 40mg/kg)로서 10mg/kg으로 투여하였다. 감각운동 결손(자세 반사, 가시적이고 측정할 수 있는 앞다리 위치 및 뒷다리 위치 시험)에 대해 허혈 유도 후 1, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18 및 21일째에 동물을 평가하였다. 결과는 일반화된 회귀 모델로 평가하여 통계학적으로 기울기의 차이를 측정하고 21일 후의 최종 신경학적 결과를 비교하였다. 21일까지, 대조군 그룹과 비교하여 실시예 1으로 처리된 대상체에 대한 행동 스코어가 통계학상 유의적으로 개선되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 신경학적 결함을 장기간에 걸쳐 개선시킨다.

질환, 손상 또는 기타 외상으로 인한 혈관 침투는 중추 신경계, 심폐계, 위장계 및 신장계의 기관을 포함하는 각종 조직 및 기관에서 발생할 수 있다. 본 발명의 화합물은 질환, 손상 또는 기타 외상에 의해 발생하는 혈관 침투를 억제하는데 유용하다. 특히, 혈관 침투는 뇌혈관 반응 후 뇌 및 척수 조직에서 억제될 수 있다. 혈관 침투는 뇌혈관 반응 후 혈관 누출 및/또는 부종의 주요 원인이고 흔히 신경학적 장애 및 신체장애를 유발한다. 일시적 및 급성 허혈 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌혈관 반응은 본 발명에 따라 치료될 수 있다. 급성 반응은 줄중, 두부 손상, 척수 손상, 일반적인 산소 결핍증, 태아 저산소증을 포함하는 저산소증, 저혈당증, 저혈압 뿐만 아니라 색전증, 과대관류 및 저산소증의 과정 동안에 나타나는 유사한 손상을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 줄중은 국소 및 광범위 허혈, 일시적 뇌 허혈 발병 및 뇌 허혈을 수반하는 기타 뇌 혈관 문제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 심정지 및 간질 중첩증에서, 특히 뇌로의 혈류가 특정 기간동안 중지되는 경우의 뇌 출혈, 내부 또는 외부 뇌동맥의 색전증 또는 혈전증으로 인한 경색을 포함하는 뇌혈관 반응의 범위에서 유용할 것이다. 혈관 누출과 연관된 뇌혈관 반응은 또한 혈관 누출을 통해 인근 조직까지도 손상시키

는 신경염증과 연관된 뇌염 및 수막염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 감염을 포함한다. 당뇨병, 다발성 경화증, 신장 질환 및 죽상동맥경화증과 같은 전신 질환은 또한 혈관 침투를 증가시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 심근 허혈 및 허혈 장 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 중추 신경계 외부의 임의의 국소 조직/기관 허혈(저산소) 반응에 의해 유발되는 혈관 침투를 억제시키는데 유용하다.

본 발명의 화합물은 환자에서 신경보호를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은 신경보호는 세포사 또는 아포토시스로부터 신경 세포의 보호를 의미한다. 세포사 또는 아포토시스의 정도에 대한 한가지 측정 방법은 경색 크기, 예를 들어, 괴사 또는 괴사 또는 죽은 뇌 조직의 크기이다. 영상 기술 및 환자의 임상 상태를 사용하여 허혈 반응 후 경색 크기를 평가할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본 발명의 제제의 부재에서 유사한 허혈 반응에서 관찰되는 전형적인 경색 크기와 비교되는 바와 같이, 환자의 경색 크기를 감소시킨다.

본 발명의 화합물은, 시력 손상, 언어 손상, 기억 손상, 인지력 손상 또는 기능부전 및 마비를 포함하지만 이에 제한되지 않는 운동기관 손상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 증상을 유발하는 혈관 침투와 연관된 신경퇴화 및/또는 신경독성을 예방하거나 감소시키거나 억제한다. 상기된 손상 또는 질환으로부터 발병되는 신경학적 결함은 본 발명에 따라 억제되거나 예방될 수 있다. 따라서, 본 발명은 포유동물, 바람직하게는 사람에서 상기 열거된 혈관 누출 또는 침투와 연관된 증상을 치료하거나, 예방하거나 억제하거나 경감시키는 방법을 제공하고 당해 방법은 약제학적 유효량 및 특히 혈관 침투 억제량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 포유동물 및 특히, 사람에게 제공함을 포함한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 혼합물 또는 이의 약제학적 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 혈관 침투를 치료하거나 조절하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다. 당해 조성물은 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA(1985)]에 기재된 바와 같은 허용되는 약제학적 과정에 따라 제조된다. 약제학적으로 허용되는 담체는 제제중의 기타 성분과 혼화성이고 생물학적으로 허용되는 담체이다.

액상 담체는 용제, 현탁제, 유제, 시럽 및 정맥내 용제를 포함하는 엘릭시르제를 제조하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 활성 성분은 물, 유기 용매 또는 이 모두의 혼합물과 같은 약제학적으로 허용되는 액상 담체중에 용해되거나 현탁될 수 있다. 액상 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 향제, 현탁제, 농후제, 색상 또는 점도 조절제, 안정화제, 삼투압 조절제, 산화방지제 및 소포제와 같은 기타 적합한 약제학적 첨가제를 포함할 수 있다.

경구, 정맥내 및 비경구 투여용의 액상 담체에 대한 적합한 예는 물(특히, 예를 들어, 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 용액과 같은 첨가제를 함유함), 식염수, 텍스트로스 용액, 텍스트로스-식염수 및 텍스트로스-물 용액, 알콜(1가 알콜 및 다가 알콜, 예를 들어, 글리콜을 포함함) 및 이들의 유도체를 포함한다. 액상 담체는 비경구 및 정맥내 투여용의 멸균 형태로 사용된다. 액상 제제의 pH는 몇몇 경우에 HCl, 수산화나트륨 및 인산을 첨가하여 조정될 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 조성물은 등삼투압의 생리학적으로 적합한 완충 시스템중에서 멸균 용제 또는 현탁제인 액상 약제학적 조성물이다.

본 발명의 액상 약제학적 조성물은 예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, 또는 피하 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 바람직하게 복강내 또는 정맥내 주사에 의해 환자에게 투여된다. 가장 바람직하게, 당해 조성물은 정맥내 일시주사, 정맥내 적하, 반복적인 느린 일시주사 투여 또는 주입에 의해 정맥내로 투여된다.

경구 투여는 액상 또는 고형 조성물 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 경구적으로 또는 비경구적으로, 순수하게 또는 통상적인 약제학적 담체와 배합하여 투여될 수 있다. 적용가능한 고형 담체는 향제, 율활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활주제, 압착 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제 또는 캡슐화제로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 산제에서, 담체는 미분된 고체이고 미분된 활성 성분과 혼합되어 있다. 정제에서, 활성 성분은 적합한 비율로 필요한 압착 성질을 갖는 담체와 혼합되어 있고 목적하는 형태 및 크기로 압축되어 있다. 산제 및 정제는 바람직하게, 99% 이하의 활성 성분을 함유한다. 적합한 고형 담체는 예를 들어, 인산칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘, 저용저 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다.

바람직하게 약제학적 조성물은 정제, 캡슐제, 산제, 용제, 현탁제, 유제, 입제, 좌제, 앰푸울제 또는 일시주사와 같은 단위 용량 형태이다. 당해 형태에서, 조성물은 적정량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분되고 단위 용량 형태는 팩키징된 조성물, 예를 들어, 앰푸울 또는 바이엘내에 팩키징된 산제, 동결건조된 산제 또는 케이크, 또는 바이엘, 앰푸울제, 액제를 함유하는 미리 충전된 주사제 또는 사체제일 수 있다. 단위 용량 형태는 예를 들어, 캡슐제 또는 정제 자체일 수 있거나 팩키지 형태의 적정수의 임의의 조성물일 수 있다.

환자에게 제공되는 용량은 투여될 물질, 투여 목적(예를 들어, 예방 또는 치료), 환자의 상태 및 투여 방식등에 따라 다양하다. "치료학적 유효량"은 질환 또는 손상의 증상을 치료하거나 개선시키기에 충분한 양이다. 일반적으로, 단일 용량(또는 용량 형태)은 본 발명의 화합물 약 1mg/kg 내지 약 30mg/kg 및 보다 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 10mg/kg을 함유한다. 몇몇 환자에게는 다중 용량으로 투여한다. 특정 경우의 치료에 사용될 용량은 주관적으로 담당 의사에 의해 결정된다. 고려되는 변수는 환자의 특정 증상 및 정도, 연령 및 반응 양상을 포함한다.

본 발명은 혈관 침투와 연관된 졸증 및 기타 증상에 대해 이미 공지된 치료법보다 우수한 잇점을 제공한다. 특히, 가능한 허혈 손상 후 바로 환자를 치료하는 것이 바람직할 수 있지만 본 발명의 화합물은 허혈 손상 후 약 18 내지 24시간 이내 투여되는 경우에도 몇몇 환자에서 신경퇴화 및 신경학적 결함의 발병을 예방하는데 효과적일 수 있다. 추가로, 치료는 계속될 수 있고 허혈 손상 후 약 72시간 또는 그 보다 긴 시간동안 본 발명의 화합물을 계속적으로 또는 반복적으로 투여하여 환자의 예후를 개선시킬 수 있다.

본 발명의 한 양태는 허혈 반응 후 약 6 내지 24시간 사이에 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 추가의 양태는 허혈 반응 후 약 18 내지 24시간 사이에 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

본원에 사용되는 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 직접적으로 투여하거나 체내에서 동등한 양의 활성 화합물 또는 물질을 형성하는 프로드럭, 유도체 또는 유사체를 투여할 수 있다.

본 발명은 화학식 I의 화합물의 프로드럭을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "프로드럭"은 대사적 수단(예를 들어, 가수분해에 의해) 화학식 I의 화합물로 생체내 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 다양한 형태의 프로드럭은 예를 들어, 문헌[참조: Bundgaard, (ed. ), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed. ), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8: 1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds. ) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975)]에서 논의된 바와 같이 당해 기술 분야에 공지되어 있다.

본 발명은 하기의 특정 예와 연계하여 보다 완전하게 기술되지만 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 말아야한다.

#### 참조 실시예 1

##### 에틸 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실레이트

3-플루오로-4-메톡시아닐린(3.00g, 21.26mmol) 및 디에틸 에톡시메틸렌 말로네이트(4.59g, 21.26mmol)의 혼합물을 1시간동안 110℃에서 가열함에 이어서 실온으로 냉각시켰다. 헥산을 첨가하고 고체를 여과 수거하였다. 당해 물질을 디페닐 에테르:비페닐의 3:1 혼합물 45ml중에 현탁시키고 당해 혼합물을 환류하에 2시간동안 가열시켜 갈색 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 헥산을 첨가하였다. 수득한 고체를 여과 수거하고 헥산으로 세척하여 백색 고체로서 에틸 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실레이트(용점: > 300℃) 2.62g을 수득하였다.

MS 265.9 (M+ H) +

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>4</sub>에 대한 분석치

계산치: C, 58.87 ; H, 4.56 ; N, 5.28.

실측치: C, 58.66 ; H, 4.16 ; N, 5.14.

#### 참조 실시예 2

##### 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산

에틸 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실레이트((2.2g, 8.30mmol) 및 1N 수산화나트륨 13.2mL 및 에탄올 40mL의 혼합물을 환류하에 3시간동안 가열함에 이어서 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하고 혼합물을 아세트산으로 산성화시켰다. 수득한 고체를 여과 수거하고 물로 세척하여 백색 고체로서 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산(융점: 265 - 267°C) 1.90g을 수득하였다.

MS 238.1 (M+ H) +

$C_{11}H_8FNO_4$ 에 대한 분석치

계산치: C, 51.04 ; H, 4.03 ; N, 5.41.

실측치: C, 50.98 ; H, 3.95 ; N, 5.33.

참조 실시예 3

7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복스아미드

N,N-디메틸포름아미드 14mL중의 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산(1.0g, 4.21mmol)과 1,1'-카보닐디이미다졸(1.51g, 9.28mmol)의 혼합물을 2시간동안 65°C에서 가열함에 이어서 실온으로 냉각시키고 빙수 욕조상에서 200ml의 수성 수산화암모늄에 첨가하였다. 당해 용액을 실온에서 밤새 교반시킴에 이어서 저용량으로 농축시켰다. 빙냉수를 첨가함에 이어서 아세트산으로 산성화시켰다. 수득한 고체를 여과 수거하고 물로 세척하여 백색 고체로서 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복스아미드(융점: > 300°C) 821mg을 수득하였다.

MS 236.8 (M+ H) +

$C_{11}H_9FN_2O_3 \cdot 0.2 H_2O$ 에 대한 분석치

계산치 : C, 55.09 ; H, 3.94 ; N, 11.68.

실측치: C, 55.00 ; H, 3.63 ; N, 11.49.

참조 실시예 4

7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 15mL중의 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복스아미드(700mg, 3.0mmol)와 염화시아누르산(341mg, 1.65mmol)의 혼합물을 6시간동안 65°C에서 가열함에 이어서 실온으로 냉각시키고 추가로 염화시아누르산 206mg을 첨가하였다. 당해 혼합물을 4시간동안 65°C에서 가열함에 이어서 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 포화된 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 고체를 여과 수거하고 물 및 헥산으로 세척하여 조 생성물 610mg을 수득하였다. 디클로로메탄중의 3% 메탄올 내지 디클로로메탄중의 10% 메탄올의 농도 구배 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴(융점: 147 - 149°C) 272mg을 수득하였다.

MS 216.8 (M-H) -

$C_{11}H_7FN_2O_2 \cdot 0.1$  디클로로메탄에 대한 분석치

계산치: C, 58.80 ; H, 3.19 ; N, 12.36.

실측치: C, 59.06 ; H, 2.96 ; N, 11.97.

## 참조 실시예 4에 대한 또 다른 경로

## 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴

톨루엔중의 3-플루오로-4-메톡시아닐린(15.31g, 108mmol)과 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세테이트(18.36g, 108mmol)의 혼합물을 4.5시간동안 100 내지 110℃에서 가열함에 이어서 실온으로 냉각시켰다. 1:1의 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물을 첨가하고 혼합물을 빙욕조상에서 냉각시켰다. 고체를 수거하고 헥산으로 세척하여 제1 수확물 26.10g 및 제2 수확물 1.24g을 수득하였다. 당해 물질의 2.0g 부를 3:1의 디페닐 에테르:비페닐의 혼합물 18ml에 첨가하고 가열하여 환류시켰다. 당해 혼합물을 4시간동안 가열하여 환류시킴에 이어서 냉각시키고 헥산에 첨가하였다. 고체를 여과수거하고 에틸 아세테이트 및 헥산으로 세척하여 갈색 고체로서 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴 624mg을 수득하였다. 여과물을 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트중에 용해시키고 헥산을 첨가하였다. 수득한 고체를 여과 수거하여 황색 고체로서 7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴 1.07g을 수득하였다.

## 참조 실시예 5

## 4-클로로-7-플루오로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

7-플루오로-6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴(1.0g, 4.59mg) 및 옥시염화인 14g의 혼합물을 30분동안 환류하에 가열시킴에 이어서 진공 농축시켰다. 잔사를 수성 중탄산나트륨과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하였다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고 여과하고 실리카 겔상에서 농축시켰다. 1:5의 에틸 아세테이트:헥산 내지 1:1의 에틸 아세테이트:헥산의 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-7-플루오로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(용점 160 - 162℃) 631mg을 수득하였다.

MS 236.9 (M+ H) +

C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>ClFN<sub>2</sub>O에 대한 분석치

계산치 : C, 55.83 ; H, 2.56 ; N, 11.84.

실측치: C, 55.66 ; H, 2.84 ; N, 11.91.

## 참조 실시예 6

## 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-플루오로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

2-에톡시에탄올 45ml중의 4-클로로-7-플루오로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(4.12g, 18mmol), 2,4-디클로로-5-메톡시아닐린(4.56g, 24mmol)(문헌참조: Theodoridis, G.; Pestic. Sci. 1990, 30, 259) 및 피리딘 하이드로클로라이드(2.31g, 19.9mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간동안 가열함에 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨에 첨가하고 20분동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과 수거하여 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-플루오로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(용점: > 260℃) 4.89g을 수득하였다.

HRMS 이론치 392.03634 ; 실측치 392.03556 (M+ H) +

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2.0 H<sub>2</sub>O에 대한 분석치

계산치 : C, 50.48 ; H, 3.77 ; N, 9.81

실측치: C, 50.41 ; H, 2.82 ; N, 9.78

## 참조 실시예 7

## 6-벤질옥시-7-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴

4-벤질옥시-3-플루오로아닐린(6.06g, 27.9mmol)(US 5,622,967) 및 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세테이트(5.08g, 30.0mmol)의 혼합물을 45분동안 120℃에서 가열함에 이어서 실온으로 냉각시켰다. 당해 고체를 245℃에서 3:1의 디페닐 에테르: 비페닐의 혼합물에 분획으로 첨가하였다. 당해 혼합물을 3시간동안 245℃에서 가열함에 이어서 냉각시키고 고체를 여과 수거하고 헥산 및 디에틸 에테르로 세척하여 6-벤질옥시-7-플루오로-4-옥소-1,4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴(융점 > 250℃) 2.60g을 수득하였다.

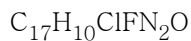
MS 293.1(M-H)-

참조 실시예 8

## 6-벤질옥시-4-클로로-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴

6-벤질옥시-7-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴(645mg, 2.19mmol) 및 옥시염화인 10ml의 혼합물을 1.5시간동안 115℃에서가열함에 이어서 진공 농축시켰다. 잔사를 빙냉 수성 수산화암모늄으로 처리하고 수득한 고체를 여과 수거하였다. 헥산중의 1% 에틸 아세테이트 내지 헥산중의 6% 에틸 아세테이트의 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-벤질옥시-4-클로로-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴(융점 159 - 160℃) 284mg을 수득하였다.

MS 313.13 (M+ H) +



계산치: C, 65.15 ; H, 3.06 ; N, 8.82

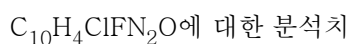
실측치: C, 65.29 ; H, 3.22 ; N, 8.96.

참조 실시예 9

## 4-클로로-7-플루오로-6-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴

트리플루오로아세트산 12ml중의 6-벤질옥시-4-클로로-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴(733mg, 2.34mmol) 및 티오아니졸 1ml의 혼합물을 9시간동안 환류하에 가열함에 이어서 진공 농축시켰다. 잔사를 빙수로 처리하고 이어서 수성 수산화암모늄을 첨가하여 pH 9 내지 10으로 염기성화하였다. 수득한 고체를 여과 수거하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 여과물을 에틸 아세테이트중의 10% 메탄올로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 진공 농축시켰다. 잔사를 초기에 수득된 고체와 배합하고 당해 물질을 에틸 아세테이트중의 5% 메탄올중에 용해시키고 실리카 겔상으로 흡착하였다. 헥산과 헥산중의 에틸 아세테이트의 양을 에틸 아세테이트중의 5% 메탄올로 증가시키는 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-7-플루오로-6-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴(융점 > 250℃) 260mg을 수득하였다.

MS 220.9 (M-H) -



계산치: C, 53.96 ; H, 1.81 ; N, 12.58.

실측치: C, 54.23 ; H, 2.02 ; N, 12.06

참조 실시예 10

## 4-클로로-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴

테트라하이드로푸란 15ml중의 4-클로로-7-플루오로-6-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴(185mg, 0.83mmol), 트리페닐포스핀(392mg, 1.49mmol) 및 에탄올(153mg, 3.32mmol)의 혼합물에 0℃에서 디에틸아조디카복실레이트(260mg, 1.80mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분동안 0℃로 유지함에 이어서 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 농축시키고 헥산중의 1% 에틸 아세테이트 내지 헥산중의 5% 에틸 아세테이트의 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴(용점 165-166℃)을 수득하였다.

MS 251.0 (M+H) +

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>O에 대한 분석치

계산치: C, 57.50 ; H, 3.22 ; N, 11.18.

실측치: C, 57.24 ; H, 3.41 ; N, 11.09

참조 실시예 11

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴(197mg, 0.78mmol), 2,4-디클로로-5-메톡시아닐린(220mg, 1.14mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드(120mg, 1.04mmol)의 혼합물로부터 참조 실시예 6의 과정에 따라 디클로로메탄 내지 디클로로메탄중의 1% 메탄올의 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피 후 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린카보니트릴(용점 184-186℃) 183mg을 수득하였다.

MS 406.0 (M+H)

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석치

계산치: C, 54.96 ; H, 3.64 ; N, 10.12.

실측치: C, 54.99 ; H, 3.59 ; N, 10.05.

실시예 1

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴

N-메틸피페라진 4ml중의 7-[3-클로로프로폭시]-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(656mg, 1.40mmol)과 요오드화나트륨(210mg, 1.40mmol)의 혼합물을 80℃에서 20시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시키고 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨사이에서 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 진공 농축시켰다. 디클로로메탄중의 30% 메탄올을 사용하여 용출시키는 칼럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 생성물 함유 분획물을 수거하고 진공 농축시켰다. 디에틸 에테르를 잔사에 첨가하고 담분홍 고체를 여과 수거하여 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴(용점 116-120℃) 560mg(75%)을 수득하였다. MS(ES) m/z 530.2, 532.2(M+1).

실시예 2

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[3-(4-에틸-1-피페라지닐)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 5ml중의 7-[3-클로로프로폭시]-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(3.50g, 7.50mmol), 요오드화나트륨(1.12g, 7.50mmol) 및 N-에틸피페라진 4.8ml의 혼합물을 20시간동안 95℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시키고 에틸 아세테이트와 포화된 수성 중탄산나트륨 사이에서 분배하였다. 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척함에 이어서 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공 건

조시켰다. 디에틸 에테르를 잔사에 첨가하고 백색 고체를 여과 수거하여 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴(융점 102-104℃) 1.80g(44%)을 수득하였다. MS (ES) m/z 544.3, 546.4(M+ 1).

### 실시예 3

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 1의 제조 방법에 따라, 7-[2-클로로에톡시]-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴과 N-메틸피페라진을 반응시켜 제조하였다: 융점 165 - 167℃. MS(ES)m/z 516.0, 518.2(M+ 1).

### 실시예 4

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[2-(4-에틸-1-피페라지닐)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 1의 제조 방법에 따라, 7-[2-클로로에톡시]-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴과 N-에틸피페라진을 반응시켜 제조하였다: 융점 101 - 105℃. MS(ES)m/z 530.4, 532.4(M+ 1).

### 실시예 5

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-3-퀴놀린카보니트릴

135℃에서 N,N-디메틸포름아미드 10ml중의 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-플루오로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(600mg, 1.53mmol)과 1-메틸피페리딘-4-메탄올(395mg, 3.06mmol)의 용액에 수소화나트륨(362mg, 9.06mmol)을 분획으로 첨가하였다. 45분후에 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨에 부었다. 15분동안 교반시킨 후 고체를 여과 수거하였다. 잔사를, 디클로로메탄중의 5% 메탄올 내지 디클로로메탄중의 25% 메탄올의 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 디에틸 에테르로 분쇄하여 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-3-퀴놀린카보니트릴(융점 200 - 202℃) 396mg을 수득하였다.

MS 501. 3 (M+ H) +

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>-0.8H<sub>2</sub>O에 대한 분석치

계산치: C, 58.21 ; H, 5.39 ; N, 10.86.

실측치: C, 58.19 ; H, 5.23 ; N, 10.67.

### 실시예 6

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 5ml중의 수소화나트륨(128mg, 3.2mmol)과 1-메틸-4-피페리딘에탄올(180mg, 1.25mmol)[EP 0581538]의 혼합물을 1시간동안 110℃에서 가열하였다. 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-플루오로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(200mg, 0.51mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 5시간동안 135℃에서 가열하였다. 다음 4시간동안 추가로 수소화나트륨 128mg을 130℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄중의 20% 메탄올로 용출시키는 예비 박층 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴(융점 190-191℃) 105mg을 수득하였다.

MS 515.19 (M+ H) +

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>-1.0 H<sub>2</sub>O에 대한 분석치



계산치: C, 58.53 ; H, 5.67 ; N, 10.50.

실측치: C, 58.65 ; H, 5.57 ; N, 10.34.

실시에 7 및 8은 실시에 5의 방법과 상응하는 알콜에 의해 유사하게 수득되었다.

실시에 7

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴

MP 144-145℃; 질량 스펙트럼. 529.2(ES +)

실시에 8

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[(1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]-6-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

MP 192-195℃; 질량 스펙트럼 515.2(ES +)

실시에 9

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 5ml중의 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-플루오로-3-퀴놀린-카보니트릴(200mg, 0.49mmol), 3-(4-메틸-피페라진-1-일)프로판올(155mg, 0.98mmol)(WO 20047212) 및 수소화나트륨(196mg, 4.6mmol)의 혼합물을 3시간동안 125℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨에 붓고 1시간동안 교반하였다. 수용액을 디클로로메탄중의 10% 메탄올로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄중의 15% 메탄올로 용출시키는 예비 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산으로 분쇄하여 담갈색 고체로서 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴(용점 137 - 138℃) 116mg을 수득하였다.

MS 542.0 (M-H) -

$C_{27}H_{31}Cl_2N_5O_3 \cdot 0.6 H_2O$ 에 대한 분석치

계산치: C, 58.40 ; H, 5.84 ; N, 12.61.

실측치: C, 58.31 ; H, 5.71 ; N, 12.43.

실시에 10

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 5ml중의 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-플루오로-3-퀴놀린-카보니트릴(200mg, 0.49mmol), 1-메틸피페리딘-4-메탄올(188mg, 0.98mmol)(WO 20047212) 및 수소화나트륨(196mg, 4.6mmol)의 혼합물을 3시간동안 125℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨에 붓고 1시간동안 교반하였다. 고체를 여과 수거하고 물로 세척하고 진공건조시켰다. 고체를 디클로로메탄중의 15% 메탄올로 용출시키는 예비 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 디에틸 에테르로 분쇄하여 담갈색 고체로서 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카보니트릴(용점 182 - 186℃) 67mg을 수득하였다.

MS 513.0 (M-H) -

$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3 \cdot 1.4 H_2O$ 에 대한 분석치

계산치: C, 57.76 ; H, 5.74 ; N, 10.36.

실측치: C, 57.65 ; H, 5.43 ; N, 10.15.

#### 실시예 11

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 5ml중의 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린-카보니트릴(200mg, 0.49mmol)과 3-(4-에틸-피페라진-1-일)프로판올(241mg, 0.98mmol)의 혼합물을 5분동안 125℃에서 가열하였다. 수소화나트륨(60%)(98mg, 2.45mmol)을 첨가하고 당해 혼합물을 125℃에서 1시간동안 가열하였다. 추가로 수소화나트륨(98mg, 2.45mmol)을 첨가하고 혼합물을 2시간동안 125℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 중탄산나트륨에 붓고 1시간동안 교반하였다. 수용액을 디클로로메탄중의 10% 메탄올로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄중의 12% 메탄올로 전개시키는 예비 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 디에틸 에테르 및 헥산으로 분쇄하여 담갈색 고체로서 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴(용점 127 - 130℃) 146mg을 수득하였다.

MS 558.3 (M+ H)+

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>-1.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석치

계산치: C, 57.44 ; H, 6.20 ; N, 11.96.

실측치: C, 57.44 ; H, 6.24 ; N, 11.79.

#### 실시예 12

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 5ml중의 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린-카보니트릴(200mg, 0.49mmol)과 3-(1-메틸-피페리디닐)프로판올(154mg, 0.98mmol)의 혼합물을 5분동안 125℃에서 가열하였다. 수소화나트륨(60%)(98mg, 2.45mmol)을 첨가하고 당해 혼합물을 125℃에서 1시간동안 가열하였다. 추가로 수소화나트륨(98mg, 2.45mmol)을 첨가하고 혼합물을 2시간동안 125℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 중탄산나트륨에 붓고 1시간동안 교반하였다. 침전물을 수거하고 물로 세척하고 진공 건조시켰다. 잔사를 디클로로메탄중의 15% 메탄올로 전개시키는 예비 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 디에틸 에테르로 분쇄하여 회색 고체로서 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴(용점 148 - 151℃) 146mg을 수득하였다.

MS 543.2 (M+ H)+

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>-1.8 H<sub>2</sub>O에 대한 분석치

계산치: C, 58.39 ; H, 6.23 ; N, 9.73.

실측치: C, 58.40 ; H, 6.16 ; N, 9.64.

#### 실시예 13

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 5ml중의 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린-카보니트릴(200mg, 0.49mmol)과 2-(4-메틸-1-피페라지닐)에탄올(141mg, 0.98mmol)의 혼합물을 100℃에서 가열하였다.

수소화나트륨(60%)(196mg, 4.9mmol)을 분획으로 첨가하고 당해 혼합물을 125℃에서 3시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 25ml의 물로 처리하였다. 혼합물을 2시간동안 교반하였다. 침전물을 수거하고 물로 세척하고 진공 건조시켰다. 잔사를 디클로로메탄중의 5% 메탄올 내지 디클로로메탄중의 15% 메탄올의 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 디에틸 에테르로 분쇄하여 회색 고체로서 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴(융점 141 - 143℃) 123mg을 수득하였다.

MS 530.2 (M+ H)+

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>에 대한 분석치

계산치: C, 58.87 ; H, 5.51 ; N, 13.20.

실측치: C, 58.48 ; H, 5.45 ; N, 12.95.

실시에 14

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴

N,N-디메틸포르미아미드 5ml중의 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-플루오로-3-퀴놀린-카보니트릴(200mg, 0.49mmol)과 1-메틸-4-피페리딘에탄올(140mg, 0.98mmol)의 혼합물을 100℃에서 가열하였다. 수소화나트륨(60%)(162mg, 4.05mmol)을 분획으로 첨가하고 당해 혼합물을 125℃에서 3시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 25ml의 물로 처리하였다. 침전물을 수거하고 물로 세척하고 진공 건조시켰다. 잔사를 디클로로메탄중의 5% 메탄올 내지 디클로로메탄중의 30% 메탄올의 농도 구배로 용출시키는 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 디에틸 에테르로 분쇄하여 회색 고체로서 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴(융점 174 - 176℃) 121mg을 수득하였다.

MS 529.1 (M+ H)+

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 분석치

계산치: C, 61.25 ; H, 5.71 ; N, 10.58.

실측치: C, 61.40 ; H, 5.84 ; N, 10.35.

실시에 15

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-프로필-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴

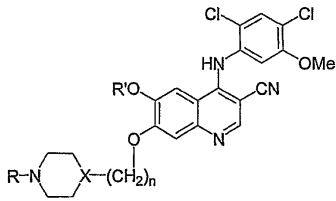
실시에 1의 제조 방법에 따라 7-[3-클로로에톡시]-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴과 N-프로필피페라진을 반응시켜 제조하였다. 융점 97 - 101℃, MS(ES) m/z 558.2, 560.2(M+ 1).

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공함을 포함하는, 뇌혈관 허혈 반응 후 환자에게 신경보호를 제공하는 방법.

화학식 I



상기식에서,

X는 N 또는 CH이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

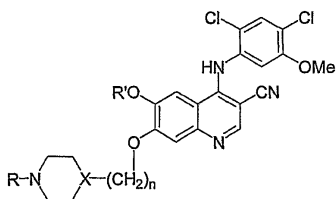
R' 및 R은 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬이고,

단, n이 1인 경우 X는 N이 아니다.

## 청구항 2.

치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공함을 포함하는, 뇌혈관 허혈 반응 후 환자에서의 신경학적 결함을 억제하는 방법.

화학식 I



상기식에서,

X는 N 또는 CH이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

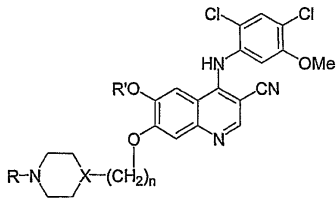
R' 및 R은 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬이고,

단, n이 1인 경우 X는 N이 아니다.

## 청구항 3.

치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하는, 뇌혈관 허혈 반응 후 환자에서의 경색 크기를 감소시키는 방법.

화학식 I



상기식에서,

X는 N 또는 CH이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

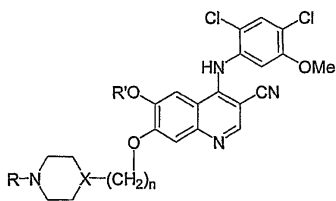
R' 및 R은 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬이고,

단, n이 1인 경우 X는 N이 아니다.

#### 청구항 4.

치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하는, 뇌혈관 반응을 앓는 환자에서의 뇌혈관의 허혈 후 혈관 침투를 억제하는 방법.

화학식 I



상기식에서,

X는 N 또는 CH이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

R' 및 R은 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬이고,

단, n이 1인 경우 X는 N이 아니다.

#### 청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R'가 메틸인 방법.

#### 청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R이 메틸 또는 에틸인 방법.

## 청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N인 방법.

## 청구항 8.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CH인 방법.

## 청구항 9.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[3-(4-에틸-1-피페라지닐)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[2-(4-에틸-1-피페라지닐)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[(1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]-6-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-프로필-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카보니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 방법.

## 청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 허혈 반응 후 약 6 내지 약 24시간에 투여되는 방법.

### 청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량이 약 1mg/kg 내지 약 30mg/kg인 방법.

### 청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 정맥내로 투여함을 포함하는 방법.

### 청구항 13.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 사람인 방법.

### 청구항 14.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 허혈 반응이 일시적인 방법.

### 청구항 15.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 허혈 반응이 급성인 방법.

### 청구항 16.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 허혈 반응이 졸중, 두부 외상, 척수 외상, 일반적인 산소 결핍증 또는 저산소 증인 방법.

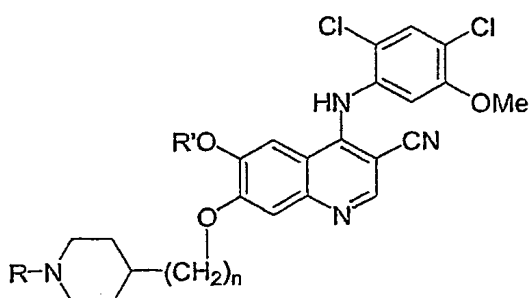
### 청구항 17.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 허혈 반응이 두개골 출혈, 주산기 가사, 심정지 또는 간질 중첩증 동안에 발생하는 방법.

### 청구항 18.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



상기식에서,

n은 1 내지 3의 정수이고,

R' 및 R은 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬이다.

#### 청구항 19.

제18항에 있어서, R'가 메틸인 화합물.

#### 청구항 20.

제18항 또는 제19항에 있어서, R이 메틸 또는 에틸인 화합물.

#### 청구항 21.

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;  
 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]-3-퀴놀린카보니트릴;  
 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;  
 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[(1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]-6-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴;  
 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;  
 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴;  
 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-에톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-3-카보니트릴;  
 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 화합물.

#### 청구항 22.

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 23.

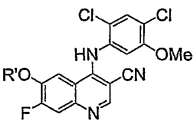
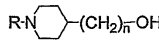
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 혈관 침투 억제량의 화합물 및 약제학적 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

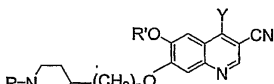
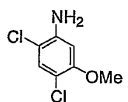
#### 청구항 24.

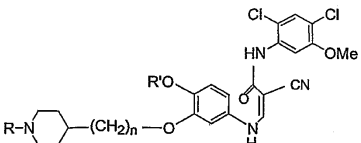
제21항에 있어서, 정맥내 투여형인 조성물.



청구항 25.

(a) 화학식  (여기서, R'는 제18항에서 정의된 바와 같다)의 퀴놀린을 화학식  (여기서, R 및 n은 제18항에서 정의된 바와 같다)의 알콜과 반응시키는 단계 또는

(b) 화학식  (여기서, R, R' 및 n은 제18항에서 정의된 바와 같고 Y는 할로젠이다)의 퀴놀린을 화학식  의 아닐린과 반응시키는 단계 또는

(c) 화학식  (여기서, R, R' 및 n은 제18항에서 정의된 바와 같다)의 화합물을 목적하는 퀴놀린으로 폐환시키는 단계를 포함하는, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

청구항 26.

뇌혈관 허혈 반응 후 환자에서의 신경 보호, 뇌혈관 허혈 반응 후 환자에서의 신경학적 결함 억제, 뇌혈관 허혈 반응 후 환자에서의 경색 크기의 감소 또는 뇌혈관 반응을 앓는 환자에서의 뇌혈관의 허혈 후 혈관 침투 억제용의 약제를 제조하는데 있어서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 화합물의 용도.