(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. 7
A61K 31/47

(11) 공개번호 특2003-0036686
(43) 공개일자 2003년05월09일

(21) 출원번호 10-2003-7001934
(22) 출원일자 2003년02월10일
번역문 제출일자 2003년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2001/03553
(87) 국제공개번호 WO 2002/12226
(86) 국제출원출원일자 2001년08월08일
(87) 국제공개일자 2002년02월14일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 그레나다, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 감비아, 짐바브웨, 가나,

AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 사이프러스, 터어키, 핀랜드,

OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘, 적도기네,

(30) 우선권주장 00402254.7 2000년08월09일 EP(EP)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 헨네퀸라우렌트프란코이스안드레
영국체셔에스케이104티지멕클레스필드알더레이파크

(74) 대리인 김경옥

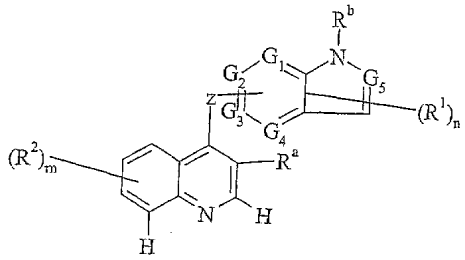
심사청구 : 없음

(54) ＶＥＧＦ 억제 활성이 있는 퀴놀린 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 이들 화합물의 제조 방법, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 활성 성분으로 함유하는 약학 조성물 및 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내는 의약의 제조에 있어서의 화학식 I의 용도에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 VEGF의 효과를 억제하므로, 암 및 류마티스성 관절염을 비롯한 다수의 질병 상태를 치료하는 데 가치가 있다.

[화학식 I]



상기 식에서,

G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5 중 어느 하나는 질소이고 나머지 네 개는 -CH-이며, 또는 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5가 모두 -CH- 이고; Z는 -O-, -NH-, -S-, $-CH_2-$ 또는 직접 결합이며; Z는 G_1, G_2, G_3 및 G_4 중 어느 하나에 연결되며; n은 0 내지 5의 정수이며; m은 0 내지 3의 정수이며; R^a는 수소 또는 플루오로를 나타내며; R^b, R^1 및 R^2는 전 술한 바와 같다.

명세서

기술분야

본 발명은 퀴놀린 유도체, 그들의 제조 방법, 그들을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물, 혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 증가와 관련된 질병 상태의 치료 방법, 의약으로서의 그들의 용도 및 사람과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위해 사용되는 의약의 제조에서의 그들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

정상적인 혈관 생성은 배발생, 상처 치유 및 여성 생식 기능의 몇몇 성분을 비롯한 다양한 과정에서 중요한 역할을 한다. 바람직하지 못하거나 병리적인 혈관 생성은 당뇨성 망막병증, 건선, 암, 류마티스성 관절염, 죽종, 카포시 육종 및 혈관종을 비롯한 질병 상태와 관련되어 왔다 (Fan *et al* , 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). 혈관 투과성의 변화는 정상 및 병리적 생리 과정 모두에서 역할을 하는 것으로 생각된다(Cullinan-Bove *et al* , 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger *et al* , 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(aFGF amp; bFGF) 및 혈관 내피 세포 성장 인자 (VEGF)를 비롯한, 시험관내 내피 세포 성장 촉 진 활성을 갖는 몇몇 폴리펩티드가 동정되었다. 그 수용체의 제한된 발현에 의해, FGF와는 대조적으로, VEGF의 성장 인자 활성은 내피 세포에 대해 상대적으로 특이적이다. 최근의 증거는 VEGF가 정상 및 병리적 혈관 생성(Jakeman *et al* , 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch *et al* , 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155) 및 혈관 투과성(Connolly *et al* , 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024) 둘 다의 중요한 자극 인자임을 나타낸다. 항체로 VEGF를 차단하는 VEGF 길항작용은 종양 성장의 억제로 귀결될 수 있다(Kim *et al* , 1993, Nature 362: 841-844). 염기성 FGF(bFGF)는 혈관 생성의 강력한 자극 인자이며(e.g. Hayek *et al* , 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147: 876-880), 암환자의 혈청(Fujimoto *et al* , 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180: 386-392) 및 소변 (Nguyen *et al* , 1993, J. Natl. Cancer. Inst. 85: 241-242)에서 FGF 농도가 증가되는 것으로 밝혀졌다.

수용체 티로신 키나제(RTK)는 세포의 원형질막을 가로질러 생화학적 신호를 전달함에 있어 중요하다. 이들 막횡단 분자들은 원형질막내의 분절을 통해 세포내 티로신 키나제 도메인과 연결된 세포외 리간드-결합 도메인으로 구성되는 것을 특징으로 한다. 수용체에의 리간드의 결합은 수용체-연관된 티로신 키나제 활성의 자극으로 이어지며 이는 수용체와 기타의 세포내 분자 모두의 티로신 잔기의 인산화를 야기한다. 이러한 티로신 인산화에서의 변화는 시그날링 캐스케이드(signaling cascade)를 개시시켜 다양한 세포 반응으로 이끈다. 현재까지, 아미노산 서열 상동성에 의

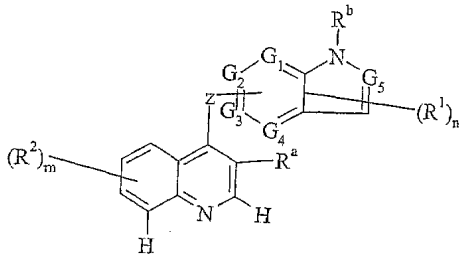
해 정의된 19개 이상의 다른 RTK 서브패밀리가 확인되었다. 이들 서브패밀 리 중 하나는 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt 또는 Flt1, 키나제 삽입 도메인 함유 수용체, KDR(Flk-1이라고도 함), 및 기타 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt4로 구성된다. 이들 관련 RTK 중 2개인 Flt 및 KDR은 높은 친화도로 VEGF에 결합하는 것으로 나타났다(De Vries *et al* .,1992, Science 255: 989-991; Terman *et al* ., 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). 이종성 세포에서 발현된 이들 수용체에의 VEGF의 결합은 세포 단백질의 티로신 인산화 상태와 칼슘 유량의 변화와 관련되어 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 VEGF 효과를 놀라울 정도로 억제하는 화합물의 발견에 기초하며, 이는 암, 당뇨병, 건선, 류마티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신장병증, 죽종, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 염증, 과다한 상처 형성 및 부착, 림프부종, 자궁내막증, 기능장애자궁출혈 및 망막혈관증식을 가진 안구 질환과 같은 혈관 생성 및/또는 혈관 투과성 증가와 관련된 질병 상태의 치료에서 가치있다. 본 발명 화합물은 일반적으로 표피 성장 인자(EGF) 수용체 티로신 키나제에 대해서보다는 VEGF 수용체 티로신 키나제에 대해 더 높은 효능을 갖는다. 시험된 본 발명 화합물은 VEGF 수용체 티로신 키나제에 대해 활성을 가져 EGF 수용체 티로신 키나제에 대해서는 실질적인 활성을 나타내지 않으면서 VEGF 수용체 티로신 키나제를 억제하기에 충분한 양으로 사용될 수도 있다. 본 발명 화합물은 VEGF 수용체 티로신 키나제에 대한 활성을 갖을 뿐만 아니라 FGF R1 수용체 티로신 키나제에 대한 활성도 갖는다.

본 발명의 한 가지 관점에 의하면, 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위하여 사용되는 의약의 제조에서의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 또는 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르 또는 아미드의 용도가 제공된다.

화학식 I



상기 식에 있어서,

G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5 중 어느 하나는 질소이고 나머지 네 개는 -CH-이거나, 또는 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5가 모두 -CH-이고;

Z는 -0-, -NH-, -S-, $-CH_2-$ 또는 직접 결합이며; Z는 유리 탄소 원자인 G_1, G_2, G_3 및 G_4 중 어느 하나에 연결되고;

n은 0 내지 5의 정수이며; 임의의 치환기 R^1은 인돌, 아자인돌 또는 인다졸기의 임의의 유리 탄소 원자에 부착될 수 있고, 그러한 유리(free) 탄소 원자는 G_1, G_2, G_3, G_4 또는 G_5일 수 있으며 또는 인돌, 아자인돌 또는 인다졸기의 3-위치에 존재할 수 있으며;

m은 0 내지 3의 정수이며;

R^a는 수소 또는 플루오로를 나타내며;

R^b는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, 아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{2-5} 알케닐아미노C_{1-4} 알킬, C_{2-5} 알키닐아미노C_{1-4} 알킬, -C_{1-5} 알킬(고리 A)를 나타내며[여기서, 고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되며, 여기서 고리 A는 C_{1-4} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 히드록시, 옥소, 할로게노, 시아노, 시아노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐 및 C_{1-4} 알카노일로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다];

R^1 은 수소, 옥소, 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, 아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, -C_{1-5} 알킬(고리 B)를 나타내며[여기서, 고리 B는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, *N*-메틸피페라지닐, *N*-에틸피페라지닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택된다];

R^2 는 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알 킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬술파닐, -NR^3R^4 (여기서, R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타냄), 또는 R^5X^1 -을 나타낸다[여기서, X^1 은 직접 결합, -0-, -CH_2 -, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO_2 -, -NR^6C(O)-, -C(O)NR^7 -, -SO_2NR^8 -, -NR^9SO_2 - 또는 -NR^{10} - 을 나타내고(여기서, R^6, R^7, R^8, R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^5 는 하기 22개의 기로부터 선택된다:

1) 수소, 옥시라닐C_{1-4} 알킬 또는 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-5} 알킬;

2) C_{1-5} 알킬X^2C(O)R^{11} [여기서, X^2 는 -O- 또는 -NR^{12} -(여기서, R^{12} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{11} 은 C_{1-3} 알킬, -$NR^{13}R^{14}$ 또는 -OR^{15} (여기서, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각은 수소, C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타낸다];

3) C_{1-5} 알킬X^3R^{16} [여기서, X^3 는 -O-, -S-, -SO-, -SO_2 -, -OC(O)-, -NR^{17}C(O)-, C(O)NR^{18} -, -SO_2NR^{19} -, -$NR^{20}SO_2$ - 또는 -NR^{21} -(여기서, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{16} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기를 나타내고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있으며, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-4} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택된 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{1-5} 알킬X^4C_{1-5} 알킬X^5R^{22} [여기서, X^4 및 X^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 -O-, -S-, -SO-, -SO_2 -, -NR^{23}C(O)-, -C(O)NR^{24} -, -SO_2NR^{25} -, -$NR^{26}SO_2$ - 또는 -NR^{27} -이고(여기서, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} 및 R^{27} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{22} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타낸다] ;

5) R^{28} [여기서, R^{28} 은 O, S 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기(탄소 또는 질소를 통하여 연결됨)로서, 헤테로시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-4} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 0, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원 포화된 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택된 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

6) C_{1-5} 알킬R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

7) C_{2-5} 알케닐R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

8) C_{2-5} 알키닐R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

9) R^{29} [여기서, R^{29} 는 피리돈기, 페닐기 또는 0, N 및 S로부터 선택되는 1-3의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 방향족 헤테로시클릭기(탄소 또는 질소를 통하여 연결됨)를 나타내고, 여기서 피리돈기, 페닐기 또는 방향족 헤테로시클릭기는 히드록시, 할로게노, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, -C(O)$NR^{30}R^{31}$, -NR^{32}C(O)R^{33} (여기서, R^{30}, R^{31}, R^{32} 및 R^{33} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알

킬을 나타냄) 및 -(-O-) $_f$(C $_{1-4}$ 알킬) $_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 0, S 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C $_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 5개 이하의 치환기를 보유할 수 있다];

10) C $_{1-5}$ 알킬R ^{29} (여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) C $_{2-5}$ 알케닐R ^{29} (여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

12) C $_{2-5}$ 알키닐R ^{29} (여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

13) C $_{1-5}$ 알킬X ^{6} R ^{29} [여기서, X ^{6} 는 -O-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -NR ^{34} C(O)-, -C(O)NR ^{35} -, -SO $_2$ NR ^{36} -, -NR ^{37} SO $_2$ - 또는 -NR ^{38} -을 나타내고(여기서, R ^{34}, R ^{35}, R ^{36}, R ^{37} 및 R ^{38} 은 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄), R ^{29} 는 전술한 바와 같다];

14) C $_{2-5}$ 알케닐X ^{7} R ^{29} [여기서, X ^{7} 은 -O-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -NR ^{39} C(O)-, -C(O)NR ^{40} -, -SO $_2$ NR ^{41} -, -NR ^{42} SO $_2$ - 또는 -NR ^{43} -을 나타내고(여기서, R ^{39}, R ^{40}, R ^{41}, R ^{42} 및 R ^{43} 은 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄), R ^{29} 는 전술한 바와 같다];

15) C $_{2-5}$ 알키닐X ^{8} R ^{29} [여기서, X ^{8} 은 -O-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -NR ^{44} C(O)-, -C (O)NR ^{45} -, -SO $_2$ NR ^{46} -, -NR ^{47} SO $_2$ - 또는 -NR ^{48} -을 나타내고(여기서, R ^{44}, R ^{45}, R ^{46}, R ^{47} 및 R ^{48} 은 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄), R ^{29} 는 전술한 바와 같다];

16) C $_{1-4}$ 알킬X ^{9} C $_{1-4}$ 알킬R ^{29} [여기서, X ^{9} 는 -O-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -NR ^{49} C(O)-, -C(O)NR ^{50} -, -SO $_2$ NR ^{51} -, -NR ^{52} SO $_2$ - 또는 -NR ^{53} -을 나타내고(여기서, R ^{49}, R ^{50}, R ^{51}, R ^{52} 및 R ^{53} 는 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄), R ^{29} 는 전술한 바와 같다];

17) C $_{1-4}$ 알킬X ^{9} C $_{1-4}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 는 전술한 바와 같다);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노, *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N* -C $_{1-4}$ 알킬아미노술포닐 및 *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노술포닐로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-5}$ 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노, *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬) 아미노, 아미노술포닐, *N* -C $_{1-4}$ 알킬아미노술포닐 및 *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-5}$ 알키닐;

20) C $_{2-5}$ 알케닐X ^{9} C $_{1-4}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 는 전술한 바와 같다);

21) C $_{2-5}$ 알키닐X ^{9} C $_{1-4}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 는 전술한 바와 같다); 및

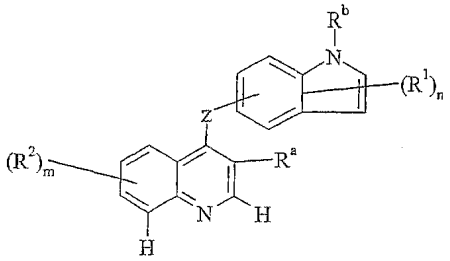
22) C $_{1-4}$ 알킬R ^{54} (C $_{1-4}$ 알킬) $_q$ (X ^{9}) $_r$ R ^{55} [여기서, X ^{9} 는 전술한 바와 같고, q는 0 또는 1이며, r은 0 또는 1이고, R ^{54} 및 R ^{55} 는 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 O, S 및 N로부터 독립적으로 선택된 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기로부터 선택되며, C $_{1-3}$ 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C $_{1-4}$ 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C $_{1-4}$ 시아노알킬, C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 히드록시알킬, C $_{1-4}$ 알콕시, C $_{1-4}$ 알콕시C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알킬술포닐C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알콕시카르보닐, C $_{1-4}$ 아미노알킬, C $_{1-4}$ 알킬아미노, 디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노C $_{1-4}$ 알킬, 디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알킬아미노C $_{1-4}$ 알콕시, 디(C $_{1-4}$ 알킬) 아미노C $_{1-4}$ 알콕시 및 -(-O-) $_f$(C $_{1-4}$ 알킬) $_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C $_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 단 R ^{54} 는 수소일 수 없다];

및 추가로 여기서 R ^{5} X ^{1} - 중의 임의의 C $_{1-5}$ 알킬, C $_{2-5}$ 알케닐 또는 C $_{2-5}$ 알키닐기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위하여 사용되는 의약의 제조에서의 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 염, 또는 이의 프로드러그, 예컨대 에스

테르 또는 아미드의 용도를 제공한다.

화학식 IA



상기 식에 있어서,

Z는 -0-, -NH-, -S-, -CH $_2$ - 또는 직접 결합이고; Z는 인돌기의 4-, 5-, 6- 또는 7-위치 중 임의의 위치에서 인돌기의 벤즈 고리와 연결되며;

n은 0 내지 5의 정수이고; 임의의 R ^{1} 치환기는 인돌기의 임의의 유리 탄소 원자에 부착할 수 있으며, 상기 유리 탄소 원자는 인돌기의 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-위치 중 임의의 위치에 있을 수 있고;

m은 0 내지 3의 정수이며;

R ^{a} 는 수소를 나타내고;

R ^{b} 는 수소, C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알콕시C $_{1-4}$ 알킬, 아미노C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-3}$ 알킬아미노C $_{1-4}$ 알킬, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{1-5}$ 알킬(고리 A)을 나타내며, 여기서 고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, *N* -메틸피페라지닐, *N* -에틸피페라지닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되고;

R ^{1} 은 수소, 옥소, 히드록시, 할로게노, C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알콕시, C $_{1-4}$ 알콕시C $_{1-4}$ 알킬, 아미노C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-3}$ 알킬아미노C $_{1-4}$ 알킬, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{1-5}$ 알킬(고리 B)를 나타내며, 여기서 고리 B는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, *N* -메틸피페라지닐, *N* -에틸피페라지닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되고;

R ^{2} 는 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C $_{1-3}$ 알킬, C $_{1-3}$ 알콕시, C $_{1-3}$ 알킬술파닐, -NR ^{3} R ^{4} (여기서, R ^{3} 및 R ^{4} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 수소 또는 C $_{1-3}$ 알킬을 나타낸다) 또는 R ^{5} X ^{1} -[여기서, X ^{1} 는 직접 결합, -0-, -CH $_2$ -, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -NR ^{6} C(O)-, -C(O)NR ^{7} -, -SO $_2$ NR ^{8} -, - NR ^{9} SO $_2$ - 또는 -NR ^{10} -을 나타내고(여기서, R ^{6} , R ^{7} , R ^{8} , R ^{9} 및 R ^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄), R ^{5} 는 하기 22개의 기 중의 하나로부터 선택된다:

1) 수소, 옥시라닐C $_{1-4}$ 알킬 또는 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{1-5}$ 알킬;

2) C $_{1-5}$ 알킬X ^{2} C(O)R ^{11} [여기서, X ^{2} 는 -O- 또는 -NR ^{12} -(여기서, R ^{12} 는 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄)를 나타내고, R ^{11} 은 C $_{1-3}$ 알킬, -NR ^{13} R ^{14} 또는 -OR ^{15} (여기서, R ^{13} , R ^{14} 및 R ^{15} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 수소, C $_{1-5}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄)를 나타낸다];

3) C $_{1-5}$ 알킬X ^{3} R ^{16} [여기서, X ^{3} 은 -O-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -OC(O)-, -NR ^{17} C(O)-, -C(O)NR ^{18} -, -SO $_2$ NR ^{19} -, -NR ^{20} SO $_2$ - 또는 -NR ^{21} -을 나타내고(여기서, R ^{17} , R ^{18} , R ^{19} , R ^{20} 및 R ^{21} 은 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타낸다), R ^{16} 은 수 소, C $_{1-3}$ 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원 포화된 헤테로시클릭기를 나타내며, C $_{1-3}$ 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C $_{1-4}$ 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C $_{1-4}$ 시아노알킬, C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 히드록시알킬, C $_{1-4}$ 알콕시, C $_{1-4}$ 알콕시C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알킬술포닐C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알콕시카르보닐, C $_{1-4}$ 아미노알킬, C $_{1-4}$ 알킬아미노, 디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노C $_{1-4}$ 알킬, 디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-4}$ 알킬아미노

C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-4} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이며, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{1-5} 알킬X^4 C_{1-5} 알킬X^5 R^{22} [여기서, X^4 및 X^5 는 동일하거나 상이하고, 각각은 -O-, -S-, -SO-, -SO$_2$-, -NR^{23}C(O)-, -C(O)NR^{24}-, -SO_2NR^{25}-, -$NR^{26}SO_2$- 또는 -NR^{27}-이며(여기서, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} 및 R^{27} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타낸다), R^{22} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타낸다];

5) R^{28} [여기서, R^{28} 는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기(탄소 또는 질소를 통하여 연결됨)이고, 헤테로시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-4} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

6) C_{1-5} 알킬R^{28} (여기서, R^{28} 는 전술한 바와 같다);

7) C_{2-5} 알케닐R^{28} (여기서, R^{28} 는 전술한 바와 같다);

8) C_{2-5} 알키닐R^{28} (여기서, R^{28} 는 전술한 바와 같다);

9) R^{29} [여기서, R^{29} 는 피리돈기, 페닐기 또는 O, N 및 S로부터 선택되는 1-3 헤테로원자를 갖는 5-6-원 방향족 헤테로시클릭기(탄소 또는 질소를 통하여 연결됨)를 나타내고, 피리돈기, 페닐기 또는 방향족 헤테로시클릭기는 히드록시, 할로게노, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, -C(O)$NR^{30}R^{31}$, -NR^{32}C(O)R^{33} (여기서, R^{30}, R^{31}, R^{32} 및 R^{33} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄) 및 -(-O-)$_f$(C_{1-4} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 0, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원 포화된 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 5개 이하의 치환기를 보유할 수 있다];

10) C_{1-5} 알킬R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) C_{2-5} 알케닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

12) C_{2-5} 알키닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

13) C_{1-5} 알킬X^6 R^{29} [여기서, X^6 는 -O-, -S-, -SO-, -SO$_2$-, -NR^{34}C(O)-, -C(O)NR^{35}-, -SO_2NR^{36}-, -$NR^{37}SO_2$- 또는 -NR^{38}-을 나타내고(여기서, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37} 및 R^{38} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄) R^{29} 는 전술한 바와 같다];

14) C_{2-5} 알케닐X^7 R^{29} [여기서, X^7 는 -O-, -S-, -SO-, -SO$_2$-, -NR^{39}C(O)-, -C(O)NR^{40}-, -SO_2NR^{41}-, -$NR^{42}SO_2$- 또는 -NR^{43}-을 나타내고(여기서, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42} 및 R^{43} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타낸다) R^{29} 는 전술한 바와 같다];

15) C_{2-5} 알키닐X^8 R^{29} [여기서, X^8 는 -O-, -S-, -SO-, -SO$_2$-, -NR^{44}C(O)-, -C(O)NR^{45}-, -SO_2NR^{46}-, -$NR^{47}SO_2$- 또는 -NR^{48}-을 나타내고(여기서, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47} 및 R^{48} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{29} 는 전술한 바와 같다];

16) C_{1-4} 알킬X^9 C_{1-4} 알킬R^{29} [여기서, X^9 는 -O-, -S-, -SO-, -SO$_2$-, -NR^{49}C(O)-, -C(O)NR^{50}-, -SO_2NR^{51}-, -$NR^{52}SO_2$- 또는 -NR^{53}-을 나타내고(여기서, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52} 및 R^{53} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{29} 는 전술한 바와 같다];

17) C_{1-4} 알킬X^9 C_{1-4} 알킬R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬) 아미노술포닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

20) C_{2-5} 알케닐X^{9} C_{1-4} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다);

21) C_{2-5} 알키닐X^{9} C_{1-4} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다); 및

22) C_{1-4} 알킬R^{54} (C_{1-4} 알킬)$_{q}$ (X^{9})$_{r}$ R^{55} [여기서, X^{9} 는 전술한 바와 같고, q는 0 또는 1이며, r은 0 또는 1이고, R^{54} 및 R^{55} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜 틸, 시클로헥실 및 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기로부터 선택되며, C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 -(-O-)$_{f}$ (C_{1-4} 알킬)$_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있으며, 단 R^{54} 는 수소일 수 없다];

및 추가로 여기서 $R^{5}X^{1}$- 중의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

Z는 -O-, -NH-, -S- 또는 직접 결합인 것이 바람직하다.

Z는 -O-, -NH- 또는 -S-인 것이 더욱 바람직하다.

구체적으로, Z는 -O- 또는 -NH-, 특히 -0-이다.

Z는 인돌기, 아자인돌기 또는 인다졸기의 5- 또는 6-위치에서 인돌기, 아자인돌기 또는 인다졸기와 연결되는 것이 바람직하다.

Z는 인돌기, 아자인돌기 또는 인다졸기의 5-위치에서 인돌기, 아자인돌기 또는 인다졸기와 연결되는 것이 더욱 바람직하다.

Z는 인돌기의 5- 또는 6-위치에서 인돌기와 연결되는 것이 바람직하다.

Z는 인돌기의 5-위치에서 인돌기와 연결되는 것이 더욱 바람직하다.

R^{a} 는 수소인 것이 바람직하다.

R^{b} 는 수소, C_{1-2} 알킬, C_{2-3} 알케닐아미노C_{2-3} 알킬, C_{2-3} 알키닐아미노C_{2-3} 알킬 또는 -C_{2-4} 알킬(고리 A)를 나타내고, 여기서 고리 A는 피페리디닐 및 피페라지닐로부터 선택되며, 여기서 고리 A는 C_{1-2} 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐, 히드록시, 시아노, 시아노C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐 및 C_{1-2} 알카노일로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있는 것이 바람직하다.

R^{b} 는 수소, 메틸, C_{2-3} 알케닐아미노C_{2-3} 알킬, C_{2-3} 알키닐아미노C_{2-3} 알킬 또는 -C_{2-3} 알킬(고리 A)를 나타내고, 여기서 고리 A는 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸술포닐피페라진-1-일, 4-시아노피페라진-1-일, 4-시아노메틸피페라진-1-일, 4-(프로프-2-엔-1-일)피페라진-1-일, 4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일 및 4-히드록시피페 리디노로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다.

구체적으로, R^{b} 는 수소 또는 메틸, 특히 수소이다.

R^1 이 수소, 옥소, 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, 아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, -C_{1-5} 알킬(고리 B)을 나타내고, 여기서 고리 B는 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, N-메틸피페라진-1-일, N-에틸피페라진-1-일, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 것이 유리하다.

구체적으로, R^1 은 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로게노를 나타낸다.

특히, R^1 은 메틸, 플루오로, 클로로 또는 브로모를 나타내고, 좀더 구체적으로는 메틸 또는 플루오로를 나타낸다.

n은 0 내지 3의 정수인 것이 바람직하다.

n은 0, 1 또는 2인 것이 더욱 바람직하다.

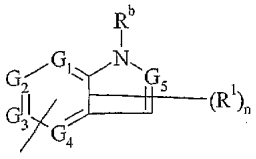
본 발명의 하나의 관점에 따르면, G_1 은 질소이고 G_2, G_3, G_4 및 G_5 는 전술한 하나 또는 그 이상의 R^1 치환기를 보유할 수 있는 아자인돌부를 형성하는 -CH-이다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, G_5 는 질소이고 G_1, G_2, G_3 및 G_4 는 전술한 하나 또는 그 이상의 R^1 치환기를 보유할 수 있는 인다졸부를 형성하는 -CH-이 다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5 는 모두 전술한 하나 또는 그 이상의 R^1 치환기를 보유할 수 있는 인돌부를 형성하는 -CH-이다.

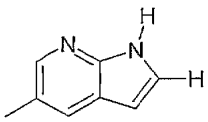
본 발명의 하나의 구체예에서는, 하기 화학식 II의 임의로 치환된 인돌부, 아자인돌부 또는 인다졸부는 4-플루오로-2-메틸인돌-5-일, 2-메틸인돌-5-일, 2-메틸인돌-6-일, 2,3-디메틸인돌-5-일, 1-메틸인돌-5-일, 1,2-디메틸인돌-5-일, 4-플루오로인돌-5-일, 6-플루오로인돌-5-일, 인돌-5-일 및 3-메틸인돌-5-일의 인돌부, 하기 화학식 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일 및 2-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일의 아자인돌부 및 하기 화학식 1*H*-인다졸-5-일의 인다졸부로부터 선택된다.

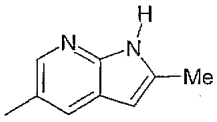
화학식 II



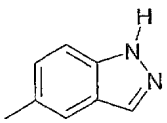
상기 식에 있어서, R^1, R^b, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5 및 n은 전술한 바와 같다.

1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일 및 2-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일:





1*H*-인다졸-5-일:

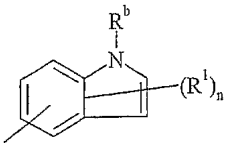


상기 인돌부는 아자인돌부 및 인다졸부보다 선호된다.

본 발명의 또 하나의 구체예에 있어서, 하기 화학식 IIA의 임의로 치환된 인돌부는 4-플루오로-2-메틸인돌-5-일, 2-메틸인돌-5-일, 2-메틸인돌-6-일, 2,3-디메틸인돌-5-일, 1-메틸인돌-5-일, 1,2-디메틸인돌-5-일, 4-플루오로

인돌-5-일, 6-플루오로인돌-5-일 및 인돌-5-일로부터 선택된다.

화학식 IIA



상기 식에 있어서, R^1, R^b 및 n은 전술한 바와 같다.

구체적으로, 화학식 IIA의 임의로 치환된 인돌부는 4-플루오로-2-메틸인돌-5-일, 4-플루오로인돌-5-일 및 6-플루오로인돌-5-일로부터 선택되며, 보다 구체적으로 4-플루오로-2-메틸인돌-5-일이다.

m은 0 내지 2의 정수인 것이 바람직하고, 1 또는 2인 것이 더욱 바람직하며, 2인 것이 가장 바람직하다.

X^1은 직접 결합, -O-, -S-, $-NR^6C(O)-$, $-NR^9SO_2-$ 또는 $-NR^{10}-$을 나타내는 것이 유리하다(여기서, R^6, R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다).

X^1은 직접 결합, -O-, -S-,$-NR^6C(O)-$, $-NR^9SO_2-$(여기서, R^6 및 R^9는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다) 또는 NH를 나타내는 것이 바람직하다.

X^1는 -O-, -S-, $-NR^6C(O)-$(여기서, R^6은 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다) 또는 NH를 나타내는 것이 더욱 바람직하다.

구체적으로, X^1은 -O- 또는 $-NR^6C(O)-$(여기서, R^6는 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다), 더욱 구체적으로 -O- 또는 -NHC(O)-, 특히 -0-를 나타낸다.

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, X^1은 -O- 또는 직접 결합을 나타낸다.

X^2는 -O- 또는 NR^{12} (여기서, R^{12}는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)를 나타내는 것이 유리하다.

X^3은 -0-, -S-, -SO-, $-S0_2-$, $-NR^{17}(O)-$, $-NR^{20}SO_2-$ 또는 $-NR^{21}-$(여기서, R^{17}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 유리하다.

X^3은 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ 또는 $-NR^{21}-$(여기서, R^{21}은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 바람직하다.

X^3은 -O- 또는 $-NR^{21}-$(여기서, R^{21}은 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다)을 나타내는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 또 하나의 관점에 의면, X^3는 -O-, $-SO_2-$, $-NR^{20}SO_2-$ 또는 $-NR^{21}-$(여기서, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타낸다.

X^4 및 X^5는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 -0-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ 또는 $-NR^{27}-$(여기서, R^{27}는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 유리하다.

X^4 및 X^5는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 -O-, -S- 또는 $-NR^{27}-$(여기서, R^{27}는 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 바람직하다.

X^4 및 X^5는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 -0- 또는 -NH-인 것이 더욱 바람직하다.

특히 X^4 및 X^5는 각각 -0-을 나타낸다.

X^6 은 -O-, -S- 또는 $-NR^{38}$ -(여기서, R^{38} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 유리하다.

X^6 은 -O- 또는 $-NR^{38}$ -(여기서, R^{38} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다)을 나타내는 것이 바람직하다.

특히, X^6 은 -O-를 나타낸다.

X^7 은 -O-, -S- 또는 $-NR^{43}$ -(여기서, R^{43} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 유리하다.

X^7 은 -O- 또는 $-NR^{43}$ -(여기서, R^{43} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다)을 나타내는 것이 바람직하다.

X^8 은 -O-, -S- 또는 $-NR^{48}$ -(여기서, R^{48} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 유리하다.

X^8 은 -O- 또는 $-NR^{48}$ -(여기서, R^{48} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다)을 나타내는 것이 바람직하다.

X^9 는 -O-, -S- 또는 $-NR^{53}$ -(여기서, R^{53} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸을 나타낸다)을 나타내는 것이 유리하다.

X^9 는 -O- 또는 $-NR^{53}$ -(여기서, R^{53} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다)을 나타내는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, X^9 는 -O-, $-CONR^{50}$ - 또는 $-NR^{53}$ -(여기서, R^{50} 및 R^{53} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다)을 나타낸다.

R^{28} 은 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리 디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노기인 것이 적절하다.

R^{28} 은 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노기인 것이 유리하다.

본 발명의 하나의 구체예에서는, R^{28} 은 $-(-O-)_f(C_{1-3}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노이다.

구체적으로, R^{28} 는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알 킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬 및 C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노기이다.

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, R^{28} 는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬 및 C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노기인 것이 바람직하다.

R^{29} 가 5-6-원 방향족 헤테로시클릭기인 경우, 이것은 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 헤테로원자인 것이 바람직하고, 이 중에서 N인 것이 더욱 바람직하며, 전술한 바와 같이 치환될 수 있다.

R^{29} 는 구체적으로는 전술한 바와 같이 치환될 수 있는 피리돈, 페닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴 또는 피리다지닐기이고, 더욱 구체적으로는 전술한 바와 같이 치환될 수 있는 피리돈, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴 또는 트리아졸릴기, 특히 피리돈, 피리딜, 이미다졸릴 또는 트리아졸릴기이다.

본 발명의 하나의 구체예에서는, R^{29} 는 피리돈, 페닐 또는 O, N 및 S로부터 선택되는 1 내지 3의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 방향족 헤테로시클릭기를 나타내 고, 상기 기는 전술한 치환기로부터 선택되는 바람직하게는 2 이하의 치환기, 보다 바람직하게는 1 이하의 치환기를 보유할 수 있다.

R^{29} 의 정의에 있어서, 치환기들은 할로게노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 시아노 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}\text{ 알킬})_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 것이 적절하다.

R^{29} 의 정의에 있어서, 치환기들은 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}\text{ 알킬})_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 것이 더욱 적절하다.

R^{29} 의 정의에서 본 발명의 또 하나의 실시 상태에 따르면, 치환기들은 할로게노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 시아노로부터 선택되는 것이 적절하고, 치환기들은 클로로, 플루오로, 메틸 및 에틸로부터 선택되는 것이 더욱 적절하다.

R^{54} 및 R^{55} 는 각각 독립적으로 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}\text{ 알킬})_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 것이 유리하다.

R^{54} 및 R^{55} 는 각각 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노기로부터 선택되고, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}\text{ 알킬})_g$ 고리 D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 것이 바람직하다.

R^{54} 및 R^{55} 는 각각 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴 리노 및 티오모르폴리노기로부터 선택되고, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}\text{ 알킬})_g$ 고리 D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있는 것이 더욱 바람직하다.

구체적으로, R^{54} 및 R^{55} 는 각각 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노기로부터 선택되고, 이 기는 $-(-O-)_f(C_{1-3}\text{ 알킬})_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다.

더욱 구체적으로, R^{54} 및 R^{55} 는 각각 치환되지 않은 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노기로부터 선택된다.

R^{2} 는 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 $R^{5}X^{1}-$를 나타내는 것이 적절하다[여기서, X^{1} 은 전술한 바와 같고, R^{5} 는 하기 22개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) 옥시라닐C_{1-4} 알킬 또는 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-5} 알킬, 또는 히드록시 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알킬;

2) C_{2-3} 알킬$X^{2}C(O)R^{11}$ [여기서, X^{2} 는 전술한 바와 같고, R^{11} 은 C_{1-3} 알킬, $NR^{13}R^{14}$ 또는 $-OR^{15}$ (여기서, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸이다)를 나타낸다];

3) C_{2-4} 알킬$X^{3}R^{16}$ [여기서, X^{3} 은 전술한 바와 같고, R^{16} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기를 나타내며, C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_{f}(C_{1-4}$ 알킬$)_{g}$ 고리 D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{2-3} 알킬$X^{4}C_{2-3}$ 알킬$X^{5}R^{22}$ (여기서, X^{4} 및 X^{5} 는 전술한 바와 같고, R^{22} 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타낸다);

5) R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

6) C_{1-5} 알킬R^{56} [여기서, R^{56} 은 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 여기서 헤테로시클릭기는 탄소 원자를 통하여 C_{1-5} 알킬에 연결되며, 헤테로시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_{f}(C_{1-4}$ 알킬$)_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다], 또는 C_{2-5} 알킬R^{57} [여기서, R^{57} 은 하나는 N이고 나머지는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택될 수 있는 1-2의 헤테로원자를 가진 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 헤테로시클릭기는 질소 원자를 통하여 C_{2-5} 알킬에 연결되며, 헤테로시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_{f}(C_{1-4}$ 알킬$)_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

7) C_{3-4} 알케닐R^{58} (여기서, R^{58} 은 전술한 바와 같이 R^{56} 또는 R^{57} 을 나타낸다);

8) C_{3-4} 알키닐R^{58} (여기서, R^{58} 은 전술한 바와 같이 R^{56} 또는 R^{57} 을 나타낸다);

9) R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

10) C_{1-5} 알킬R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) C_{3-5} 알케닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

12) C_{3-5} 알키닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

13) C_{1-5} 알킬$X^{6}R^{29}$ (여기서, X^{6} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

14) C_{4-5} 알케닐$X^{7}R^{29}$ (여기서, X^{7} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

15) C_{4-5} 알키닐$X^{8}R^{29}$ (여기서, X^{8} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

16) C_{2-3} 알킬$X^{9}C_{1-3}$ 알킬R^{29} (여기서, X^{9} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

17) C_{2-3} 알킬X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 은 전술한 바와 같다);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N* -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N* -C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N* -디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N* -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N* -C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N* -디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

20) C_{2-5} 알케닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 은 전술한 바와 같다);

21) C_{2-5} 알키닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 은 전술한 바와 같다); 및

22) C_{1-3} 알킬R^{54} (C_{1-3} 알킬)$_{q}$ (X^{9})$_{r}$ R^{55} (여기서, X^{9}, q, r, R^{54} 및 R^{55} 는 전술한 바와 같다);

및 추가로 여기서 $R^{5}X^{1}$ - 중의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

R^{2} 는 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 $R^{5}X^{1}$ -를 나타내는 것이 유리하다[여기서, X^{1} 은 전술한 바와 같고, R^{5} 는 하기 22개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-4} 알킬, 또는 히드록시 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알킬;

2) C_{2-3} 알킬X^{2} C(O)R^{11} [여기서, X^{2} 는 전술한 바와 같고, R^{11} 은 -$NR^{13}R^{14}$ 또는 -OR^{15} (여기서, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸이다)를 나타낸다];

3) C_{2-4} 알킬X^{3} R^{16} [여기서, X^{3} 은 전술한 바와 같고, R^{16} 은 C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐 및 테트라히드로피라닐로부터 선택되는 기이며, C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-2} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐 또는 테트라히드로피라닐기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_{f}$ (C_{1-3} 알킬)$_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬기로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{2-3} 알킬X^{4} C_{2-3} 알킬X^{5} R^{22} (여기서, X^{4} 및 X^{5} 는 전술한 바와 같고, R^{22} 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타낸다);

5) R^{28} (여기서, R^{28} 는 전술한 바와 같다);

6) C_{1-4} 알킬R^{59} [여기서, R^{59} 는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리딘-1-일, 아제티디닐, 1,3-디옥솔란-2-일, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디티올란-2-일 및 1,3-디티안-2-일로부터 선택되는 기이고, 이 기는 탄소 원자를 통하여 C_{1-4} 알킬에 연결되며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알카노일, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_{f}$ (C_{1-3} 알킬)$_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부 터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다], 또는 C_{2-4} 알킬R^{60} [여기서, R^{60} 은 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 피페리디노로부터 선택되는 기이고, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알카노일, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐, C_{1-2} 알킬술포닐

C $_{1-3}$ 알킬, C $_{1-3}$ 알콕시카르보닐, C $_{1-3}$ 알킬아미노, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노, C $_{1-3}$ 알킬아미노C $_{1-3}$ 알킬, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노C $_{1-3}$ 알킬, C $_{1-3}$ 알킬아미노C $_{1-3}$ 알콕시, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노C $_{1-3}$ 알콕시 및 -(-O-) $_{f}$ (C $_{1-3}$ 알킬) $_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C $_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

7) C $_{3-4}$ 알케닐R ^{61} (여기서, R ^{61} 은 전술한 바와 같이 R ^{59} 또는 R ^{60} 을 나타낸다);

8) C $_{3-4}$ 알키닐R ^{61} (여기서, R ^{61} 은 전술한 바와 같이 R ^{59} 또는 R ^{60} 을 나타낸다);

9) R ^{29} (여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

10) C $_{1-4}$ 알킬R ^{29} (여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) 1-R ^{29} 프로프-1-엔-3-일 또는 1-R ^{29} 부트-2-엔-4-일(여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같고, 단 R ^{5} 는 1-R ^{29} 프로프-1-엔-3-일이고, R ^{29} 는 탄소 원자를 통하여 알케닐기에 연결된다);

12) 1-R ^{29} 프로프-1-인-3-일 또는 1-R ^{29} 부트-2-인-4-일(여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같고, 단 R ^{5} 는 1-R ^{29} 프로프-1-인-3-일이며 R ^{29} 는 탄소 원자를 통하여 알키닐기에 연결된다);

13) C $_{1-5}$ 알킬X ^{6} R ^{29} (여기서, X ^{6} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

14) 1-(R ^{29} X ^{7})부트-2-엔-4-일(여기서, X ^{7} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

15) 1-(R ^{29} X ^{8})부트-2-인-4-일(여기서, X ^{8} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

16) C $_{2-3}$ 알킬X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{29} (여기서, X ^{9} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

17) C $_{2-3}$ 알킬X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 은 전술한 바와 같다);

18) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노, *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N* -C $_{1-4}$ 알킬아미노술포닐 및 *N,N*- 디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-5}$ 알케닐;

19) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노, *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬) 아미노, 아미노술포닐, *N* -C $_{1-4}$ 알킬아미노술포닐 및 *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬) 아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-5}$ 알키닐;

20) C $_{2-4}$ 알케닐X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 은 전술한 바와 같다);

21) C $_{2-4}$ 알키닐X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 은 전술한 바와 같다); 및

22) C $_{1-3}$ 알킬R ^{54} (C $_{1-3}$ 알킬) $_{q}$ (X ^{9}) $_{r}$ R ^{55} (여기서, X ^{9} , q, r, R ^{54} 및 R ^{55} 는 전술한 바와 같다);

및 추가로 여기서 R ^{5} X ^{1} - 중의 임의의 C $_{1-5}$ 알킬, C $_{2-5}$ 알케닐 또는 C $_{2-5}$ 알키닐기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

R ^{2} 는 히드록시, 할로게노, 니트로, 트리플루오로메틸, C $_{1-3}$ 알킬, 시아노, 아미노 또는 R ^{5} X ^{1} -를 나타내는 것이 바람직하다[여기서, X ^{1} 은 전술한 바와 같고, R ^{5} 는 다음 20개의 기 중의 하나로부터 선택된다:

1) 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{1-3}$ 알킬, 또는 히드록시 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-3}$ 알킬;

2) 2-(3,3-디메틸우레이도)에틸, 3-(3,3-디메틸우레이도)프로필, 2-(3-메틸우레이도)에틸, 3-(3-메틸우레이도)프로필, 2-우레이도에틸, 3-우레이도프로필, 2-(*N,N* -디메틸카르바모일옥시)에틸, 3-(*N,N* -디메틸카르바모일옥시)프로필, 2-(*N* -메틸카르바모일옥시)에틸, 3-(*N* -메틸카르바모일옥시)프로필, 2-(카르바모일옥시)에틸, 3-(카

르바모일옥시)프로필, 또는 2-(*N*-메틸-*N*-(부톡시카르보닐)아미노)에틸;

3) C_{2-3} 알킬$X^{3}$$R^{16}$ [여기서, X^{3}은 전술한 바와 같고, R^{16}는 C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐 및 테트라히드로피라닐로부터 선택되는 기이며, 이 기는 탄소 원자를 통하여 X^{3}에 연결되고, C_{1-3} 알킬기는 히드록시, 할로게노 및 C_{1-2} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있으며, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐 또는 테트라히드로피라닐기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_{f}$(C_{1-3} 알킬)$_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 하나의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{2-3} 알킬$X^{4}$$C_{2-3}$ 알킬$X^{5}$$R^{22}$ (여기서, X^{4} 및 X^{5}는 전술한 바와 같고, R^{22}는 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다);

5) R^{28} (여기서, R^{28}은 전술한 바와 같다);

6) C_{1-3} 알킬R^{59} [여기서, R^{59}는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐, 1,3-디옥솔란-2-일, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디티올란-2-일 및 1,3-디티안-2-일로부터 선택되는 기이고, 이 기는 탄소 원자를 통하여 C_{1-3} 알킬에 연결되며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알카노일, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_{f}$(C_{1-3} 알킬)$_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다], 또는 C_{2-3} 알킬R^{60} [여기서, R^{60}은 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 피페리디노로부터 선택되는 기이고, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알카노일, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_{f}$(C_{1-3} 알킬)$_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

7) R^{29} (여기서, R^{29}는 전술한 바와 같다);

8) C_{1-4} 알킬R^{29} (여기서, R^{29}는 전술한 바와 같다);

9) 1-R^{29} 부트-2-엔-4-일(여기서, R^{29}는 전술한 바와 같다);

10) 1-R^{29} 부트-2-인-4-일(여기서, R^{29}는 전술한 바와 같다);

11) C_{1-3} 알킬$X^{6}$$R^{29}$ (여기서, X^{6} 및 R^{29}는 전술한 바와 같다);

12) 1-($R^{29}$$X^{7}$)부트-2-엔-4-일(여기서, X^{7} 및 R^{29}는 전술한 바와 같다);

13) 1-($R^{29}$$X^{8}$)부트-2-인-4-일(여기서, X^{8} 및 R^{29}는 전술한 바와 같다);

14) C_{2-3} 알킬$X^{9}$$C_{1-3}$ 알킬R^{29} (여기서, X^{9} 및 R^{29}는 전술한 바와 같다);

15) C_{2-3} 알킬$X^{9}$$C_{1-3}$ 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28}는 전술한 바와 같다);

16) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

17) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

18) C_{2-3} 알케닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다);

19) C_{2-3} 알키닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다); 및

20) C_{1-3} 알킬R^{54} (C_{1-3} 알킬)$_{q}$ (X^{9})$_{r}$ R^{55} (여기서, X^{9}, q, r, R^{54} 및 R^{55} 는 전술한 바와 같다);

및 추가로 여기서 $R^{5}X^{1}$- 중의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐은 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

더욱 바람직하게는 R^{2} 는 히드록시, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 $R^{5}X^{1}$-을 나타낸다[여기서, X^{1} 은 전술한 바와 같고, R^{5} 는 메틸, 에틸, 벤질, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(에틸술피닐)에틸, 2-(에틸술포닐)에틸, 2-(*N,N*-디메틸술파모일)에틸, 2-(*N*-메틸술파모일)에틸, 2-술파모일에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 3-(메틸아미노)프로필, 2-(에틸아미노)에틸, 3-(에틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디메틸아미노)에틸, 3-(*N,N*-디메틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디에틸아미노)에틸, 3-(*N,N*-디에틸아미노)프로필, 2-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)에틸, 3-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-(메틸피페리디노)에틸, 3-(메틸피페리디노)프로필, 2-(에틸피페리디노)에틸, 3-(에틸피페리디노)프로필, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로필, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페 리디노)에틸, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로필, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-3-일)에틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 3-(피페리딘-3-일)프로필, 3-(피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-2-일)에틸, 3-(피페리딘-2-일)프로필, (1-메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(4-히드록시피페리디노)에틸, 3-(4-히드록시피페리디노)프로필, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(메틸피페리딘-4-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, 2-(에틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(에틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로필, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로필, 1-이소프로필피페리딘-2-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-3-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-4-일메틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프 로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, 3-(피페라진-1-일)프로필, (피롤리딘-2-일)메틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, (2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(*R*)-(2-옥소테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5*S*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(N-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-메틸티아졸-4-일메틸, 2-아세트아미도티아졸-4-일메틸, 1-메틸이미다졸-2-일메틸, 2-(이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-메틸이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-에틸이미다졸-1-일)에틸, 3-(2-메틸이미다졸-1-일)프로필, 3-(2-에틸이미다졸-1-일)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 3-피리딜메틸, 2-(3-피리딜)에틸, 3-(3-피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메 틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-아세틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)프로필, 3-(메틸술피닐)프로필, 3-(메틸술포닐)프로필, 3-(에틸술피닐)프로필, 3-(에틸술포닐)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((*N*-(1-메틸이미다졸-4-일술포닐)-*N*-메틸)아미노)에틸, 2-((*N*-(3-모르폴리노프로필술포닐)-*N*-메틸)아미노)에틸, 2-((N-메틸-*N*-4-피리딜)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2

-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피페리디닐프로필) 피페리딘-4-일메틸, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 2-(1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-모르폴리노프로필) 피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-모르폴리노 -2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(1-메틸피페라진 -4-일)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(N,N-디에틸아미노)-2-히드록시프로필, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필 또는 (2 *S*)-3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필을 나타낸다].

구체적으로, R^2는 C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1-을 나타낸다[여기서, X^1은 전술한 바와 같고, R^5는 에틸, 벤질, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(에틸술피닐)에틸, 2-(에틸술포닐)에틸, 2-(*N,N* -디메틸 술파모일)에틸, 2-(*N* -메틸술파모일)에틸, 2-술파모일에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 3-(메틸아미노)프로필, 2-(에틸아미노)에틸, 3-(에틸아미노)프로필, 2-(*N,N* -디메틸아미노)에틸, 3-(*N,N* -디메틸아미노) 프로필, 2-(*N,N* -디에틸아미노)에틸, 3(*N,N* -디에틸아미노)프로필, 2-(N-메틸- *N* -메틸술포닐아미노)에틸, 3-(*N* -메틸- *N* -메틸술포닐아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-(메틸피페리디노)에틸, 3-(메틸피페리디노)프로필, 2-(에틸피페리디노)에틸, 3-(에틸피페리디노)프로필, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로필, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)에틸, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로필, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-3-일)에틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 3-(피페리딘-3-일)프로필, 3-(피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-2-일)에틸, 3-(피페리딘-2-일)프로필, (1-메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(4-히드록시피페리디노)에틸, 3-(4-히드록시피페리디노)프로필, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(메틸피페리딘-4-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, 2-(에틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(에틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메톡시 에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로필, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로필, 1-이소프로필피페리딘-2-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-3-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-4-일메틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1- (시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, 3-(피페라진-1-일)프로필, (피롤리딘-2-일)메틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, (2-옥소-테트라히드로 -2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(*R*)-(2-옥소테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5 *S*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(*N* -(2-메톡시에틸)- *N* -메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(*N* -(2-메톡시에틸)- *N* -메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-메틸티아졸-4-일메틸, 2-아세트아미도티아졸-4-일메틸, 1-메틸이미다졸-2-일메틸, 2-(이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-메틸이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-에틸이미다졸-1-일)에틸, 3-(2-메틸이미다졸-1-일)프로필, 3-(2-에틸이미다졸-1-일)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 3-피리딜메틸, 2-(3-피리딜)에틸, 3-(3-피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,3-디히드로-1-피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)

에틸, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-아세틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)프로필, 3-(메틸술피닐)프로필, 3-(메틸술포닐)프로필, 3-(에틸술피닐)프로필, 3-(에틸술포닐)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((*N* -(1-메틸이미다졸-4-일술포닐)- *N* -메틸)아미노)에틸, 2-((*N* -(3-모르폴리노프로필술포닐) *N* -메틸)아미노)에틸, 2-((*N* -메틸- *N* -4-피리딜)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘- 4-일메틸, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 2-(1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2S)-3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드 록시프로필, (2 *R*)-3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필 또는 (2 *S*)-3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필을 나타낸다].

더욱 구체적으로 R^2는 C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1-을 나타낸다[여기서, X^1은 전술한 바와 같고, R^5는 에틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(에틸술피닐)에틸, 2-(에틸술포닐)에틸, 2-(*N,N* -디메틸술파모일)에틸, 2-(*N* -메틸술파모일)에틸, 2-술파모일에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 3-(메틸아미노)프로필, 2-(에틸아미노)에틸, 3-(에틸아미노)프로필, 2-(*N,N* -디메틸아미노)에틸, 3-(*N,N* -디메틸아미노)프로필, 2-(*N,N* -디에틸아미노)에틸, 3-(*N,N* -디에틸아미노)프로필, 2-(*N* -메틸- *N* -메틸술포닐아미노)에틸, 3-(*N* -메틸- *N* -메틸술포닐아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-(메틸피페리디노)에틸, 3-(메틸피페리디노)프로필, 2-(에틸피페리디노)에틸, 3-(에틸피페리디노)프로필, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로필, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)에틸, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로필, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-3-일)에틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 3-(피페리딘-3-일)프로필, 3-(피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-2-일)에틸, 3-(피페리딘-2-일)프로필, (1-메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(4-히드록시피페리디노)에틸, 3-(4-히드록시피페리디노)프로필, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘- 4-일)메틸, 2-(메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(메틸피페리딘-4-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, 2-(에틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(에틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로필, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로필, 1-이소프로필피페리딘-2-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-3-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-4-일메틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, 3-(피페라진-1-일)프로필, (피롤리딘-2-일)메틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, (2-옥소-테트라히드로 -2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(*R*)-(2-옥소테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5 *S*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(*N* -(2-메톡시에틸)- *N* -메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(*N* -(2-메톡시에틸)- *N* -메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 3-피리딜메틸, 2-(3-피리딜)에틸, 3-(3-

피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-아세틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필, 2-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)프로필, 3-(메틸술피닐)프로필, 3-(메틸술포닐)프로필, 3-(에틸술피닐)프로필, 3-(에틸술포닐)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((*N* -(3-모르폴리노프로필술포닐)- *N* -메틸)아미노)에틸, 2-((*N* -메틸- *N* -4-피리딜)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에 톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메틸 또는 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 2-(1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일)에틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록 시프로필, (2 *R*)-3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필 또는 (2 *S*)-3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필을 나타낸다].

또 하나의 관점에 있어서, R^2 는 에톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2-히드록시에톡시, 3-히드록시프로폭시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-(메틸술피닐)에톡시, 2-(메틸술포닐)에톡시, 2-(에틸술피닐)에톡시, 2-(에틸술포닐)에톡시, 2-(*N,N* -디메틸술파모일)에톡시, 2-(*N* -메틸술파모일)에톡시, 2-술파모일에톡시, 2-(메틸아미노)에톡시, 3-(메틸아미노)프로폭시, 2-(에틸아미노)에톡시, 3-(에틸아미노)프로폭시, 2-(*N,N* -디메틸아미노)에톡시, 3-(*N,N* -디메틸아미노)프로폭시, 2-(*N,N* -디에틸아미노)에톡시, 3-(*N,N* -디에틸아미노)프로폭시, 2-(*N* -메틸- *N* -메틸술포닐아미노)에톡시, 3-(*N* -메틸- *N* -메틸술포닐아미노)프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 2-(메틸피페리디노)에톡시, 3-(메틸피페리디노)프로폭시, 2-(에틸피페리디노)에톡시, 3-(에틸피페리디노)프로폭시, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에톡시, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로폭시, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)에톡시, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로폭시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일 메톡시, 2-(피페리딘-3-일)에톡시, 2-(피페리딘-4-일)에톡시, 3-(피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(피페리딘-2-일)에톡시, 3-(피페리딘-2-일)프로폭시, (1-메틸피페리딘-3-일)메톡시, (1-메틸피페리딘-4-일)메톡시, 2-(4-히드록시피페리디노)에톡시, 3-(4-히드록시피페리디노)프로폭시, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메톡시, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메톡시, 2-(메틸피페리딘-3-일)에톡시, 2-(메틸피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에톡시, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(1-시아노메틸피페리딘 -4-일)프로폭시, 2-(에틸피페리딘-3-일)에톡시, 2-(에틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로폭시, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메톡시, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메톡시, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에톡시, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)프로폭시, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메톡시, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메톡시, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에톡시, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로폭시, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로폭시, 1-이소프로필피페리딘-2-일메톡시, 1-이소프로필피페리딘-3-일메톡시, 1-이소프로필피페리딘-4-일메톡시, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에톡시, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에톡시, 2-(1-이소프로필피페리딘4-일)에톡시, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로폭시, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프로 폭시, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(피페리딘-4-일옥시)에톡시, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로폭시, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에톡시, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로폭시, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에톡시, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로폭시, 2-(피페라진-1-일)에톡시, 3-(피페라진-1-일)프로폭시, (피롤리딘-2-일)메톡시, 2-(피롤리딘-1-일)에톡시, 3-(피롤리딘-1-일)프로폭시, (2-옥소-테트라히드로-2H피롤리딘-5-일)메톡시, 5(*R*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤

리딘-5-일)메톡시, (5 *S*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메톡시, (1,3-디옥솔란-2-일)메톡시, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에톡시, 2-(2-메톡시에틸아미노)에톡시, 2-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)에톡시, 2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로폭시, 3-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)프로폭시, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에톡시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에톡시, 4-피리딜메톡시, 2-(4-피리딜)에톡시, 3-(4-피리딜)프로폭시, 3-피리딜메톡시, 2-(3-피리딜)에톡시, 3-(3-피리딜)프로폭시, 2-(4-피리딜옥시)에톡시, 2-(4-피리딜아미노)에톡시, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에톡시, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에톡시, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로폭시, 2-티오모르폴리노에톡시, 3-티오모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에톡시, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시, 2-(메톡시에톡시)에톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시, 2-(4-아세틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로폭시, 2-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸술포닐피페라진-1-일)프로폭시, 3-(메틸술피닐)프로폭시, 3-(메틸술포닐)프로폭시, 3-(에틸술피닐)프로폭시, 3-(에틸술포닐)프로폭시, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 2-((*N*-(3-모르폴리노프로필술포닐)-*N*-메틸)아미노)에톡시, 2-((*N*-메틸-*N*-4-피리딜)아미노)에톡시, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로폭시, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에톡시, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로폭시, 2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로폭시, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에톡시, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로폭시, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일옥시, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메톡시, 2-(1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(2아제티디닐에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일)에톡시, 3-모르폴리노-2-히드록시프로폭시, (2 *R*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로폭시, (2 *S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로폭시, 3-피페리디노-2-히드록시프로폭시, (2 *R*)-3-피페리디노-2-히드록시프로폭시, (2 *S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로폭시, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로폭시, (2 *R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로폭시, (2 *S*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로폭시, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로폭시, (2 *R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로폭시, (2 *S*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로폭시, 3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로폭시, (2 *R*)-3(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로폭시, (2 *S*)-3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로폭시, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, (2 *R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, (2 *S*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, 3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, (2 *R*)-3(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시 또는 (2 *S*)-3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시를 나타낸다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, R^2 는 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1-을 나타내는 것이 적절하다[여기서, X^1 은 전술한 바와 같고, R^5 는 하기 22개의 기 중의 하나로부터 선택된다:

1) 옥시라닐C_{1-4} 알킬 또는 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-5} 알킬, 또는 히드록시 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알킬;

2) C_{2-3} 알킬$X^2C(O)R^{11}$ [여기서, X^2 는 전술한 바와 같고, R^{11} 은 C_{1-3} 알킬, $-NR^{13}R^{14}$ 또는 $-OR^{15}$ (여기서, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 각각 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸이다)를 나타낸다];

3) C_{2-4} 알킬X^3R^{16} [여기서, X^3 는 전술한 바와 같고, R^{16} 는 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기를 나타내며, C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬) 아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-4}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{2-3} 알킬X^{4} C_{2-3} 알킬X^{5} R^{22} (여기서, X^{4} 및 X^{5} 는 전술한 바와 같고, R^{22} 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타낸다);

5) R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

6) C_{1-5} 알킬R^{56} [여기서, R^{56} 은 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 헤테로시클릭기는 탄소 원자를 통하여 C_{1-5} 알킬에 연결되며, 헤테로시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_{f}(C_{1-4}$ 알킬$)_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다], 또는 C_{2-5} 알킬R^{57} [여기서, R^{57} 은 하나는 N이고 나머지는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택될 수 있는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 헤테로시클릭기는 질소 원자를 통하여 C_{2-5} 알킬에 연결되며, 헤테로시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_{f}(C_{1-4}$ 알킬$)_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

7) C_{3-4} 알케닐R^{58} (여기서, R^{58} 은 전술한 바와 같이 R^{56} 또는 R^{57} 을 나타낸다);

8) C_{3-4} 알키닐R^{58} (여기서, R^{58} 은 전술한 바와 같이 R^{56} 또는 R^{57} 을 나타낸다);

9) R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

10) C_{1-5} 알킬R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) C_{3-5} 알케닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

12) C_{3-5} 알키닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

13) C_{1-5} 알킬X^{6} R^{29} (여기서, X^{6} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

14) C_{4-5} 알케닐X^{7} R^{29} (여기서, X^{7} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

15) C_{4-5} 알키닐X^{8} R^{29} (여기서, X^{8} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

16) C_{2-3} 알킬X^{9} C_{1-3} 알킬R^{29} (여기서, X^{9} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

17) C_{2-3} 알킬X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬) 아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬) 아미노술포닐로부터 선택 되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

20) C_{2-5} 알케닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다);

21) C_{2-5} 알키닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다); 및

22) C_{1-3} 알킬R^{54} (C_{1-3} 알킬$)_{q}(X^{9})_{r}R^{55}$ (여기서, X^{9}, q, r, R^{54} 및 R^{55} 는 전술한 바와 같다);

및 추가로 여기서 R^5X^1- 중의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐은 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, R^2 는 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1-을 나타내는 것이 유리하다[여기서, X^1 전술한 바와 같고, R^5 는 하기 22개의 기 중의 하나로부터 선택된다:

1) 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-4} 알킬, 또는 히드록시 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알킬;

2) C_{2-3} 알킬$X^2C(O)R^{11}$ [여기서, X^2 는 전술한 바와 같고, R^{11} 은 $-NR^{13}R^{14}$ 또는 $-OR^{l5}$ (여기서, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 각각 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸이다)를 나타낸다];

3) C_{2-4} 알킬X^3R^{16} [여기서, X^3 은 전술한 바와 같고, R^{16} 은 C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐 및 테트라히드로피라닐로부터 선택되는 기이고, C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-2} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있으며, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐 또는 테트라히드로피라닐기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{2-3} 알킬X^4C_{2-3} 알킬X^5R^{22} (여기서, X^4 및 X^5 는 전술한 바와 같고, R^{22} 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타낸다);

5) R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

6) C_{1-4} 알킬R^{59} [여기서, R^{59} 은 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리딘-1-일, 아제티디닐, 1,3-디옥솔란-2-일, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디티올란-2-일 및 1,3-디티안-2-일로부터 선택되는 기이고, 이 기는 탄소 원자를 통하여 C_{1-4} 알킬에 연결되며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}$ 알킬)g고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다], 또는 C_{2-4} 알킬R^{60} [여기서, R^{60} 은 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 피페리디노로부터 선택되는 기이고, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-3}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

7) C_{3-4} 알케닐R^{61} (여기서, R^{61} 은 전술한 바와 같이 R^{59} 또는 R^{60} 을 나타낸다);

8) C_{3-4} 알키닐R^{61} (여기서, R^{61} 은 전술한 바와 같이 R^{59} 또는 R^{60} 을 나타낸다);

9) R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

10) C_{1-4} 알킬R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) 1-R^{29} 프로프-1-엔-3-일 또는 1-R^{29} 부트-2-엔-4-일(여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같고, 단 R^5 가 1-R^2

^{9} 프로프-1-엔-3-일인 경우 R ^{29} 는 탄소 원자를 통하여 알케닐기에 연결된다);

12) 1-R ^{29} 프로프-1-인-3-일 또는 1-R ^{29} 부트-2-인-4-일(여기서, R ^{29} 는 전술한 바와 같고, 단 R ^{5} 가 1-R ^{29} -프로프-1-인-3-일인 경우 R ^{29} 는 탄소 원자를 통하여 알키닐기에 연결된다);

13) C $_{1-5}$ 알킬X ^{6} R ^{29} (여기서, X ^{6} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

14) 1-(R ^{29} X ^{7})부트-2-엔-4-일(여기서, X ^{7} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

15) 1-(R ^{29} X ^{8})부트-2-인-4-일(여기서, X ^{8} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

16) C $_{2-3}$ 알킬X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{29} (여기서, X ^{9} 및 R ^{29} 는 전술한 바와 같다);

17) C $_{2-3}$ 알킬X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 는 전술한 바와 같다);

18) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노, *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬) 아미노, 아미노술포닐, *N* -C $_{1-4}$ 알킬아미노술포닐 및 *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-5}$ 알케닐;

19) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C $_{1-4}$ 알킬아미노, *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N* -C $_{1-4}$ 알킬아미노술포닐 및 *N,N* -디(C $_{1-4}$ 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-5}$ 알키닐;

20) C $_{2-4}$ 알케닐X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 은 전술한 바와 같다);

21) C $_{2-4}$ 알키닐X ^{9} C $_{1-3}$ 알킬R ^{28} (여기서, X ^{9} 및 R ^{28} 은 전술한 바와 같다); 및

22) C $_{1-3}$ 알킬R ^{54} (C $_{1-3}$ 알킬) $_{q}$ (X ^{9}) $_{r}$ R ^{55} (여기서, X ^{9} , q, r, R ^{54} 및 R ^{55} 는 전술한 바와 같다);

및 추가로 여기서 R ^{5} X ^{1} - 중 임의의 C $_{1-5}$ 알킬, C $_{2-5}$ 알케닐 또는 C $_{2-5}$ 알키닐기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, R ^{2} 는 히드록시, 할로게노, 니트로, 트리플루오로메틸, C $_{1-3}$ 알킬, 시아노, 아미노 또는 R ^{5} X ^{1} -을 나타내는 것이 바람직하다[여기서, X ^{1} 는 전술한 바와 같고, R ^{5} 는 하기 20개의 기 중의 하나로부터 선택된다:

1) 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{1-3}$ 알킬, 또는 히드록시 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C $_{2-3}$ 알킬;

2) 2-(3,3-디메틸우레이도)에틸, 3-(3,3-디메틸우레이도)프로필, 2-(3-메틸우레이도)에틸, 3-(3-메틸우레이도)프로필, 2-우레이도에틸, 3-우레이도프로필, 2-(*N,N* -디메틸카르바모일옥시)에틸, 3-(*N,N* -디메틸카르바모일옥시)프로필, 2-(*N* -메틸카르바모일옥시)에틸, 3-(*N* -메틸카르바모일옥시)프로필, 2-(카르바모일옥시)에틸, 3-(카르바모일옥시)프로필, 또는 2-(*N* -메틸- *N* -(부톡시카르보닐)아미노)에틸;

3) C $_{2-3}$ 알킬X ^{3} R ^{16} [여기서, X ^{3} 는 전술한 바와 같고, R ^{16} 는 C $_{1-3}$ 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐 및 테트라히드로피라닐로부터 선택되는 기이며, 이 기는 탄소 원자를 통하여 X ^{3} 에 연결되고, C $_{1-3}$ 알킬기는 히드록시, 할로게노 및 C $_{1-2}$ 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있으며, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐 또는 테트라히드로피라닐기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C $_{1-2}$ 시아노알킬, C $_{1-2}$ 알킬, C $_{1-2}$ 히드록시알킬, C $_{1-2}$ 알콕시, C $_{1-2}$ 알콕시C $_{1-3}$ 알킬, C $_{1-2}$ 알킬술포닐C $_{1-3}$ 알킬, C $_{1-2}$ 알콕시카르보닐, C $_{1-3}$ 알킬아미노, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노, C $_{1-3}$ 알킬아미노C $_{1-3}$ 알킬, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노C $_{1-3}$ 알킬, C $_{1-3}$ 알킬아미노C $_{1-3}$ 알콕시, 디(C $_{1-3}$ 알킬)아미노C $_{1-3}$ 알콕시 및 -(-O-) $_{f}$ (C $_{1-3}$ 알킬) $_{g}$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 하나의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C $_{2-3}$ 알킬X ^{4} C $_{2-3}$ 알킬X ^{5} R ^{22} (여기서, X ^{4} 및 X ^{5} 는 전술한 바와 같고, R ^{22} 는 수소 또는 C $_{1-2}$ 알킬을 나타낸다);

5) R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

6) C_{1-3} 알킬R^{59} [여기서, R^{59} 은 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐, 1,3-디옥솔란-2-일, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디티올란-2-일 및 1,3-디티안-2-일로부터 선택되는 기이고, 이 기는 탄소 원자를 통하여 C_{1-3} 알킬에 연결되며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-3} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다] 또는 C_{2-3} 알킬R^{60} [여기서, R^{60} 은 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 피페리디노로부터 선택되는 기이고, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-3} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

7) R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

8) C_{1-4} 알킬R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

9) 1-R^{29} 부트-2-엔-4-일(여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

10) 1-R^{29} 부트-2-인-4-일(여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) C_{1-3} 알킬X^{6} R^{29} (여기서, X^{6} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

12) 1-(R^{29} X^{7})부트-2-엔-4-일(여기서, X^{7} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

13) 1-(R^{29} X^{8})부트-2-인-4-일(여기서, X^{8} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

14) C_{2-3} 알킬X^{9} C_{1-3} 알킬R^{29} (여기서, X^{9} 및 R^{29} 는 전술한 바와 같다);

15) C_{2-3} 알킬X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 은 전술한 바와 같다);

16) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

17) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

18) C_{2-3} 알케닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 은 전술한 바와 같다);

19) C_{2-3} 알키닐X^{9} C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다); 및

20) C_{1-3} 알킬R^{54} (C_{1-3} 알킬)$_q$(X^{9})$_r$$R^{55}$ (여기서, X^{9}, q, r, R^{54} 및 R^{55} 는 전술한 바와 같다);

및 추가로 여기서 $R^{5}X^{1}$- 중 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, 더욱 바람직하게는 R^{2} 는 히드록시, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 $R^{5}X^{1}$-을 나타낸다[여기서, X^{1} 은 전술한 바와 같고, R^{5} 는 메틸, 에틸, 벤질, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(에틸술피닐)에틸, 2-(에틸술포닐)에틸, 2-(*N,N*-디메틸술파모일)에틸, 2-(*N*-메틸술파모일)에틸, 2-술파모일에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 3-(메틸아미노)프로필, 2-(에틸아미노)에틸, 3-(에틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디메틸아미노)

에틸, 3-*N,N*-디메틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디에틸아미노)에틸, 3-(*N,N*-디에틸아미노)프로필, 2-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)에틸, 3-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-(메틸피페리디노)에틸, 3-(메틸피페리디노)프로필, 2-(에틸피페리디노)에틸, 3-(에틸피페리디노)프로필, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로필, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)에틸, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로필, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-3-일)에틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 3-(피페리딘-3-일)프로필, 3-(피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-2-일)에틸, 3-(피페리딘-2-일)프로필, (1-메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(메틸피페리딘-4-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, 2-(에틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(에틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로필, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로필, 1-이소프로필피페리딘-2-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-3-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-4-일메틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, 3-(피페라진-1-일)프로필, (피롤리딘-2-일)메틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, (2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(*R*)-(2-옥소테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5*S*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-메틸티아졸-4-일메틸, 2-아세트아미도티아졸-4-일메틸, 1-메틸이미다졸-2-일메틸, 2-(이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-메틸이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-에틸이미다졸-1-일)에틸, 3-(2-메틸이미다졸-1-일)프로필, 3-(2-에틸이미다졸-1-일)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 3-(메틸술피닐)프로필, 3-(메틸술포닐)프로필, 3-(에틸술피닐)프로필, 3-(에틸술포닐)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((*N*-(1-메틸이미다졸-4-일술포닐)-*N*-메 틸)아미노)에틸, 2-((*N*-(3-모르폴리노프로필술포닐)-*N*-메틸)아미노)에틸, 2-((*N*-메틸-*N*-4-피리딜)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진 -1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메틸 또는 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2*R*)-3피페리디노-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-피롤리딘 -1-일-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)2-히드록시프로필, (2*S*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N*-디에틸아미노)-2- 히드록시프로필, (2*R*)-3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로필, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-(이 소프로필아미노)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필 또는 (2*S*)-3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필을 나타낸다].

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 구체적으로 R^2는 C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1-를 나타낸다[여기서, X^1은 전술한 바와 같고, R^5는 에틸, 벤질, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(에틸술피닐)에틸, 2-(에틸술포닐)에틸, 2-(*N,N*-디메틸술파모일)에틸, 2-(*N*-메틸술파모일)에틸, 2-술파모일에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 3-(메틸아미노)프로필, 2-(에틸아미노)에틸, 3-(에틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디메틸아미노)에틸, 3-(*N,N*-디메틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디에틸아미노)에틸, 3-(*N,N*-디에틸아미노)프로필, 2-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)

에틸, 3-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-(메틸피페리디노)에틸, 3-(메틸피페리디노)프로필, 2-(에틸피페리디노)에틸, 3-(에틸피페리디노)프로필, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로필, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)에틸, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로필, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-3-일)에틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 3-(피페리딘-3-일)프로필, 3-(피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-2-일)에틸, 3-(피페리딘-2-일)프로필, (1-메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)메틸, (1-시 아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(메틸피페리딘-4-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, 2-(에틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(에틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로필, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로필, 1-이소프로필피페리딘-2-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-3-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-4-일메틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, 3-(피페라진-1-일)프로필, (피롤리딘-2-일)메틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, (2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(*R*)-(2-옥소테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5*S*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-메틸티아졸-4-일메틸, 2-아세트아미도티아졸-4-일메틸, 1-메틸이미다졸-2-일메틸, 2-(이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-메틸이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-에틸이미다졸-1-일)에틸, 3-(2-메틸이미다졸-1-일)프로필, 3-(2-에틸이미다졸-1-일)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 3-(메틸술피닐)프로필, 3-(메틸술포닐)프로필, 3-(에틸술피닐)프로필, 3-(에틸술포닐)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((N-(1-메틸이미다졸-4-일술포닐)-*N*-메틸)아미노)에틸, 2-((*N*-(3-모르폴리노프로필술포닐)-N-메틸)아미노)에틸, 2-((*N*-메틸-*N*-4-피리딜)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라 진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메틸 또는 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로필, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2*S*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2*R*)-3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필 또는 (2*S*)-3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필을 나타낸 다].

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 더욱 구체적으로 R^2는 C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1-을 나타낸다[여기서, X^1은 전술한 바와 같고, R^5는 에틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(에틸술피닐)에틸, 2-(에틸술포닐)에틸, 2-(*N,N*-디메틸술파모일)에틸, 2-(*N*-메틸술파모일)에틸, 2-술파모일에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 3-(메틸아미노)프로필, 2-(에틸아미노)에틸, 3-(에틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디메틸아미노)에틸, 3-(*N,N*-디메틸아미노)프로필, 2-(*N,N*-디에틸아미노)에틸, 3-(*N,N*-디에틸아미노)프로필, 2-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)에틸, 3-(*N*-메틸-*N*-메틸술포닐아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-

피페리디노프로필, 2-(메틸피페리디노)에틸, 3-(메틸피페리디노)프로필, 2-(에틸피페리디노)에틸, 3-(에틸피페리디노)프로필, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로필, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)에틸, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로필, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-(피페리딘-3-일)에틸, 2-(피페리딘-4-일)에틸, 3-(피페리딘-3-일)프로필, 3-(피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-2-일)에틸, 3-(피페리딘-2-일)프로필, (1-메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2- (1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(메틸피페리딘 -4-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, 2-(에틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(에틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로필, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로필, 1-이소프로필피페리딘-2-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-3-일메틸, 1-이소프로필피페리딘-4-일메틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, 3-(피페라진-1-일)프로필, (피롤리딘-2-일)메틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, (2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(*R*)-(2-옥소테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5 *S*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘- 5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(*N* -(2-메톡시에틸)- *N* -메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(*N* -(2-메톡시에틸)- *N* -메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1, 2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 3-(메틸술피닐)프로필, 3-(메틸술포닐)프로필, 3-(에틸술피닐)-프로필, 3-(에틸술포닐)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((*N* -(3-모르폴리노프로필술포닐)- *N* -메틸)아미노)에틸, 2-((*N* -메틸- *N* -4-피리딜)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-모르폴리노에 틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노메틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메틸 또는 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(*N,N* -디에틸아미노)-2-히드록시프로필, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *S*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, 3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필, (2 *R*)-3-(*N, N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필 또는 (2 *S*)-3-(*N,N* -디이소프로필아미노)-2-히드록시프로필을 나타낸다]
.

또 하나의 관점에 있어서, R ^{2} 는 에톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2-히드록시에톡시, 3-히드록시프로폭시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-(메틸술피닐)에톡시, 2-(메틸술포닐)에톡시, 2-(에틸술피닐)에톡시, 2-(에틸술포닐)에톡시, 2-(*N,N* -디메틸술파모일)에톡시, 2-(*N* -메틸술파모일)에톡시, 2-술파모일에톡시, 2-(메틸아미노)에톡시, 3-(메틸아미노)프로폭시, 2-(에틸아미노)에톡시, 3-(에틸아미노)프로폭시, 2-(*N,N* -디메틸아미노)에톡시, 3-(*N,N* -디메틸아미노)프로폭시, 2-(*N,N* -디에틸아미노)에톡시, 3-(*N,N* -디에틸아미노)프로폭시, 2-(*N* -메틸- *N* -메틸술포닐아미노)에톡시, 3-(*N* -메틸- *N* -메틸술포닐아미노)프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 2-(메틸피페리디노)에톡시, 3-(메틸피페리디노)프로폭시, 2-(에틸피페리디노)에톡시, 3-(에틸피페리디노)프로폭시, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에톡시, 3-((2-메톡시에틸)피페리디노)프로폭시, 2-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)에톡시, 3-((2-메틸술포닐)에틸피페리디노)프로폭시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-(피페리딘-3-일)에톡시, 2-(피페리딘-4-일)에

톡시, 3-(피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(피페리딘-2-일)에톡시, 3-(피페리딘-2-일)프로폭시, (1-메틸피페리딘-3-일)메톡시, (1-메틸피페리딘-4-일)메톡시, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메톡시, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메톡시, 2-(메틸피페리딘-3-일)에톡시, 2-(메틸피페리딘-4-일)에톡시, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에톡시, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-(메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(에틸피페리딘-3-일)에톡시, 2-(에틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-(에틸피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(에틸피페리딘-4-일)프로폭시, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메톡시, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메톡시, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)에톡시, 2-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)프로폭시, 3-((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)메톡시, (1-(2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)메톡시, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)에톡시, 2-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)에톡시, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-3-일)프로폭시, 3-((2-메틸술포닐에틸)피페리딘-4-일)프로폭시, 1-이소프로필피페리딘-2-일메톡시, 1-이소프로필피페리딘-3-일메톡시, 1-이소프로필피페리딘-4-일메톡시, 2-(1-이소프로필피페리딘-2-일)에톡시, 2-(1-이소프로필피페리딘-3-일)에톡시, 2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에톡시, 3-(1-이소프로필피페리딘-2-일)프로폭시, 3-(1-이소프로필피페리딘-3-일)프로폭시, 3-(1-이소프로필피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(피페리딘-4-일옥시)에톡시, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로폭시, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에톡시, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로폭시, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에톡시, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로폭시, 2-(피페라진-1-일)에톡시, 3-(피페라진-1-일)프로폭시, (피롤리딘-2-일)메톡시, 2-(피롤리딘-1-일)에톡시, 3-(피롤리딘-1-일)프로폭시, (2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메톡시, 5(*R*)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메톡시, (5*S*)-(2-옥소테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메톡시, (1,3-디옥솔란-2-일)메톡시, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에톡시, 2-(2-메톡시에틸아미노)에톡시, 2-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)에톡시, 2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로폭시, 3-(*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸아미노)프로폭시, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에톡시, 2-(1,2,4-트리아 졸-1-일)에톡시, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에톡시, 4-피리딜메톡시, 2-(4-피리딜)에톡시, 3-(4-피리딜)프로폭시, 2-(4-피리딜옥시)에톡시, 2-(4-피리딜아미노)에톡시, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에톡시, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에톡시, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로폭시, 2-티오모르폴리노에톡시, 3-티오모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에톡시, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시, 2-(2-메톡시에톡시)에톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 3-(메틸술피닐)프로폭시, 3-(메틸술포닐)프로폭시, 3-(에틸술피닐)프로폭시, 3-(에틸술포닐)프로폭시, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 2-((*N*-(3-모르폴리노프로필술포닐)-*N*-메틸)아미노)에톡시, 2-((*N*-메틸-*N*-4-피리딜)아미노)에톡시, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로폭시, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에톡시, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로폭시, 2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로폭시, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에톡시, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로폭시, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일옥시, 1-(2-피롤리디닐에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-피롤리디닐프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-피페리디닐에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-피페리디닐프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-티오모르폴리노프로필)피페리딘-4-일메톡시, 1-(2-아제티디닐에틸)피페리딘-4-일메톡시, 1-(3-아제티디닐프로필)피페리딘-4-일메톡시, 3-모르폴리노-2-히드록시프로폭시, (2*R*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로폭시, (2*S*)-3-모르폴리노-2-히드록시프로폭시, 3-피페리디노-2-히드록시프로폭시, (2*R*)-3-피페리디노-2-히드록시프로폭시, (2*S*)-3-피페리디노-2-히드록시프로폭시, 3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로폭시, (2*R*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로폭시, (2*S*)-3-피롤리딘-1-일-2-히드록시프로폭시, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로폭시, (2*R*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로폭시, (2*S*)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로폭시, 3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로폭시, (2*R*)-3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로폭시, (2*S*)-3-(*N,N*-디에틸아미노)-2-히드록시프로폭시, 3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, (2*R*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, (2*S*)-3-(이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, 3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시, (2*R*)-3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시 또는 (2*S*)-3-(*N,N*-디이소프로필아미노)-2-히드록시프로폭시를 나타낸다.

R^2 치환기 중의 하나가 R^5X^1-인 경우, 이 치환기 R^5X^1-은 퀴놀린 고리의 5- 또는 7-위치에 있는 것이 바람직하고, 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 것이 더욱 바람직하다.

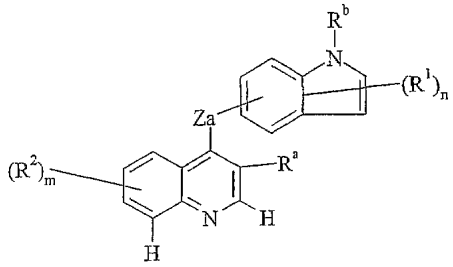
R^2 치환기 중의 하나가 퀴놀린 고리의 6-위치에 있는 경우, 이것은 수소, 할로게노, C_{1-3} 알킬, 트리플루오로메틸, 시아노, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬술파닐 또는 $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 전술한 바와 같다)인 것이 바람직하다.

R^2 치환기 중의 하나가 퀴놀린 고리의 6-위치에 있는 경우, 이것은 수소, C_{1-3} 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬술파닐, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 니트로인 것이 더욱 바람직하다.

R^2 치환기 중의 하나가 퀴놀린 고리의 6-위치에 있는 경우, 이것은 구체적으로 수소, 메톡시 또는 시아노, 특히 시아노이다.

본 발명의 또 하나의 관점에 있어서, 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위하여 사용되는 의약의 제조에서의 하기 화학식 Ia 화합물이나 이의 염, 또는 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르 또는 아미드의 용도를 제공한다.

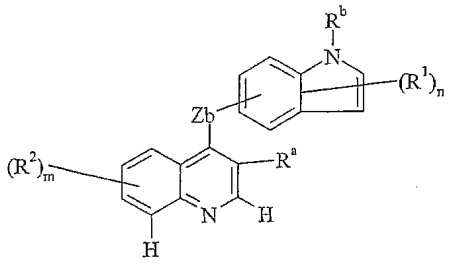
화학식 Ia



상기 식에 있어서, R^a, R^b, R^1, R^2, n 및 m은 전술한 바와 같고, Za는 -O-, -NH- 또는 -S-을 나타낸다.

본 발명의 또 하나의 관점에 있어서, 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위하여 사용되는 의약의 제조에서의 하기 화학식 Ib 화합물이나 이의 염, 또는 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르 또는 아미드의 용도를 제공한다.

화학식 Ib



상기 식에 있어서, R^a, R^b, R^1, R^2, n 및 m은 전술한 바와 같고, Zb는 -O- 또는 -NH-를 나타낸다.

본 발명의 또 하나의 관점에 있어서, 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위하여 사용되는 의약의 제조에 있어서 상기 화학식 Ib 중 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 R^2가 수소, 메틸, 메톡시 및 클로로로부터 선택되는 임의의 것일 수 없는 화학식 Ib의 화합물이나 이의 염, 또는 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르 또는 아미드의 용도를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, 상기 화학식 I의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 상기 화학식 IA의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 상기 화학식 Ia의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 상기 화학식 Ib의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 상기 화학식 I 중 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 R^2가 수소, 메틸, 메톡시 및 클로로로부터 선택되는 임의의 것일 수 없는 화학식 I의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 상기 화학식 IA 중 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 R^2가 수소, 메틸, 메톡시 및 클로로로부터 선택되는 임의의 것일 수 없는 화학식 IA의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 상기 화학식 Ia 중 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 R^2가 수소, 메틸, 메톡시 및 클로로로부터 선택되는 임의의 것일 수 없는 화학식 Ia의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 또 하나의 관점에 따르면, 상기 화학식 Ib 중 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 R^2가 수소, 메틸, 메톡시 및 클로로로부터 선택되는 임의의 것일 수 없는 화학식 Ib의 화합물과 이의 염 및 이의 프로드러그, 예컨대 에스테르, 아미드 및 술파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드를 제공한다.

본 발명의 하나의 관점에 의하면, 바람직한 화합물은 하기 화합물들 및 이들의 염이다:

6-시아노-4-(2-메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시)퀴놀린, 및

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린.

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, 바람직한 화합물은 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-((4-피리딜)메톡시)퀴놀린과 이의 염이다:

본 발명의 또 하나의 관점에 의하면, 더욱 바람직한 화합물은 하기 화합물들과 이들의 염이다:

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일아미노)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일옥시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린, 및

6-시아노-4-(3-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린.

본 발명의 또 하나의 더욱 바람직한 화합물은 6-시아노-4-(인돌-5-일아미노) -7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린과 이의 염이다.

본 발명의 바람직한 화합물로는 하기 화합물들 및 이들의 염이 있다:

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일아미노)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일옥시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀 린,

6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린, 및

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린.

본 발명의 또 하나의 바람직한 화합물은 6-시아노-4-(인돌-5-일아미노)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린 및 이의 염이다.

불확실함을 피하기 위하여, 본 명세서에서 어떤 기가 '상기' 또는 '전술한'으로 한정되는 경우, 상기 기는 가장 처음 존재하고 가장 넓은 정의 뿐만 아니라 그 기에 대한 바람직한 정의의 각각 및 전부를 포함한다.

본 명세서에 있어서, 다른 언급이 없는 한 용어 '알킬'은 직쇄 및 분지쇄 알킬기를 모두 포함하지만, '프로필'과 같은 개개의 알킬기에 대한 언급은 단지 직쇄에 한정된다. 유사한 규칙이 다른 일반적인 용어에도 적용된다. 다른 언급이 없는 한 용어 '알킬'은 탄소 원자가 1~6개, 바람직하게는 1~4개인 쇄를 말하는 것이 유리하다. 본 명세서에서 용어 '알콕시'는 다른 언급이 없는 한 '알킬'-O-기를 포함하며, 여기서 '알킬'은 전술한 바와 같다. 본 명세서에서 용어 '아릴'은 다른 언급이 없는 한 필요한 경우 할로겐, 알킬, 알콕시, 니트로, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기(여기서 알킬 및 알콕시는 전술한 바와 같다)를 보유할 수 있는 C_{6-10} 아릴기를 포함한다. 본 명세서에서 용어 '아릴옥시'는 다른 언급이 없는 한 '아릴'-O-기를 포함하며, 여기서 '아릴'은 전술한 바와 같다. 본 명세서에서 용어 '술포닐옥시'는 알킬술포닐옥시 및 아릴술포닐옥시기를 말하며, 여기서 '알킬' 및 '아릴'은 전술한 바와 같다. 본 명세서에서 용어 '알카노일'은 다른 언급이 없는 한 포르밀 및 알킬C=O 기를 포함하며, 여기서 '알킬'은 전술한 바와 같다. 예컨대, C_{2} 알카노일은 에타노일이고 $CH_{3}C=O$를 말하며, C_{1} 알카노일은 포르밀이고 CHO를 말한다. 본 명세서에 있어서, 다른 언급이 없는 한 용어 '알케닐'은 직쇄 및 분지쇄 알케닐기를 모두 포함하지만, 2-부테닐과 같은 개개의 알케닐기에 대한 언급은 단지 직쇄에만 한정된다. 다른 언급이 없는 한 용어 '알케닐'은 탄소 원자가 2~5개, 바람직하게는 탄소 원자가 3~4개인 쇄를 말하는 것이 유리하다. 본 명세서에 있어서, 다른 언급이 없는 한 용어 '알키닐'은 직쇄 및 분지쇄 알키닐기를 모두 포함하지만, 2-부티닐과 같은 개개의 알키닐기에 대한 언급은 단지 직쇄에만 한정된다. 다른 언급이 없는 한 용어 '알키닐'은 탄소 원자가 2~5개, 바람직하게는 탄소 원자가 3~4개인 쇄를 말하는 것이 유리하다. 다른 언급이 없는 한 용어 '할로알킬'은 예컨대 트리플루오로메틸과 같은 하나 또는 그 이상의 할로게노기를 보유하는 전술한 알킬기를 말한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, R^{2}가 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-5} 알킬인 경우, R^{2}는 C_{1-3} 알킬로부터 또는 $R^{5}X^{1}$기(여기서, X^{1}은 직접 결합 또는 $-CH_{2}-$이고, R^{5}는 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-5} 알킬이다)로부터 선택된다.

본 발명의 범위 내에서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이 호변 이성(tautomerism) 현상을 나타낼 수 있다는 점과 본 명세서 내의 화학식은 단지 가능한 호변 이성체 중의 하나라는 점을 이해하여야 한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 임의의 호변 이성체를 포함하며, 단지 상기 화학식 내에서 사용된 어떤 하나의 호변 이성체에 한정되는 것이 아니라는 것을 이해하여야 한다. 본 명세서 내의 화학식은 단지 가능한 화학식 중의 하나만을 나타낼 수 있으며, 본 명세서는 본 명세서에서 그림으로 나타내는 것이 가능한 형태만이 아니라 모든 가능한 호변 이성체를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다는 것을 인식하게 될 것이다. 또한, 이러한 비대칭 탄소 원자는 전술한 호변 이성체에 관여하며, 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 임의의 호변 이성체 뿐만 아니라 임의의 키랄형(순수한 거울상 이성체, 스칼레미(scalemic) 및 라세미 혼합물 모두를 포함함)을 포함하고, 상기 화학식 내에서 사용된 어떤 하나의 호변 이성체 또는 키랄형에 한정되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 모든 광학 이성체 및 부분입체 이성체를 포함

하는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 키랄 화합물들의 이름에 있어서, (*R,S*)는 임의의 스칼레미 또는 라세미 혼합물을 의미하는 반면 (*R*) 및 (*S*)는 거울상 이성체를 의미한다. 이름에 (*R,S*), (*R*) 또는 (*S*)이 없는 경우, 그 이름은 임의의 스칼레미 또는 라세미 혼합물을 말하는 것으로 이해되어야 하며, 여기서 스칼레미 혼합물은 *R* 및 *S* 거울상 이성체를 임의의 상대 비율로 포함하는 것이고 라세미 혼합물은 *R* 및 *S* 거울상 이성체를 50:50의 비율로 포함하는 것이다.

또한, 상기 화학식 I의 특정 화합물 및 이의 염은 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태, 예컨대 수화 형태로 존재할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 상기 모든 용매화 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, X^1 이 예컨대 화학식 -NR^6C(O)-의 기인 경우 퀴놀린 고리에 부착하는 것은 R^6 기를 보유하는 질소 원자이고 카르보닐기(C(O))는 R^5 에 부착하는 반면, X^1 이 예컨대 화학식 -C(O)NR^7 -의 기인 경우 퀴놀린 고리에 부착하는 것은 카르보닐기이고 R^7 기를 보유하는 질소 원자는 R^5 에 부착한다. 유사한 규칙이 -NR^9SO_2 - 및 -SO_2NR^8 -와 같은 나머지 2개의 원자 X^1 연결기(linking group)에 적용된다. X^1 이 -NR^{10} -인 경우 R^{10} 기를 보유하는 질소 원자는 퀴놀린 고리 및 R^5 에 연결된다. 유사한 규칙이 다른 기들에도 적용된다. X^1 이 -NR^{10} -을 나타내고 R^{10} 이 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬인 경우, 상기 X^1 의 질소 원자에 연결되는 것은 C_{2-3} 알킬부이고, 유사 한 규칙이 다른 기들에 적용된다는 것을 이해하여야 한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, 화학식 I의 화합물에 있어서, R^5 가 예컨대 화학식 C_{1-3} 알킬X^9C_{1-3} 알킬R^{29} 의 기인 경우 X^1 에 연결되는 것은 말단의 C_{1-3} 알킬부이고, 유사하게 R^5 가 예컨대 화학식 C_{2-5} 알케닐R^{28} 의 기인 경우 X^1 에 연결되는 것은 C_{2-5} 알케닐부이며, 유사한 규칙이 다른 기들에 적용되는 것을 이해하여야 한다. R^5 가 1-R^{29} 프로프-1-엔-3-일인 경우 R^{29} 기에 부착되는 것은 첫번째 탄소이고 X^1 에 결합하는 것은 세번째 탄소이며, 유사한 규칙이 다른 기들에 적용된다는 것을 이해하여야 한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, 상기 화학식 I의 화합물에 있어서, R^5 가 예컨대 R^{28} 이고 R^{28} 이 -(-O-)$_f$(C_{1-4} 알킬)$_g$ 고리D 기를 보유하는 피롤리디닐 고리인 경우 피롤리디닐 고리에 연결되는 것은 -O- 또는 C_{1-4} 알킬이고, f 및 g가 모두 0이 아니라면 피롤리디닐 고리에 연결되는 것은 고리 D이며, 유사한 규칙이 다른 기들에 적용된다는 것을 이해하여야 한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, R^{29} 가 C_{1-4} 아미노알킬치환기를 보유하는 경우 R^{29} 에 부착하는 것은 C_{1-4} 알킬부인 반면, R^{29} 가 C_{1-4} 알킬아미노 치환기를 보유하는 경우 R^{29} 에 부착하는 것은 아미노부이며, 유사한 규칙이 다른 기들에 적용된다는 것을 이해하여야 한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, R^{28} 이 C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬 치환기를 보유하는 경우 R^{28} 에 부착하는 것은 C_{1-4} 알킬부이고, 유사한 규칙이 다른 기들에 적용된다는 것을 이해하여야 한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, R^1 이 -C_{1-5} 알킬(고리 B)인 경우 인돌기에 연결되는 것은 알킬쇄이고 알킬쇄에 부착하는 것은 고리 B이며, 유사한 규칙이 다른 기들에도 적용된다는 것을 이해하여야 한다.

임의의 불확실함을 피하기 위하여, R^b 가 C_{2-5} 알케닐아미노C_{1-4} 알킬인 경우 5-원 고리의 질소 원자에 연결되는 것은 C_{1-4} 알킬기이고, 유사한 규칙이 다른 기들에도 적용된다는 것을 이해하여야 한다.

본 발명은 전술한 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 이들의 염에 관한 것이다. 약학 조성물에 사용하기 위한 염은 약학적으로 허용 가능한 염일 것이지만, 기타의 염들은 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 데 유용할 수 있다. 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염으로서는 예컨대 이들 염을 형성하기에 충분히 염기성인 전술한 화학식 I의 화합물의 산 부가염을 포함한다. 이 들 산 부가염으로서는 예컨대 할로겐화수소(특히 염산, 브롬화수소산, 이 중 특히 바람직한 것은 염산)를 갖는 염, 또는 황산이나 인산을 갖는 염, 또는 트리플루오로아세트산, 시트르산이나 말레산을 갖는 염과 같이 약학적으로 허용 가능한 음이온을 제공할 수 있는 무기산 또는 유기산을 갖는 염을 포함한다. 또한, 화학식 I의 화합물이 충분히 산성인 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 양이온을 제공할 수 있는 무기염기 또는 유기염기로 형성될 수 있다. 무기염기 또는 유기염기를 갖는 상기 염으로서는 예컨대 나트륨염이나 칼륨염과 같은 알칼리금속염, 칼슘염이나 마그네슘염과 같은 알칼리토금속염, 암모늄염 또는 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민을 갖는 염을 포함한다.

화학식 I의 화합물 또는 이들의 염, 또는 본 발명의 기타의 화합물들(전술함)은 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용될 수 있는 임의의 공지된 방법에 의하여 제조될 수 있다. 이들 방법으로서는 예컨대 국제 특허 출원 공개 WO 98/13350 및 국제 특허 출원 공개 WO 00/47212(출원 PCT/GB00/00373)에 예시되어 있는 것들을 포함한다. 또한, 상기 방법은 예컨대 고체상 합성법을 포함한다. 상기 방법은 본 발명의 추가의 특징으로 제공되며 이하에서 설명한다.

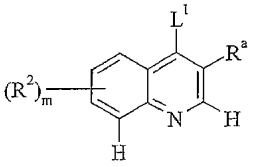
필요한 출발 물질은 유기 화학의 표준 방법에 의하여 얻어질 수 있다. 상기 출발 물질의 제조는 하기의 비한정적인 실시예들에 기재되어 있다. 별법으로, 필요한 출발 물질은 유기화학자의 숙련된 기술 범위 내에 있는 예시된 것들과 유사한 방법으로 얻어질 수 있다.

따라서, 하기 방법 (a) 내지 (f)와 (i) 내지 (vi)이 본 발명의 추가의 특성을 구성한다.

화학식 I 화합물의 합성

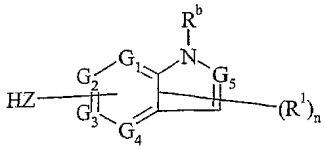
(a) 하기 화학식 III 화합물과 화학식 IV 화합물을 반응시켜 화학식 I의 화합물과 그 염을 얻음으로써 화학식 I 화합물 및 그 염을 제조할 수 있다.

화학식 III



상기 식에서 R^a, R^2 및 m은 상기에서 정의된 바와 같고 L^1은 이탈 가능한 잔기(displaceable moiety)이다.

화학식 IV



상기 식에서 R^b, R^1, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, Z 및 n은 상기에서 정의된 바와 같다.

적절하게 이탈가능한 잔기 L^1은 예를 들어, 할로게노, 알콕시(바람직하게는 C_{1-4} 알콕시), 아릴옥시, 알킬술파닐, 아릴술파닐, 알콕시알킬술파닐 또는 술포닐옥시 기, 예를 들어 클로로, 브로모, 메톡시, 페녹시, 메틸술파닐, 2-메톡시에틸술파닐, 메탄술포닐옥시 또는 톨루엔-4-술포닐옥시기이다.

반응은 염기 존재하에서 이루어지는 것이 유리하다. Z가 -O- 일 때, 상기 염기는 예를 들어 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴리노, *N*-메틸모르폴리노 또는 디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔, 테트라메틸구아니딘과 같은 유기 아민 염기, 또는 예를 들어 나트륨 카르보네이트, 칼륨 카르보네이트, 세슘 카르보네이트, 칼슘 카르보네이트, 나트륨 하이드록시드 또는 칼륨 하이드록시드와 같은 알칼리 금속 카르보네이트 또는 알칼리 토금속 카르보네이트 또는 알칼리 금속 하이드록시드 또는 알칼리 토금속 하이드록시드를 예로 들 수 있다.

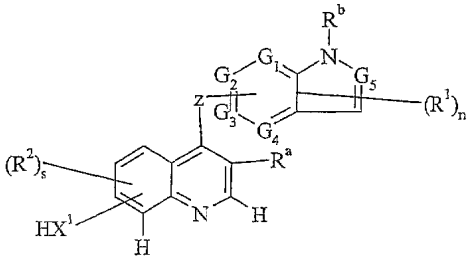
다르게는, 그러한 염기는 예를 들어 나트륨 하이드라이드와 같은 알칼리 금속 하이드라이드, 또는 나트륨 아미드, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨 아미드 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 알칼리 금속 아미드 또는 알칼리 토금속 아미드를 예로 들 수 있다. 상기 반응은 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산과 같은 에테르, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매, 또는 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸 술폭사이드와 같은 쌍극성 비양자성 용매와 같은 불활성 용매 또는 희석제 존재하에서 이루어지는 것이 바람직하다. 상기 반응은 예를 들어 10 ℃ 내지 150 ℃, 바람직하게는 20 ℃ 내 지 110 ℃ 범위의 온도에서 편리하게 이루어진다.

Z가 -NH-인 경우, 반응은 산 또는 염기 중 하나의 존재하에서 이루어지는 것이 유리하다. 그러한 산은, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 2-펜타놀과 같은 알콜 또는 에스테르와 같은 양자성 용매 또는 희석제 존재하의, 염산과 같은 무수 무기산을 예로 들 수 있다.

산염을 얻는 것이 필요한 경우, 유리 염기를 염화수소와 같은 할로겐화수소, 황산, 메탄 술폰산과 같은 술폰산, 또는 아세트산 또는 시트르산과 같은 카르복실산과 같은 산으로 통상적인 방법에 의해 처리할 수 있다.

(b) 하나 이상의 R^2가 R^5X^1이고, 이 때 R^5는 상기에서 정의된 바와 같고 X^1은 -O-, -S-, -OC(O)- 또는 -NR^{10}-인(여기서, R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄) 화학식 I의 화합물과 그 염의 제조는 편리하게 염기(방법(a)에서 전술한 바와 같음)의 존재하에서 하기 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물을 반응시켜 이루어질 수 있다.

화학식 V



상기 식에서, R^a, R^b, Z, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, R^1, R^2 및 n은 전술한 바와 같으며 X^1은 이 부분에서 전술한 바와 같으며 s는 0 내지 2의 정수이다.

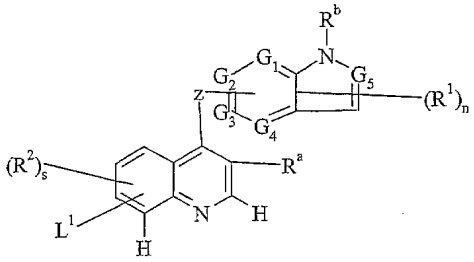
화학식 VI

R^5-L^1

상기 식에서 R^5와 L^1은 전술한 바와 같으며, L^1은 브로모, 메탄술포닐옥시 또는 톨루엔-4-술포닐옥시 기와 같은 할로게노 또는 술포닐옥시기와 같은 이탈가능한 잔기이며, 또는 L^1은 표준 미추노부 조건(Mitsunobu conditions)하에서 알콜로부터 그 자리에서(in situ) 생성될 수도 있다('Organic Reactions', John Wiley amp; Sons Inc., 1992, vol 42, chapter 2, David L Hughes). 반응은 염기(방법 (a)에서 전술한 바와 같음) 존재하에서 이루어지는 것이 바람직하며, 불활성 용매 또는 희석제(방법 (a)에서 전술한 바와 같음)의 존재하에서 이루어지는 것이 유리하며, 예를 들어 10℃ 내지 150℃, 편리하게는 약 50℃의 온도에서 이루어지는 것이 유리하다.

(c) 하나 이상의 R^2가 R^5X^1이고 이 때 R^5는 상기에서 정의된 바와 같고 X^1은 -O-, -S-, -OC(O)- 또는 -NR^{10}-인(여기서, R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄) 화학식 I의 화합물과 그 염의 제조는 하기 화학식 VII의 화합물과 화학식 VIII의 화합물을 반응시켜 이루어질 수 있다.

화학식 VII



화학식 VIII

R^5-X^1-H

상기 식에서 L^1, R^a, R^b, R^1, R^2, R^5, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, Z, n 및 s는 모두 전술한 바와 같으며 X^1은 이 부분에서 전술한 바와 같다.

반응은 염기(방법 (a)에서 전술한 바와 같음) 존재하에서 편리하게 이루어질 수 있으며, 불활성 용매 또는 희석제(방법 (a)에서 전술한 바와 같음)의 존재하에서 이루어지는 것이 유리하며, 예를 들어 10℃ 내지 150℃ 범위, 편리하게는 약 100℃의 온도에서 이루어지는 것이 유리하다.

(d) 하나 이상의 R^2가 R^5X^1이고 이 때 X^1은 전술한 바와 같으며 R^5는 C_{1-5} 알킬R^{62}인 화학식 I의 화합물과 그 염은 하기 화학식 IX의 화합물과 화학식 X의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다.

상기에서 R^{62}는 하기 9개의 기로부터 선택된다:

1) $X^{10}C_{1-3}$ 알킬 [여기서, X^{10}은 -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR^{63}C(O)-$ 또는 $-NR^{64}SO_2-$(여기서, R^{63} 및 R^{64}는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬이다)을 나타낸다];

2) $NR^{65}R^{66}$ (여기서, R^{65} 및 R^{66}은 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬이다);

3) $X^{11}C_{1-5}$ 알킬X^5R^{22} [여기서, X^{11}은 -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR^{67}C(O)-$, $-NR^{68}SO_2-$ 또는 $-NR^{69}-$를 나타내며(여기서, R^{67}, R^{68}, 및 R^{69}는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬이다), X^5 및 R^{22}는 전술한 바와 같다];

4) R^{28} (여기서, R^{28}은 전술한 바와 같다);

5) $X^{12}R^{29}$ [여기서, X^{12}는 -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR^{70}C(O)-$, $-NR^{71}SO_2-$, 또는 $-NR^{72}-$를 나타내며(여기서, R^{70}, R^{71} 및 R^{72}는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬이다), R^{29}는 전술한 바와 같다];

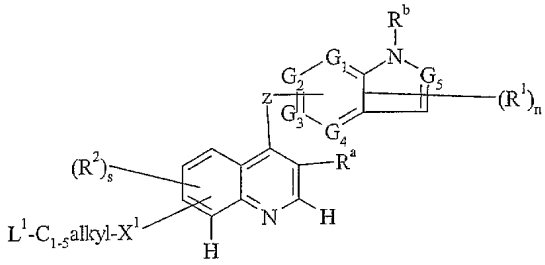
6) $X^{13}C_{1-3}$ 알킬R^{29} [여기서, X^{13}은 -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR^{73}C(O)-$, $NR^{74}SO_2-$ 또는 $-NR^{75}-$를 나타내며(여기서, R^{73}, R^{74} 및 R^{75}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타낸다), R^{29}는 전술한 바와 같다];

7) R^{29} (여기서, R^{29}는 전술한 바와 같다);

8) $X^{13}C_{1-4}$ 알킬R^{28} (여기서, X^{13} 및 R^{28}은 전술한 바와 같다); 및

9) $R^{54}(C_{1-4}$ 알킬$)_q(X^9)_rR^{55}$ (여기서, q, r, X^9, R^{54} 및 R^{55}는 전술한 바와 같다).

화학식 IX



상기 식에서 L^1, X^1, R^a, R^b, R^1, R^2, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, Z, n 및 s는 전술한 바와 같다.

화학식 X

R^{62}-H

상기 식에서 R^{62}는 전술한 바와 같다.

반응은 염기(방법 (a)에서 전술한 바와 같음) 존재하에서 편리하게 이루어질 수 있으며, 불활성 용매 또는 희석제(방법 (a)에서 전술한 바와 같음)의 존재하에서 이루어지는 것이 유리하며, 예를 들어 0℃ 내지 150℃ 범위, 편리하게는 약 50℃의 온도에서 이루어지는 것이 유리하다.

방법 (a)와 (b)가 방법 (c)와 (d)보다 선호된다.

방법 (a)는 방법 (b), (c) 및 (d)보다 선호된다.

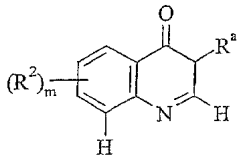
(e) 하나 이상의 치환기 $(R^2)_m$이 $-NR^{76}R^{77}$이며, R^{76}과 R^{77} 중 하나(다른 하나는 수소) 또는 둘다가 C_{1-3} 알킬인 화학식 I의 화합물 및 그 염의 제조는, 치환기 $(R^2)_m$이 아미노기인 화학식 I 화합물을 바람직하게는 전술한 염기의 존재하에서, 알킬화제와 반응시켜 이루어질 수 있다. 그러한 알킬화제는 전술한 바와 같은 이탈가능한 잔기를 함유한 C_{1-3} 알킬 잔기이며, 예로는 C_{1-3} 알킬 할리드(예, C_{1-3} 알킬 클로라이드, C_{1-3} 알킬 브로마이드 또는 C_{1-3} 알킬 이오다이드)를 들 수 있다. 반응은 불활성 용매 또는 희석제(방법 (a)에서 전술한 바와 같음) 존재하에서, 그리고 예를 들어 10℃ 내지 100℃ 범위, 편리하게는 약 상온에서 이루어지는 것이 바람직하다. 하나 이상의 치환기 R^2가 아미노기인 화학식 I의 화합물과 그 염의 제조는 퀴놀린기의 상응하는 위치의 치환기가 니트로기인 화학식 I의 상응하는 화합물을 환원시킴으로써 이루어질 수 있다. 상기 니트로기의 환원은 상기 변환을 위하여 알려져 있는 임의의 방법에 의하여 편리하게 이루어질 수 있다. 환원을 예컨대 팔라듐 또는 백금과 같 은 수소화 반응을 촉매하는데 효과적인 금속의 존재하에, 그리고 전술한 불활성 용매 또는 희석제의 존재하에 니트로 화합물 용액의 수소화에 의하여 수행될 수 있다. 추가의 환원제는 예컨대 활성 철(예컨대 염산과 같은 산의 희석 용매로 철 분말을 세척함으로써 제조됨)과 같은 활성 금속이다. 따라서, 예컨대 상기 환원은 물과 알콜(예컨대, 메탄올 또는 에탄올)의 혼합물과 같은 희석제 또는 용매의 존재하에 니트로 화합물과 활성 금속을 예컨대 50 내지 150 ℃의 온도 범위, 편리하게는 약 70 ℃로 가열함으로써 수행될 수 있다. 퀴놀린 기의 상응하는 위치에서의 치환기가 니트로기인 화학식 I의 화합물 및 그 염의 제조는 전술한 방법들(a-d) 및 후술하는 방법들 (i-v)에 의해, 퀴놀린 기의 상응하는 위치의 치환기가 니트로기인 화학식 (I-XX)의 화합물로부터 선택된 화합물을 이용하여 이루어질 수 있다. 퀴놀린 기의 상응하는 위치에서의 치환기가 니트로기인 화학식 I의 화합물 및 그 염의 제조는 전술한 방법들(a-d) 및 후술하는 방법들 (i-v)에 의해, 퀴놀린 기의 상응하는 위치의 치환기가 니트로기인 화학식 (I-XX)의 화합물로부터 선택된 화합물을 이용하여 이루어질 수 있다.

(f) X^1이 -SO- 또는 $-SO_2-$ 인 화학식 I의 화합물과 그 염은 X^1이 -S- 또는 -SO-(X^1이 $-SO_2-$일 것이 최종 산물에서 요구될 때)인 상응하는 화합물을 산화시켜 제조될 수 있다. 그러한 반응을 위한 통상의 산화 조건 및 시료는 당업계에 공지되어 있다.

<u>중간체의 합성</u>

(i) L^1이 할로게노인 화학식 III의 화합물 및 그 염은 예를 들어 화학식 XI의 화합물을 할로겐화시켜 제조될 수 있다.

화학식 XI



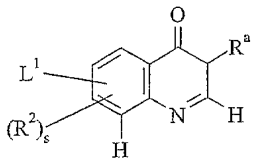
상기 식에서 R^a, R^2 및 m은 전술한 바와 같다.

편리한 할로겐화제는 티오닐 클로라이드, 포스포러스(III) 클로라이드, 포스포러스(V) 옥시클로라이드 및 포스포러스(V) 클로라이드와 같은 무기 산 할라이드를 포함한다. 할로겐화 반응은 메틸렌 클로라이드, 트리클로로메탄 또는 테

트라클로라이드 탄소와 같은 할로겐화된 용매, 또는 벤젠 또는 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매와 같은 불활성 용매 또는 희석제 존재하에서 이루어질 수 있으며, 또는 반응은 용매 없이 이루어질 수도 있다. 반응은 예를 들어 10 ℃ 내지 150℃ 범위, 바람직하게는 약 40℃ 내지 100℃의 온도 범위에서 편리하게 이루어질 수 있다.

화학식 XI의 화합물 및 그 염은 예를 들어 화학식 XII의 화합물을 전술한 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다.

화학식 XII

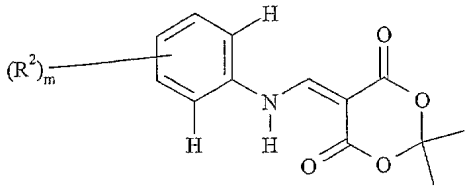


상기 식에서 R^a, R^2, s 및 L^1은 전술한 바와 같다.

반응은 염기(방법 (a)에서 전술한 바와 같음) 존재하에서 편리하게 이루어질 수 있으며, 불활성 용매 또는 희석제(방법 (a)에서 전술한 바와 같음)의 존재하에서 이루어지는 것이 유리하며, 예를 들어 10℃ 내지 150℃ 범위, 편리하게는 약 100℃의 온도에서 이루어지는 것이 유리하다.

화학식 XI의 화합물과 그 염은 또한 화학식 XIII의 화합물을 고리화시켜 화학식 XI의 화합물과 그 염을 형성시켜 제조될 수 있다.

화학식 XIII

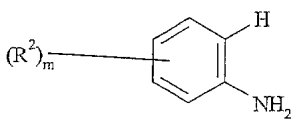


상기 식에서 R^2와 m은 전술한 바와 같다.

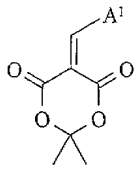
상기 고리화는 에테르, 예컨대 디페닐 에테르와 같은 희석제 또는 불활성 용매의 존재하에 화학식 XIII의 화합물을 상승된 온도, 바람직하게는 200 내지 300 ℃의 범위로 가열시킴으로써 수행될 수 있다.

화학식 XIII의 화합물은 예컨대 하기 화학식 XIV의 화합물을 하기 화학식 XV의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 XIV



화학식 XV

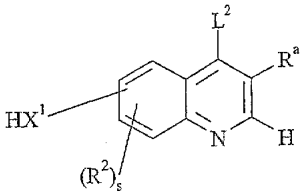


상기 식에서, R ^{2} 및 m은 전술한 바와 같고, A ^{1} 은 알콕시(바람직하게는 C $_{1-4}$ 알콕시)기이다.

상기 반응은 용매로서 에탄올과 같은 알콜의 존재하에서, 유리하게는 예컨대 20 내지 100 ℃, 바람직하게는 50 내지 100 ℃ 범위의 온도에서 수행하는 것이 편리하다.

하나 이상의 R ^{2} 가 R ^{5} X ^{1} 이고 X ^{1} 이 O-, -S-, -SO $_{2}$ -, -OC(O)-, -C(O)NR ^{7} -, -SO $_{2}$ NR ^{8} - 또는 -NR ^{10} -인(여기서 R ^{7} ,R ^{8} 및 R ^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{1-3}$ 알콕시C $_{2-3}$ 알킬을 나타냄) 화학식 III의 화합물 및 그 염은 또한 화학식 XVI의 화 합물을 전술한 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 L ^{1} 이 L ^{2} 에 의해 나타내지는 화학식 III의 화합물을 얻음으로써 제조할 수 있다.

화학식 XVI

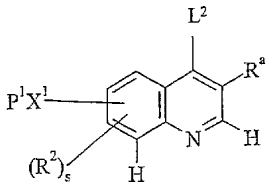


상기 식에서, R ^{a} , R ^{2} 및 s는 전술한 바와 같으며, X ^{1} 은 이 부분에서 전술한 바와 같으며, L ^{2} 는 이탈가능한 보호기를 나타낸다.

L ^{2} 가 클로로기 또는 페녹시기(필요한 경우 할로게노, 니트로 및 시아노로부터 선택되는 최대 5개, 바람직하게는 최대 2개의 치환기를 보유할 수 있음)를 나타내는 화학식 XVI의 화합물이 편리하게 이용된다. 반응은 전술한 방법 (b)에 개시된 조건하에서 편리하게 이루어질 수 있다.

화학식 XVI의 화합물과 그 염은 예를 들어 화학식 XVII의 화합물을 탈보호시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 XVII



상기 식에서 R ^{a} , R ^{2} , s 및 L ^{2} 는 전술한 바와 같으며, P ^{1} 은 보호기이고 X ^{1} 은 화학식 XVI의 화합물을 설명한 부분에서 정의된 바와 같다.

보호기 P ^{1} 의 선택은 유기 화학자의 표준 지식내이며, 예를 들어 *N* -술포닐 유도체(예, *p* -톨루엔술포닐), 카바메이트(예, *t* -부틸 카르보닐), *N* -알킬 유도체(예, 2-클로로에틸, 벤질) 및 아미노 아세탈 유도체(예, 벤질옥시메틸)을 포함하여, 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' T.W.Greene and R.G.M.Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991]과 같은 표준 교과서에 개시된 것을 포함한다. 그러한 보호기의 제거는 상기한 것과 같은 표준 교과서에 개시된 반응 조건을 비롯하여 그러한 전환을 위해 공지된 임의의 방법 또는 관련 방법에 의해 이루어질 수 있다. 탈보호는 문헌에 공

지된 기법에 의해 이루어질 수 있으며, 예를 들어 P^1이 벤질기를 나타내는 경우 탈보호는 수소첨가분해 또는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 이루어질 수 있다.

필요하다면 화학식 III의 한 화합물을 잔기 L^1이 상이한 화학식 III의 다른 화합물로 전환시킬 수 있다. 따라서, 예를 들어 L^1이 할로게노가 아닌 다른 것, 예를 들어 임의로 치환된 페녹시인 화학식 III의 화합물은, 화학식 III의 화합물(L^1이 할로게노가 아님)을 가수분해하여 전술한 화학식 XI의 화합물을 얻고 이어서 화학식 XI의 화합물에 할로겐화물을 도입하여 L^1이 할로겐을 나타내는 화학식 III의 화 합물을 생성함으로써 L^1이 할로게노인 화학식 III의 화합물로 전환될 수 있다.

(ii) 화학식 IV의 화합물은 예를 들어 문헌['Indoles Part I','Indoles Part II', 1972 John Wiley amp; Sons Ltd and 'Indoles Part III' 1979, John Wiley amp; Sons Ltd,(W.J.Houlihan이 편집함)]에 개시된 것들과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

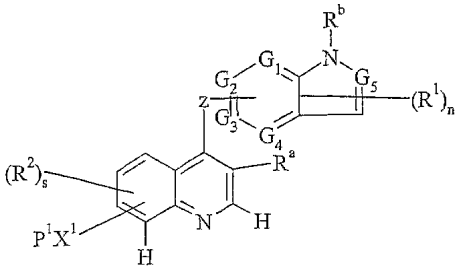
화학식 IV의 화합물은 하기의 실시예들에 개시된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 IV의 화합물은 국제 공개 WO00/47212호(참고로 본원에 포함됨)에 개시된 방법 중 하나에 의해 제조될 수 있으며, 특히 그 중 실시예 48, 182, 237, 242, 250 및 291에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다.

예를 들어 아자인돌 2-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-올은 하기 참고예 1에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

(iii) 전술한 화학식 V의 화합물과 그 염은 화학식 XVIII의 화합물을 예를 들어 상기 (i)에서 개시한 방법에 의해 탈보호시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 XVIII

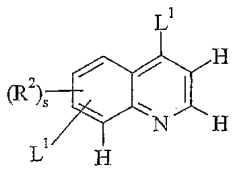


상기 식에서 R^a, R^b, Z, R^1, R^2, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, P^1, n 및 s는 전술한 바와 같으며 X^1은 화학식 V의 화합물을 설명하는 부분에 개시된 바와 같다.

화학식 XVIII의 화합물과 그 염은 전술한 화학식 XVII와 IV의 화합물을 상기의 (a)에 개시된 조건하에서 반응시켜 화학식 XVIII의 화합물 또는 그 염을 얻음으로써 제조할 수 있다.

(iv) 화학식 VII의 화합물과 그 염은 화학식 XIX의 화합물을 전술한 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있으며 이 반응은 예를 들어 상기 (a)에서 전술한 방법에 의해 이루어진다.

화학식 XIX



상기 식에서 R^2, s 및 각 L^1은 전술한 바와 같으며 신놀린 고리의 4-위치의 L^1과 다른 위치의 L^1은 동일하거나 상이할 수 있다.

(v) 전술한 화학식 IX의 화합물과 그 염은 예를 들어 전술한 화학식 V의 화합물을 화학식 XX의 화합물과 반응시켜 화학식 IX의 화합물 또는 그 염을 얻음으로써 제조될 수 있다.

화학식 XX

L^1-C_{1-5} 알킬-L^1

상기 식에서 L^1은 전술한 바와 같다.

(vi) X^1이 -SO- 또는 $-SO_2$-인 중간체 화합물은 X^1이 -S- 또는 -SO-(X^1이 $-SO_2$-인 경우가 최종 생성물에서 요구될 때)인 상응하는 화합물로부터의 산화에 의해 제조될 수 있다. 그러한 반응을 위한 통상적인 산화 조건과 시약은 당업계에 잘 공지되어 있다.

화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이 요구되는 경우, 예를 들어, 상기 화합물을 통상의 방법을 이용하여 산과 반응시켜 얻을 수 있으며, 이 때 산은 약학적으로 허용 가능한 음이온을 가진다.

본원에 개시된 많은 중간체, 예를 들어, 화학식 IV, V, VII, IX 및 XVIII의 중간체들은 신규하며 본 발명의 추가의 특징으로 제공된다. 이들 화합물들의 제조는 전술한 바와 같으며/또는 유기 화학 분야의 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 이루어진다.

Flt 및/또는 KDR과 같은 VEGF 수용체와 관련된 티로신 키나제 활성을 강하게 억제하며 혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 증가를 억제하는 화합물의 동정이 요구되며 본 발명의 대상이다.

이러한 특성들은 예를 들어 하기 방법 중 하나 이상을 이용하여 평가될 수 있다.

(a) 수용체 티로신 키나제 억제 생체외 시험

이 분석은 시험 화합물이 티로신 키나제 활성을 억제하는 능력을 결정한다. VEGF, FGF 또는 EGF 수용체 세포질 도메인을 암호하는 DNA를 전체 유전자 합성(Edwards M,International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987)에 의해 또는 클로닝에 의해 얻을 수 있다. 이어서 이들을 적절한 발현 시스템에서 발현시켜 티로신 키나제 활성을 가진 폴리펩티드를 얻을 수 있다. 예를 들어, 곤충 세포에서 재조합 단백질의 발현에 의해 얻어진 VEGF, FGF 및 EGF 수용체 세포질 도메인은 고유의 티로신 키나제 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. VEGF 수용체 Flt의 경우(Genbank accession number X51602), 메티오닌 783으로 시작하는 세포질 도메인의 대부분을 암호하며 종결 코돈을 포함하는 1.7 Kb DNA 단편[Shibuya *et al* (Oncogene, 1990, 5: 519-524)에 의해 개시됨]을 cDNA로부터 분리하여 바큘로바이러스 트랜스플레이스먼트(transplacement) 벡터[예, pAcYM1(The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A.King and R.D.Possee, Chapman and Hall, 1992 참고] 또는 pAc360 또는 pBlueBacHis[인비트로겐 코퍼레이션에서 시판)]에 클로닝시켰다. 이 재조합 구조체를 곤충 세포[예, 스포도프테라 프루지페르다 21(Sf21)] 내로 바이러스 DNA(예, Pharmingen BaculoGold)와 동시 형질감염시켜 재조합 바큘로바이러스를 제조하였다. (재조합 DNA 분자의 조립 및 재조합 바큘로바이러스의 제조와 사용 방법의 상세한 사항은 예를 들어 [Sambrook *et al* .,1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly *et al* , 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W.H.Freeman and Co, New York]과 같은 표준 교과서에서 찾을 수 있다.) 분석에서 사용하기 위한 다른 티로신 키나제에 대해서는, 메티오닌 806(KDR, Genbank accession number L04947), 메티오닌 668(EGF 수용체, Genbank accession number X00588) 및 메티오닌 399(FGF R1 수용체, Genbank accession number X51803)로부터 시작하는 세포질 단편이 유사한 방식으로 클로닝되고 발현될 수 있다.

cFlt 티로신 키나제 활성의 발현을 위해, Sf21 세포를 3의 감염 다중도(multiplicity)로 플라크-퓨어(plaque-pure) cFlt 재조합 바이러스로 감염시키고 48 시간후에 수집하였다. 수집된 세포를 빙냉 인산염 완충된 식염액(PBS)(10 mM 인산나트륨 pH 7.4, 138 mM 염화, 2.7 mM 염화칼륨)으로 세척하고 이어서 빙냉 HNTG/PMSF[20 mM Hepes pH 7.5, 150 mM 염화나트륨, 10 %v/v 글리세롤, 1 %v/v 트리톤 X100, 1.5 mM 염화마그네슘, 1 mM 에틸렌 글리콜-비스(아미노에틸 에테르) N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 1 mM PMSF(페닐메틸술포닐 플루오라이드); PMSF는 새로 제조된 메탄올 중의 100 mM 용액으로부터 사용직전에 첨가된다]에 1 ml HNTG/PMSF/10^7 세포를 이용하여 재현탁시킨다. 현탁액을 4 ℃, 13,000 rpm에서 10 분간 원심분리하고, 상청액[효소 원액(stock)]을 제거하여 -70

℃에서 분액으로 저장한다. 원액 효소의 각 새 배치를 효소 희석액(100 mM Hepes pH 7.4, 0.2 mM 나트륨 오르토바나데이트, 0.1 %v/v Triton X100, 0.2 mM 디티오트레이톨)으로 희석시켜 분석에서 적정시켰다. 일반적인 배치의 경우, 효소 원액을 효소 희석액으로 1/2000로 희석하고 희석 효소 50 ㎕를 각 분석 웰을 위해 사용한다.

기질 원액 용액을 티로신을 함유하는 랜덤 공중합체, 예를 들어 Poly(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1(Sigma P3899)로부터 제조하고, PBS 중의 1 ㎎/㎖ 농축액으로 -20℃에서 저장하고, PBS로 1/500으로 희석하여 플레이트 도말하였다.

분석 하루전에 희석된 기질 용액 100 ㎕를 분석 플레이트(Nunc maxisorp 96-well 이뮤노플레이트)의 모든 웰내에 분배하고 이를 밀봉하여 4 ℃에서 밤새 두었다.

분석 당일에 기질 용액을 버리고 분석 플레이트 웰을 PBST(0.05 %v/v Tween20을 함유하는 PBS)로 한 번 세척하고 50 mM Hepes pH 7.4로 한 번 세척하였다.

시험 화합물을 10 % 디메틸술폭사이드(DMSO)로 희석하고 희석된 화합물 25 ㎕를 세척된 분석 플레이트의 웰로 옮겼다. '전체' 대조웰은 화합물 대신 10 % DMSO를 함유했다. 8 μM 아데노신-5'-트리포스페이트(ATP)를 함유하는 40 mM 망간(II) 클로라이드 25 ㎕를, ATP없이 망간(II) 클로라이드를 함유한 '블랭크' 대조웰을 제외한 모든 시험 웰에 첨가하였다. 반응을 개시하기 위하여 새로 희석한 효소 50 ㎕를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 20 분간 항온처리하였다. 이어서 액체를 버리고 웰을 PBST로 두 번 세척하였다. 0.5 % w/v 소혈청 알부민(BSA)를 함유한 PBST로 1/6000로 희석한 마우스 IgG 항-포스포티로신 항체 100 ㎕(Upstate Biotechnology Inc. product 05-321)를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 1 시간동안 실온에서 항온처리한 후 액체를 버리고 PBST로 웰을 두 번 세척하였다.

0.5 % w/v BSA를 함유한 PBST로 1/500로 희석한 양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-연결된 양 항-마우스 Ig 항체(Amersham 제품 NXA 931) 100 ㎕를 첨가하고 플레이트를 1 시간동안 실온에서 항온처리한 후 액체를 버리고 PBST로 웰을 두 번 세척하였다. 새로 제조된 50 mM 포스페이트-시트레이트 완충액 pH 5.0 + 0.03 % 나트륨 퍼보레이트 50 ml[증류수 100 ml당 나트륨 퍼보레이트(PCSB)를 가진 포스페이트 시트레이트 완충액 1 캡슐(Sigma P4922)로 제조됨] 중의 50 mg ABTS 정제(Boehringer 1204 521) 하나를 이용하여 새로 제조된 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤즈티아졸린-6-술폰산)(ABTS) 용액 100 ㎕를 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트 판독 스펙트로포토미터를 이용하여 405 nm에서 측정했을 때 '전체' 대조웰의 광학 밀도값이 대략 1.0이 될 때까지 실온에서 20~60 분간 플레이트를 항온처리하였다. '블랭크'(ATP 없음)와 '전체'(화합물 없음) 대조군 값을 이용하여 효소 활성을 50 % 억제하는 시험 화합물의 희석 범위를 결정하였다.

(b) 생체외 HUVEC 증식 분석

이 분석은 인간 배꼽 정맥 내피 세포(HUVEC)의 성장 인자-자극 증식을 억제하는 시험 화합물의 능력을 결정한다.

HUVEC 세포를 MCDB131(Gibco BRL) + 7.5 %v/v 태아소 혈청(FCS)에 분리하고 96웰 플레이트에 1000 세포/웰의 농도로 MCDB131 + 2 %v/v FCS + 3 μg/ml 헤파린+1 μg/ml 히드로콜티손에 도말하였다(계대 2 내지 8에서). 최소 4 시간 후에 적절한 성장 인자(즉, VEGF 3 ng/ml, EGF 3 ng/ml 또는 b-FGF 0.3 ng/ml)와 화합물을 이들 에게 투여하였다. 이어서, 배양물을 37 ℃에서 4 일간 7.5 % CO_2 로 항온처리하였다. 4 일째에 배양물을 트리튬표지된 티미딘(Amersham 제품 TRA 61) 1 μCi/웰로 펄스를 주고 4 시간동안 항온처리하였다. 96-웰 플레이트 수집기(Tomtek)를 이용하여 세포를 수집하고 이어서 베타 플레이트 계수기로 트리튬 통합에 대해 분석하였다. cpm으로 표현되는 방사능의 세포내로의 통합은 화합물에 의한 성장 인자-자극된 세포 증식의 억제를 측정하는 데 이용되었다.

(c) 생체내 고체 종양 질환 모델

이 시험은 화합물이 고체 종양 성장을 억제하는 능력을 측정한다.

무혈청 배양 배지중의 50 %(v/v) 매트리겔(Matrigel) 용액 100 ㎕ 중의 $1x10^6$ CaLu-6 세포/마우스를 피하주사하여 CaLu-6 종양 이종이식편을 암컷 무흉선 스위스 *nu/nu* 마우스의 옆구리에 정착시켰다. 세포 이식 후 10 일째에 마우스를 8~10 개의 그룹으로 분배하여 비교가능한 그룹 평균 부피를 얻었다. 버니어 캘리퍼스를 이용하여 종양을 측정하고 부피를 식 $(l\times w)\times\sqrt{(l\times w)}\times(\pi/6)$에 따라 계산하였다. 상기 l은 최장 직경이고 w는 최장 직경에 수직인 직경이다. 시험 화합물을 최소 21 일동안 하루에 한 번 경구 투여하고, 대조 동물에는 화합물 희석제를 투여하였다. 1 주일에 두 번씩 종양을 측정하였다. 성장 억제 정도는 스튜던트 T 시험 및/또는 맨-위트니 랭크 섬 시험(Mann-Whitney Rank Sum Test)를 이용하여 대조 그룹 대 처리 그룹의 평균 종양 부피를 비교하여 계산하였다. 화합물 처리의 억제 효과는 $p<0.05$일 때 유의한 것으로 간주되었다.

본 발명의 다른 관점에 의하면, 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적 허용 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

약학 조성물은 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여용 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀젼과 같은 비경구 주사용(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 정맥 주입을 포함) 형태, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여 형태, 또는 좌약과 같은 직장 투여 형태일 수 있다. 일반적으로, 상기 조성물은 통상의 부형제를 이용하여 통상의 방식으로 제조될 수 있다.

본 발명의 조성물은 단위 투여 형태로 유익하게 제공된다. 화합물은 일반적으로 동물의 신체 면적 제곱미터당 5~5000 mg 범위내의 단위 투여량으로(예, 대략 0.1~100 mg/kg) 온혈 동물에게 투여될 것이다. 예를 들어, 1~100 mg/kg, 바람직하게는 1~50 mg/kg 범위의 단위 투여량이 고려되며 이는 일반적으로 치료적 유효량을 제공한다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 투여 형태는 일반적으로 예를 들어 활성 성분 1~250 mg을 함유할 것이다.

본 발명의 다른 관점에 의하면 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

본 발명자들은 본 발명 화합물이 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성을 억제하며 이에 의한 이들의 항혈관 형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 야기 능력이 중요함을 발견하였다.

본 발명의 추가 특징은 의약으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 편리하게는 사람과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위한 의약으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물과 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

따라서, 본 발명의 추가 관점에 의하면 사람과 같은 온혈 동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가 특징에 의하면 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 위해 치료를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에서 그러한 효과를 나타내는 방법이 제공되며, 이는 상기 동물에 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

전술한 바와 같이 특정 질병 상태의 치료적 또는 예방적 치료를 위해 요구되는 투여량은 치료 대상, 투여 경로 및 치료할 질병의 심각성에 따라 달라져야 할 것이다. 1~50 mg/kg 범위의 일일 투여량이 바람직하다. 하지만 일일 투여량은 치료 대상, 투여 경로 및 치료할 질병의 심각성에 따라 달라져야 할 것이다. 따라서 적정 투여량은 임의의 특정 환자를 치료하는 의사에 의해 결정될 수 있다.

전술한 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 치료는 단독 치료로 적용될 수도 있고 또는 본 발명의 화합물에 더하여 하나 이상의 다른 물질 및/또는 치료가 관여될 수도 있다. 그러한 연합 치료는 치료의 각 성분의 동시, 순차적 또는 별도 투여 방식으로 이루어질 수 있다. 의학 종양학 분야에서는 각 암환자를 다른 형태 의 치료를 조합하여 이용하여 치료하는 것이 일반적인 관행이다. 의학 종양학에서 전술한 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 치료에 더해지는 그러한 연합 치료의 다른 성분은 수술, 방사선치료 또는 화학치료일 수 있다. 그러한 화학 치료는 하기 (ⅰ)~(iii)의 세 가지 주요 카테고리의 치료제를 포함할 수 있다:

(i) 전술한 것과 상이한 기작에 의해 작용하는 다른 항혈관 형성제(예, 리노미드, 인테그린 αvβ3 기능 억제제, 안지오스타틴, 라조신, 탈리도미드), 그리고 혈관 표적제[예, 콤브레타스타틴 포스페이트와 참고로 본원에 통합되는 국제 특허 출원 공개 WO 99/02166에 개시된 혈관 손상제(예, N-아세틸콜치놀-O-포스페이트), 그리고 참고로 본원에 통합되는 국제 특허 출원 공개 WO 00/40529에 개시된 혈관 손상제]를 포함;

ii) 안티오에스트로젠(예, 타목시펜, 토레미펜, 라록시펜, 드로록시펜, 이오독시펜), 프로게스토젠(예, 메제스테롤 아세테이트), 아로마타제 억제제(예, 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸, 엑세메스탄), 안티프로제스토젠, 안티안드로젠(예, 플루타미드, 니루타미드, 비카루타미드, 시프로테론 아세테이트), LHRH 작용제와 길항제(예, 고세렐린 아세테이트, 루프로리드), 테스토스테론 5α-디히드로리덕타제의 억제제(예, 피나스테라이드), 항침윤제(예, 마리마스타트와 같은 메탈로프로테인아제 억제제 및 유로키나제 플라스미노겐 활성인자 수용체 기능의 억제제) 및 성장 인자 기능의 억제제(성장 인자의 예로는 혈소판 유래 성장 인자와 간세포 성장 인자가 있으며 억제제의 예로는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제가 있다); 그리고

(iii) 항대사산물(예, 메토트렉세이트와 같은 항엽산, 5-플루오로우라실과 같은 플루오로피리미딘, 퓨린 및 아데노신 유사체, 시토신 아라비노시드); 항종양 항생제(예, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 미트라마이신과 같은 안트라사이클린); 플라티늄 유도체(예, 시스플라틴, 카르보플라틴); 알킬화제(예, 니트로젠 머스타드, 멜파란, 클로람부실, 부술판, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아, 티오테파); 항유사분열제(예, 빈크리스틴과 같은 빈카 알카로이드와 택솔, 택소테레와 같은 택소이드); 토포이소머라제 억제제(예, 에토포사이드와 테니포사이드와 같은 에피포도필로톡신, 암사크린, 토포테칸, 및 또한 이리노테칸); 또한 효소(예,

아스파라기나제); 및 티미딜레이트 신타제 억제제(예, 랄티트렉세드)와 같은 의학 종양학에서 사용되는 항증식/항종양 약제 및 그 조합.

그리고 부가 유형의 화학 치료제는 (iv) 생물 반응 개질제(예, 인터페론); 및 (v) 항체(예, 에드레콜로맙)을 포함한다.

예를 들어 그러한 연합 치료는 전술한 화학식 I의 화합물과 WO 99/02166에 개시된 혈관 표적화제(예, N-아세틸콜치놀-O-포스페이트)(WO 99/02166의 실시예 1)를 동시, 순차적 또는 별도로 투여하여 이루어질 수 있다.

전술한 바처럼 본 발명에서 정의한 화합물은 그들의 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과때문에 중요하다. 그러한 본 발명 화합물은 암, 당뇨병, 건선, 류마티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신장병증, 죽종, 동맥재발협착증, 자가면역 질환, 급성 염증, 과다한 상처 형성 및 부착, 림프부종, 자궁 내막증, 기능장애자궁출혈 및 망막혈관증식을 가진 안구 질환을 포함하는 다양한 질병 상태에 유용한 것으로 생각된다. 특히 그러한 본 발명 화합물들은 예를 들어 대장, 유방, 전립선, 폐 및 피부의 일차 및 재발성 고체 종양의 성장을 유익하게 늦출 것으로 예상된다. 더욱 구체적으로 그러한 본 발명 화합물들은 VEGF와 관련된 일차 및 재발성 고체 종양, 특히 예를 들어 대장, 유방, 전립선, 폐, 외음부 및 피부의 종양을 포함한, 그들의 성장 및 확장을 위해 VEGF에 상당히 의존하는 종양들의 성장을 억제할 것으로 기대된다.

치료 의약에서의 그들의 용도에 더하여, 화학식 I의 화합물과 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 새로운 치료제 연구의 일부로서 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 쥐 및 마우스와 같은 실험 동물에서 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성의 억제제의 효과를 평가하기 위한 생체외 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에서 약리학적 도구로서 유용하다.

본원 명세서에서 사용되는 '에테르'는 디에틸 에테르를 말한다.

본 발명은 하기 비제한적 실시예에서 예시되며, 이 때 달리 언급되지 않으면:

(i) 증발은 진공에서 로타리 증발에 의해 이루어졌으며 워크업(work-up) 과정은 여과에 의해 건조제와 같은 잔여 고체를 제거한 후 이루어졌으며;

(ii) 아르곤과 같은 불활성 가스 대기하에서 상온, 즉 18-25 ℃ 범위에서 작업을 수행하였고;

(iii) 컬럼 크로마토그래피(플래쉬 과정에 의해)와 중간 압력 액체 크로마토 그래피(MPLC)를 머크 키젤겔 실리카(Art.9385) 또는 머크 리크로프렙 RP-18(Art.9303) 역상 실리카(E.Merck, Darmstadt, Germany에서 구함) 상에서 수행하였으며;

(iv) 수율은 예시만을 위한 것이며 반드시 얻어질 수 있는 최대값을 의미하지 않고;

(v) 융점은 보정되지 않으며 메틀러(Mettler) SP62 자동 융점 장치, 오일-배쓰 장치 또는 코플러(Koffler) 열판 장치를 이용하여 결정되었으며;

(vi) 화학식 I의 최종 산물의 구조를 핵(일반적으로 양성자) 자기공명(NMR)과 질량 스펙트럼 기법에 의해 확인하였고; 양성자 자기 공명 화학 전이 값은 델타 스케일로 측정하고 피크 다중도는 하기와 같이 나타낸다: s, 단일; d, 이중; t, 삼중; m, 다중; br, 넓음; q, 사중; quin, 오중;

(vii) 중간체는 대개 완전히 특성을 규명하지는 않았고, 순도는 박층 크로마토그래피(TLC), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 적외선(IR) 또는 NMR 분석에 의해 평가하였으며;

(viii) HPLC는 하기 2 가지 상이한 조건하에서 이루어졌고:

1) TSK 겔 수퍼 ODS 2 μM 4.6 mm x 5 cm 컬럼 상에서, 물 중의 메탄올(1 % 아세트산 함유) 구배 20 내지 100 %로 5 분동안 용출시킴. 유속 1.4 ml/분.

검출: 254 nm에서의 U.V.와 광산란 검출;

2) TSK 겔 수퍼 ODS 2 μM 4.6 mm x 5 cm 컬럼 상에서, 물 중의 메탄올(1 % 아세트산 함유) 구배 0 내지 100 %로 7 분동안 용출시킴. 유속 1.4 ml/분.

검출: 254 nm에서의 U.V.와 광산란 검출

(ix) 페트롤륨 에테르는 40~60℃ 사이에서 끓는 분획을 말하며,

(x) 하기 약자가 사용되었다:

DMF *N,N* -디메틸포름아미드

DMSO 디메틸술폭사이드

TFA 트리플루오로아세트산

NMP 1-메틸-2-피롤리디논

THF 테트라히드로퓨란

HMDS 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔

HPLC RT HPLC 보유시간

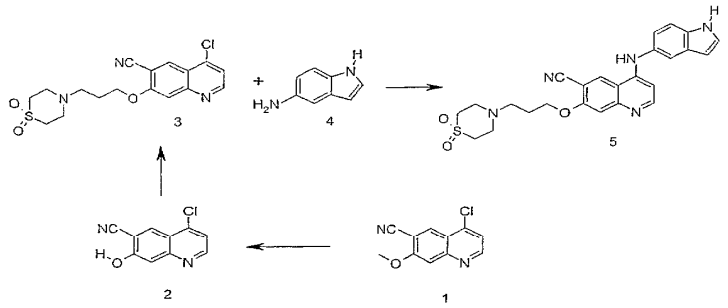
DEAD 디에틸 아조디카르복실레이트

DMA 디메틸아세트아미드

DMAP 4-디메틸아미노피리딘

실시예

실시예 1



이소프로판올(40 ㎕) 중의 6.2 N HCl을 함유하는 2-펜탄올(2.5 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린(80 mg, 0.21 mmol) 및 5-아미노인돌(33 mg, 0.25 mmol)의 용액을 120 ℃에서 3 시간 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 고체를 여과에 의하여 수집하고, 이소프로판올, 이어서 에테르에 의하여 세척한 후, 진공 건조시켜 6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일아미노)퀴놀린 염산염(104 mg, 90 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$, CF $_3$COOD) 2.3-2.45(m, 2H); 3.52(m, 2H); 3.7(br s, 4H); 3.9(br s, 4H); 4.42(m, 2H); 6.55(d, 1H); 6.7(d, 1H); 7.1(m, 1H); 7.5(m, 2H); 7.65(m, 2H); 8.45(dd, 1H); 9.3(s, 1H)

MS-ESI: 476 [MH] $^+$

출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

3-아미노-1-프로판올(650 ㎕, 8.4 mmol) 및 비닐 술폰(1 g, 8.4 mmol)의 혼합물을 110 ℃에서 45 분간 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 메틸렌 클로라이드/메탄올(95/5)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로판-1-올(800 mg, 90 %)을 얻었다..

^{1}H NMR 스펙트럼: (CDC1 $_3$) 1.7-1.8(m, 2H); 2.73(t, 2H); 3.06(br s, 8H); 3.25(s, 1H); 3.78(t, 2H)

MS-ESI: 194 [MH] $^{+}$

벤젠(600 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-메톡시퀴놀린(26.7 g, 122 mmol)(본 명세서에 참고로 포함시킨 국제 출원 공개 WO 98/13350의 실시예 1에서 출발 물질에 대하여 기재한 것과 유사한 방법으로 제조되지만, 2-메톡시에탄올 대신에 메탄올을 사용함) 및 알루미늄 트리클로라이드(50 g, 372 mmol)를 40 분간 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 휘발물을 진공 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트(1.5 l)에 용해시킨 후 얼음/물의 혼합물(1/1, 750 ml)에 부었다. 유기층을 분리하였다. 수성층을 2 N NaOH을 가지고 pH 4.3으로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모으고, 건조시킨 후($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔여물을 에테르로 분쇄하고, 여과에 의하여 수집한 후, 진공 건조시켜 4-클로로-6-시아노- 7-히드록시퀴놀린(20.5 g, 82 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 7.5(s, 1H); 7.65(d, 1H); 8.6(s, 1H); 8.8(d, 1H)

질량 스펙트럼: 227 [$M^{+}Na$] $^{+}$

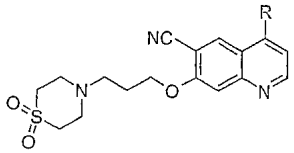
3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로판-1-올(283 mg, 1.46 mmol)을 메틸렌 클로라이드(30 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린(200 mg, 0.97 mmol) 현탁액에 첨가하고, 이어서 트리페닐포스핀(512 mg, 1.95 mmol) 및 메틸렌 클로라이드(700 μℓ) 중의 디에틸 아조디카르복실레이트(310 μℓ, 1.95 mmol) 용액을 일부씩 첨가하였다. 5 분간 상온에서 교반한 후, 휘발물을 진공 제거하였다. 잔여물을 메 탄올/에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드의 혼합물(5/50/45)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모은 후, 용매를 진공 제거하고, 잔여물을 메탄올로 분쇄하고 여과에 의하여 수집하고 메탄올로 세척한 후 진공 건조시켜 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린(321 mg, 87%)을 얻었다.

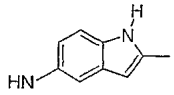
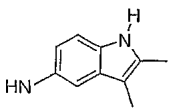
^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDC1_3$) 2.12(m, 2H); 2.8(t, 2H); 3.1(s, 8H); 4.3(t, 2H); 7.48(d, 1H); 7.58(s, 1H); 8.55(s, 1H); 8.8(s, 1H)

실시예 2-3

실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 적당한 아미노인돌을 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린과 반응시켜 하기 표 I에 기재된 상응하는 화합물을 얻었다.

[표 I]



실시예	중량 (mg)	수율 (%)	MS-ESI $[MH]^{+}$	노트	R
2	104	88	490	a	
3	118	97	504	b	

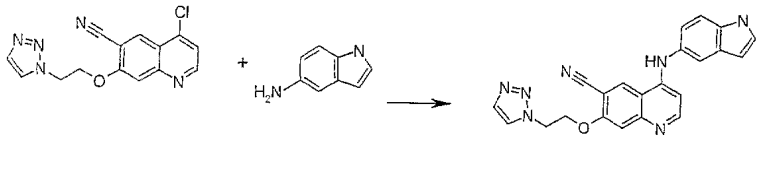
a) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린을 5-아미노-2-메틸인돌(37 mg)과 반응시켜 6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)퀴놀린 염산염을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$, CF$_3$COOD) 2.4(s, 3H); 2.3-2.45(m, 2H); 3.5(t, 2H); 3.7(br s, 4H); 3.85(br s, 4H); 4.42(br s, 2H); 6.22(O.5H, 부분 교환); 6.65(d, 1H); 7.02(dd, 1H); 7.45(m, 2H); 7.5(s, 1H); 8.4(d, 1H); 9.3(s, 1H)

b) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린을 5-아미노-2,3-디메틸인돌(40 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미 노)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린 염산염을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.2(s, 3H); 2.35(s, 3H); 3.35-3.9(m, 10H); 4.42(t, 2H); 6.62(d, 1H); 7.02(d, 1H); 7.4(d, 1H); 7.42(s, 1H); 7.58(s, 1H); 8.4(s, 1H); 9.35(s, 1H); 11.03(s, 1H); 11.2(s, 1H)

실시예 4



9

실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린(60 mg, 0.2 mmol)을 5-아미노인돌(32 mg, 0.25 mmol)과 반응시켜 6-시아노-4-(인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린(74 mg, 86 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 4.76(t, 2H); 5.0(t, 2H); 6.55(s, 1H); 6.65(d, 1H); 7.12(d, 1H); 7.5(m, 2H); 7.6(d, 1H); 7.65(s, 1H); 7.82(s, 1H); 8.22(s, 1H); 8.4(d, 1H); 9.3(s, 1H); 10.12(s, 1H); 10.42(s, 1H)

MS-ESI: 396 [MH]$^+$

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다.

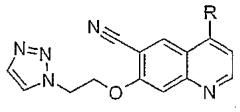
메틸렌 클로라이드(2 ml) 중의 디에틸 아조디카르복실레이트(1.15 ml, 7.3 mmol) 용액을 메틸렌 클로라이드(150 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린(1 g, 4.9 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨), 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에탄-1-올(663 mg, 5.9 mmol)(J. Antib. 1993, 46, 177) 및 트리페닐포스핀(1.92 g, 7.3 mmol) 현탁액에 일부씩 첨가하였다. 상온에서 10 분간 교반한 후, 트리페닐포스핀(256 mg, 0.98 mmol), 이어서 디에틸 아조디카르복실레이트(154 ㎕, 0.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 교반하고, 휘발물을 진공 제거한 후, 잔여물을 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트/메탄올(45/50/5)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 진공 증발시켰다. 잔여물을 에테르로 분쇄하고, 여과에 의하여 수집한 후, 에테르로 세척하고 진공 건조시켜 4-클로로-6-시아노-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린(470 mg, 32%)을 얻었다.

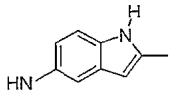
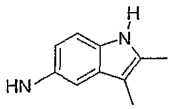
^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 4.76(t, 2H); 4.95(t, 2H); 7.6-7.8(m, 3H), 8.2(s, 1H); 8.7(s, 1H); 8.9(d, 1H)

실시예 5-6

실시예 4에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 적당한 아미노인돌을 4-클로로-6-시아노-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린과 반응시켜 표 II에 기재된 상응하는 화합물을 얻었다.

[표 II]



실시예	중량 (mg)	수율 (%)	MS-ESI $[MH]^+$	노트	R
5	61	68	410	a	
6	65	71	424	b	

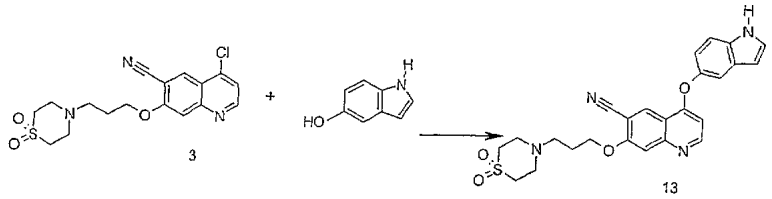
a) 4-클로로-6-시아노-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린을 5-아미노 -2-메틸인돌(35 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린 염산염을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.42(s, 3H); 4.75(t, 2H); 5.02(t, 2H); 6.25(s, 1H); 6.62(d, 1H); 7.02(d, 1H); 7.5(m, 3H); 7.8(s, 1H); 8.2(s, 1H); 8.4(d, 1H); 9.3(s, 1H); 11.1(s, 1H); 11.3(s, 1H)

b) 4-클로로-6-시아노-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린을 5-아미노 -2,3-디메틸인돌(38 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미노)-7- (2-(1,2,3트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린 염산염을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.15(s, 3H); 2.35(s, 3H); 4.75(t, 2H); 5.0(t, 2H); 6.6(d, 1H); 7.0(d, 1H); 7.4(m, 2H); 7.5(s, 1H); 7.8(s, 1H); 8.2(s, 1H); 8.4(d, 1H); 9.3(s, 1H); 11.0(s, 1H); 11.2(s, 1H)

실시예 7

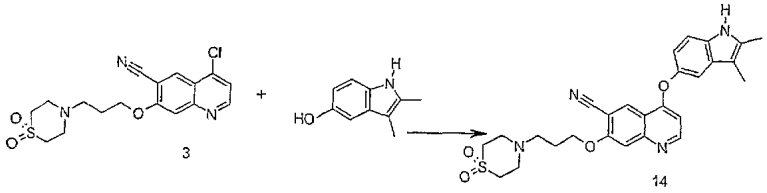


DMF(1 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린(100 mg, 0.26 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재되어 있는 바와 같이 제조됨), 5-히드록시인돌(42 mg, 0.32 mmol) 및 탄산세슘(129 mg, 0.39 mmol) 현탁액을 상온에서 10 분간, 이어서 70 ℃에서 1.5 시간 교반하였다. 냉각시킨 후, 물(5 ml)을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척한 후, 진공 건조시켰다. 고체를 메탄올/메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트(5/45/50)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일옥시)퀴놀린(28 mg, 22 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.05(m, 2H); 2.75(m, 2H); 2.95(br s, 4H); 3.15(br s, 4H); 4.4(t, 2H); 6.48(d, 1H); 6.5(s, 1H); 7.02(d, 1H); 7.5(br s, 2H); 7.55(d, 1H); 7.65(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.85(s, 1H); 11.35(s, 1H)

MS-ESI: 477 $[MH]^+$

실시예 8

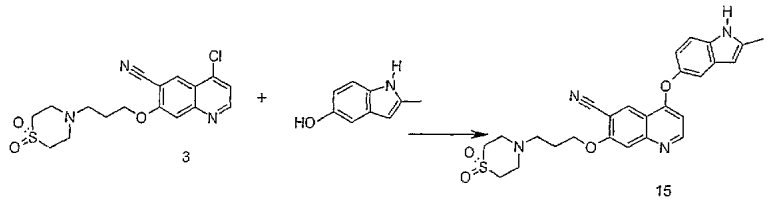


실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린(100 mg, 0.26 mmol)을 2,3-디메틸-5-히드록시인돌(51 mg, 0.32 mmol)(Arch. Pharm. 1972, 305, 159)과 반응시켜 6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린(85 mg, 64 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.05(t, 2H); 2.15(s, 3H); 2.35(s, 3H); 2.75(t, 2H); 2.95(br s, 4H); 3.15(br s, 4H); 4.4(t, 2H); 6.45(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7.3(s, 1H); 7.4(d, 1H); 7.65(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.8(s, 1H); 10.9(s, 1H)

MS-ESI: 505 [MH]$^+$

실시예 9

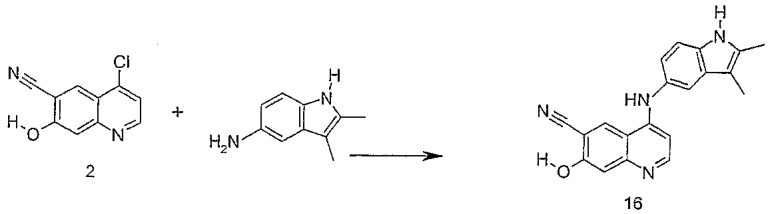


DMF(1 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린(100 mg, 0.26 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨), 5-히드록시-2-메틸인돌(46 mg, 0.32 mmol) 및 탄산세슘(129 mg, 0.39 mmol) 현탁액을 상온에서 10 분간, 70 ℃에서 1.5 시간 교반하였다. 냉각시킨 후, 물(5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO$_4$) 증발시켰다. 잔여물을 메탄올/메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트(5/45/50)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(2메틸인돌-5-일옥시)퀴놀린(30 mg, 23 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.0(m, 2H); 2.4(s, 3H); 2.7(t, 2H); 2.9(br s, 4H); 3.1(br s, 4H); 4.35(t, 2H); 6.15(s, 1H); 6.4(d, 1H); 6.9(dd, 1H); 7.3(s, 1H); 7.4(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.65(d, 1H); 8.8(s, 1H); 11.12(s, 1H)

MS-ESI: 491 [MH]$^+$

실시예 10

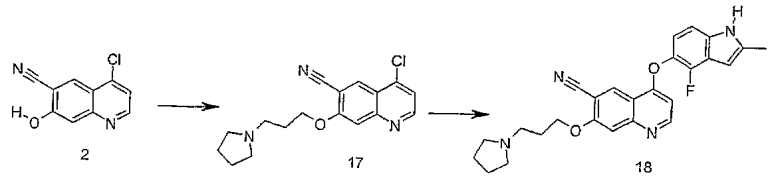


이소프로판올 중의 6.2 N HCl을 함유하는 이소프로판올(25 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린(852 mg, 4.2 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨) 및 5-아미노-2,3-디메틸인돌(800 mg, 5 mmol) 용액을 80 ℃에서 2 시간 가열하였다. 냉각시킨 후, 고체를 여과에 의하여 수집하고, 이소프로판올, 이어서 에테르로 세척한 후, 진공 건조시켰다. 고체를 아세토니트릴/에틸 아세테이트(1/1)와 물 사이에서 분배시켰다. 포화 탄산수소나트륨 수용액, 그리고 이어서 1 N 시트르산을 가지고 수성층의 pH를 7~8로 조정하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO$_4$) 증발시켜 6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미노)-7-히드록시퀴놀린(650 mg, 47 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.15(s, 3H); 2.35(s, 3H); 6.25(br s, 1H); 6.9(d, 1H); 7.3(m, 2H); 8.05(br s, 1H); 8.8(br s, 1H); 9.3-9.7(br s, 1H); 10.8(br s, 1H)

MS-ESI: 329 [MH] $^{+}$

실시예 11



DMF(15 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린 (500 mg, 1.58 mmol), 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(314 mg, 1.9 mmol) 및 탄산세슘(775 mg, 2.38 mmol) 현탁액을 95 ℃에서 2 시간 가열하였다. 진공 증발에 의하여 휘발물을 제거한 후, 잔여물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 실리카 컬럼에 부은 후 메틸렌 클로라이드/메탄올(90/10), 이어서 메틸렌 클로라이드/메탄올 /암모니아로 포화된 메탄올(88/10/2) 혼합물로 용출시켰다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모아서 증발시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린(558 mg, 79 %)을 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_{6}$) 1.7(br s, 4H); 2.05(m, 2H); 2.45(s, 3H); 2.55(s, 4H); 2.65(t, 2H); 4.38(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.48(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.62(s, 1H); 8.72(d, 1H); 8.85(s, 1H)

MS-ESI : 445 [MH] $^{+}$

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다.

피롤리딘(50 g, 700 mmol), 3-클로로프로판올(58.5 ml, 700 mmol) 및 탄산칼륨(145 g, 1.05 mol)를 아세토니트릴(1 l)에서 20 시간동안 환류하였다. 상온으로 식힌 후, 곧 침전물을 여과하고 아세토니트릴로 세척하였다. 용매를 증발시키고 잔여 오일을 진공하에서 증류에 의해 정제하여 3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-올(62.1 g, 69 %)을 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: (CDC1 $_{3}$) 1.75(m, 6H); 2.55(m, 4H); 2.75(t, 2H); 3.85(t, 2H); 5.50(br s, 1H)

메틸렌 클로라이드(200 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린(10.22 g, 50 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨), 3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-올(8.1 ml, 60 mmol) 및 트리페닐포스핀(26.2 g, 100 mmol) 현탁액에 디에틸 아조디카르복실레이트(16.4 ml, 100 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 교반한 후에, 휘발물을 진공 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드(1/1), 이어서 메탄올/에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드(1/4/5 및 이어서 1/0/9), 이어서 암모니아로 포화된 메탄올/메틸렌 클로라이드(1/9 및 이어서 2/8)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 휘발물을 진공 제거하였다. 잔여물을 에테르로 분쇄하고, 여과에 의하여 수집한 후, 에테르로 세척하고 진공 건조시켜 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린(14.3 g, 90%)을 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_{6}$) 1.8-2.0(m, 2H); 2.0-2.15(m, 2H); 2.2-2.3(m, 2H); 3.05-3.2(m, 2H); 3.35-3.45(t, 2H), 3.68(m, 2H); 4.45(t, 2H); 7.74(s, 1H); 7.77(d, 1H); 8.73(s, 1H); 8.96(d, 1H)

-15 ℃로 냉각된 DMF(50 ml) 중의 2-플루오로-4-니트로아니솔(9.9 g, 58 mmol) 및 4-클로로페녹시아세토니트릴(10.7 g, 64 mmol) 용액에 DMF(124 ml) 중의 칼륨 *tert* -부톡시드(14.3 g, 127 mmol)를 첨가하였다. -15 ℃에서 30 분간 교반한 후, 혼합물을 냉각된 1 N 염산에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1 N 수산화나트륨, 염수로 세척하고, 건조한 후(MgS0 $_{4}$) 증발시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 예상되는 생성물을 함유하는 분획물을 모아서 증발시켰다. 잔여물을 목탄상의 10 % 팔라듐 (600 mg)을 함유하는 아세트산(24 ml) 및 에탄올(180 ml)에 용해시키고, 혼합물을 2 시간동안 3 대기압에서 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고, 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 및 염수로 세척하고, 건조한 후(MgS0 $_{4}$) 증발시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플루오로-5-메톡시인돌 및 6-플루오로-5-메톡시인돌의 혼합물(1/2의 비)(5.64 g, 59 %)을 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_{6}$) 3.85(s, 3H); 6.38(s, 1H, 6-플루오로); 6.45(s, 1H ; 4-플루오로); 6.9-7.4(m, 3H)

DMAP(18 mg, 0.15 mmol)를 함유하는 아세토니트릴(12 ml) 중의 4-플루오로- 5-메톡시인돌 및 6-플루오로-5-메톡시인돌(1/2 비)(496 mg, 3 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트(720 mg, 3.3 mmol) 용액을 상온에서 24 시간동

안 교반하였다. 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1 N 염산 및 이어서 물, 염수로 세척하고, 건조한 후($MgSO_4$) 증발시켜 4-플루오로-5-메톡시-1-tert-부톡시카르보닐인돌 및 6-플루오로-5-메톡시-1-*tert*-부톡시카르보닐인돌 혼합물(1/2 비)(702 mg, 88 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.65(s, 9H); 3.9(s, 3H); 6.6(d, 1H, 6-플루오로); 6.72(d, 1H, 4-플루오로); 7.2(t, 1H, 6-플루오로); 7.4(d, 1H, 4-플루오로); 7.62(d, 1H, 6-플루오로); 7.68(d, 1H, 4-플루오로); 7.78(s, 1H, 4-플루오로); 7.85(s, 1H, 6-플루오로)

-65 ℃로 냉각된 THF(100 ml) 중의 4-플루오로-5-메톡시-1-tert-부톡시카르보닐인돌 및 6-플루오로-5-메톡시-1-*tert*-부톡시카르보닐인돌(1/2 비)(8.1 g, 30.5 mmol) 용액에 tert-부틸리튬(1.7 M)(23 ml, 35.7 mmol)을 첨가하였다. -70 ℃에서 4 시간동안 교반한 후, 메틸 이오다이드(8.66 g, 61 mmol)를 첨가하고 혼합물을 상온까지 가온되도록 방치하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조한 후($MgSO_4$) 증발시켜 직접 다음 단계에 사용하였다.

조 생성물을 메틸렌 클로라이드(100 ml)에 용해시키고 TFA(25 ml)를 첨가하였다. 상온에서 1 시간동안 교반한 후, 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 유기층을 1 N 수산화나트륨 및 이어서 물, 염수로 세척한 후, 건조하고($MgS0_4$) 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(3/7)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-플루오로-5-메톡시-2-메틸인돌(1.6 g) 및 4-플루오로-5-메톡시-2-메틸인돌(0.8 g, 48 %)을 얻었다.

6-플루오로-5-메톡시-2-메틸인돌:

MS-ESI: 180 $[MH]^+$

^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.35(s, 3H); 3.8(s, 3H); 6.05(s, 1H); 7.1(s, 1H); 7.12(s, 1H); 10.8(s, 1H)

4-플루오로-5-메톡시-2-메틸인돌 :

MS-ESI: 180 $[MH]^+$

^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.35(s, 3H); 3.8(s, 3H); 6.15(s, 1H); 6.9(t, 1H); 7.05(d, 1H); 11.0(s, 1H)

-30 ℃로 냉각된 메틸렌 클로라이드(9 ml) 중의 4-플루오로-5-메톡시-2-메틸인돌(709 mg, 3.95 mmol) 용액에 메틸렌 클로라이드(1 ml) 중의 보론 트리브로마이드(2.18 g, 8.7 mmol) 용액을 첨가하였다. 상온에서 1 시간동안 교반한 후, 혼합물을 물에 붓고 메틸렌 클로라이드로 희석하였다. 수성층의 pH를 6으로 조절하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척한 후, 건조하여(MgSO4) 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(3/7)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(461 mg, 70 %)을 얻었다.

MS-ESI: 166 [MH]+

^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.35(s, 3H); 6.05(s, 1H); 6.65(dd, 1H); 6.9(d, 1H); 8.75(s, 1H); 10.9(s, 1H)

^{13}C NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 13.5; 94,0; 106,0; 112; 118.5(d); 132(d); 136(d); 136.5; 142.5(d)

다르게는 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌을 다음과 같이 제조할 수 있다.

10 ℃로 냉각된 THF(100 ml) 중의 나트륨 하이드라이드(5.42 g, 226 mmol)(펜탄으로 미리 세척) 현탁액에, 온도를 15 ℃ 이하로 유지하면서 에틸 아세토아세테이트(29.4 g, 226 mmol)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 15 분동안 혼합물을 추가로 교반하고 5 ℃로 냉각하였다. THF(150 ml) 중의 1,2,3-트리플루오로-4-니트로벤젠 용액(20 g, 113 mmol)을 온도를 5 ℃ 이하로 유지하면서 첨가하였다. 이어서 혼합물이 상온까지 가온되도록 둔 다음 24 시간동안 교반하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고 잔여물을 에틸 아세테이트와 2 N 염산 수용액 사이에서 분배시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시킨 후($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔여물을 농축된 염산(650 ml)과 아세트산(600 ml)에 용해시키고 혼합물을 15 시간동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 휘발물을 진공하에서 제거하고 잔여물을 수성 탄산수소나트륨(5 %)과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기층을 탄산수소나트륨, 물, 염수로 세척하고, 건조시킨 후(MgSO4), 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(75/25)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-아세틸메틸-1,2-디플루오로-4-니트로벤젠(17.5 g, 72 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDC1_3$) 2.4(s, 3H); 4.25(s, 2H); 7.25(dd, 1H); 8.0(dd, 1H)

몬트모릴로니트 K10(1 g)을 함유한 메틸렌 클로라이드(5 ml)와 트리메틸 오르토포르메이트(5 ml) 중의 3-아세틸메틸-1,2-디플루오로-4-니트로벤젠(500 mg, 2.3 mmol) 용액을 상온에서 24 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 메틸렌 클로라이드로 세척한 후 여과물을 증발시켜 1,2-디플루오로-3-(2,2-디메톡시프로필)-4-니트로벤젠(534 mg, 88 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.2(s, 3H); 3.2(s, 6H); 3.52(s, 2H); 7.18(dd, 1H); 7.6(m, 1H)

DMA(1.5 ml) 중의 벤질 알콜 (221 mg, 2.05 mmol) 용액에 60 % 나트륨 하이드라이드(82 mg, 2.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1 시간동안 교반하였다. DMA(1.5 ml) 중의 1,2-디플루오로-3-(2,2-디메톡시프로필)-4-니트로벤젠(534 mg, 2.05 mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 상온에서 3 시간동안 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산(10 ml)으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 증발 시키고 잔여물을 THF(2 ml)에 용해시키고 6 N 염산(0.3 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 상온에서 교반하고 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척한 후, 건조하고($MgSO_4$) 증발시켰다. 고체를 에테르로 분쇄하고, 여과한 후, 에테르로 세척하고 진공 건조시켜 3-아세틸메틸-1-벤질옥시-2-플루오로-4-니트로벤젠(350 mg, 56 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.35(s, 3H); 4.25(s, 2H); 5.25(s, 2H); 7.0(dd, 1H); 7.32-7.5(m, 5H); 8.0(dd, 1H)

목탄상의 10 % 팔라듐(30 mg)을 함유하는 아세트산(1 ml)과 에탄올(10 ml) 중의 3-아세틸메틸-1-벤질옥시-2-플루오로-4-니트로벤젠(300 mg, 0.99 mmol) 용액을 2 시간동안 2 대기압에서 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 유기층을 수성 탄산수소나트륨과 염수로 세척하고 증발시켜 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌을 얻었다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(3/7)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(63 mg, 30 %)을 얻었다.

분석 데이터는 전술한 바와 같다.

다르게는 4-플루오로-5-메톡시-2-메틸인돌은 다음과 같이 제조될 수도 있다:

나트륨 메톡사이드 용액 [나트륨(1.71 g) 및 메탄올(35 ml)로부터 새로 제조됨]을 5℃로 냉각된 메탄올(200 ml) 중의 1,2-디플루오로-3-(2,2-디메톡시프로필)- 4-니트로벤젠(16.2 g, 62 mmol) 용액(전술한 바와 같이 제조됨)에 첨가하였다. 혼합물을 상온으로 가온되도록 방치한 후, 3 일동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에서 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트와 2 N 염산(1 ml) 사이에서 분배하였다. 유기층을 총부피 100 ml로 농축시키고 THF(100 ml) 및 6 N 염산(25 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1 시간동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에서 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척한 후, 건조하고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(3/7)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-아세틸메틸-2-플루오로-1-메톡시-4-니트로벤젠(12.7 g, 90 %)을 얻었다.

MS-ESI: 250 $[MNa]^+$

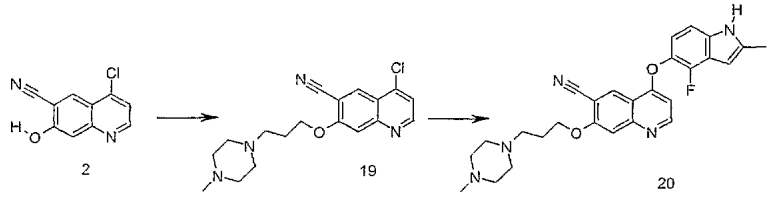
^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.38(s, 3H); 4.0(s, 3H); 4.25(s, 2H); 7.0(dd, 1H); 8.05(d, 1H)

아세톤(200 ml) 중의 3-아세틸메틸-2-플루오로-1-메톡시-4-니트로벤젠(11.36 g, 50 mmol) 용액에 4 M 수성 암모늄 아세테이트(700 ml)를 적가하고 이어서 티탄 트리클로라이드(물 중의 15 %, 340 ml)를 적가하였다. 혼합물을 상온에서 10 분간 교반하고 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유기층을 0.5 N 수성 수산화나트륨, 이어서 물, 염수로 세척하고 건조시킨 후($MgSO_4$) 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플 루오로-5-메톡시-2-메틸인돌(8.15 g, 90 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSO) 2.35(s, 3H); 3.8(s, 3H); 6.1(s, 1H); 6.85(dd, 1H); 7.02(d, 1H)

4-플루오로-5-메톡시-2-메틸인돌을 보론 트리브로마이드로 절단하여 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌을 얻는 것은 전술하였다.

실시예 12



실시예 11에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린(500 mg, 1.45 mmol)을 DMF(1 ml) 중의 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(287 mg, 1.74 mmol)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재한 바와 같이 제조됨)과 반응시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린(304 mg, 44 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$, CF$_3$COOD) 2.3-2.4(m, 2H); 2.4(s, 3H); 2.97(s, 3H); 3.3-4.1(m, 8H); 3.5(m, 2H); 4.5(m, 2H); 6.3(s, 0.5H, 부분 교환); 7.02(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.3(d, 1H); 7.82(s, 1H); 9.1(d, 1H); 9.22(s, 1H)

MS-ESI: 474 [MH]$^+$

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다.

4-클로로-6시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린(실시예 11에서의 출발 물질)의 제조에 대하여 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린(8. 2 g, 40 mmol)(실시예 1에서의 출발 물질을 위하여 기재된 대로 제조됨)을 1-(3-히드록시프로필)-4-메틸피페라진(7.6 g, 48 mmol)과 반응시켜 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린(12.4 g, 90%)을 얻었다.

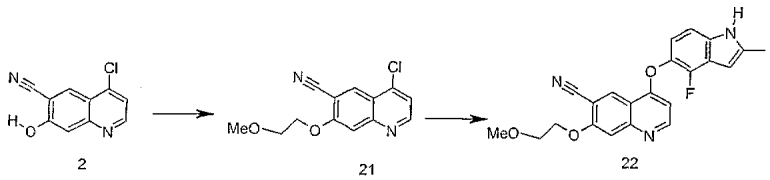
^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$, CF$_3$COOD) 2.3(m, 2H); 2.9(s, 3H); 3.45(t, 2H); 3.2-3.9(m, 1OH); 4.42(t, 2H); 7.75(m, 2H); 8.69(s, 1H); 8.92(d, 1H)

MS-ESI: 345-347 [MH]$^+$

3-브로모프로판-1-올(20 ml, 20 mmol)을 에탄올(200 ml) 중의 1-메틸피페라진(29 ml, 26 mmol) 용액에 적가하였다. 탄산칼륨(83 gr, 60 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20 시간 환류하였다. 냉각시킨 후, 고체를 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔여물을 에테르로 분쇄하고, 여과한 후, 증발시켰다. 잔여물을 약 0.2 mmHg하의 약 60~70°C에서 증류시켜 1-(3-히드록시프로필)-4-메틸피페라진(17g, 53%)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (CDC1$_3$) 1.72(m, 2H); 2.3(s, 3H); 2.2-2.8(m, 8H); 2.6(t, 2H); 3.8(t, 2H); 5.3(br s, 1H)

실시예 13

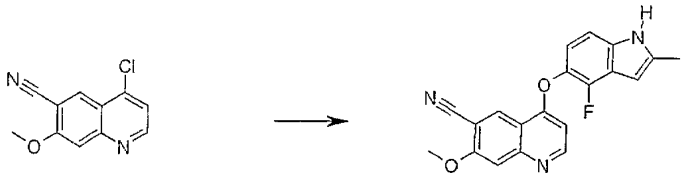


실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(2메톡시에톡시)퀴놀린(200 mg, 0.76 mmol)을 DMF(6 ml) 중의 4-플루오로-5-히드록시 -2-메틸인돌(150 mg, 0.91 mmol)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재한 바와 같이 제조됨)과 반응시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린(170 mg, 57 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.45(s, 3H); 3.4(s, 3H); 3.82(t, 2H); 4.48(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.48(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.7(s, 1H); 8.72(d, 1H); 8.87(s, 1H)

MS-ESI: 392 [MH]+

실시예 14



23 24

DMF(6 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-메톡시퀴놀린(200 mg, 0.91 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재한 바와 같이 제조됨), 4-플루오로-5-히드록시-2- 메틸인돌(181 mg, 1.1 mmol)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재한 바와 같이 제조됨) 및 탄산세슘(444 mg, 1.36 mmol) 현탁액을 95 ℃에서 2.5 시간 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 증발시킨 후, 잔여물을 메틸렌 클로라이드, 이어서 메탄올/에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드(2/10/88 및 이어서 5/15/80)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-메톡시퀴놀린(111 mg, 35 %)을 얻었다.

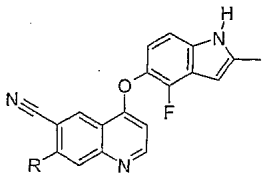
^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.45(s, 3H); 4.1(s, 3H); 6.3(s, 1H); 6.48(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.62(s, 1H); 8.72(d, 1H); 8.85(s, 1H)

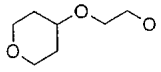
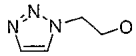
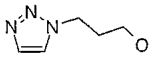
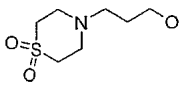
MS-ESI: 348 [MH]$^+$

실시예 15-19

실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌을 적당한 클로로퀴놀린과 반응시켜 표 III에 기재된 상응하는 화합물을 얻었다.

[표 III]



실시예	중량 (mg)	수율 (%)	MS-ESI [MH]$^+$	노트	R
15	116	42	462	a	
16	141	51	454	b	Me-SO_2-$(CH_2)_3$-O
17	75	35	429	c	
18	28	26	443	d	
19	29	39	509	e	

a) 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(119 mg)을 4-클로로-6-시아노-7-(2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에톡시)퀴놀린(200 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에톡시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 1.4-1.55(m, 2H); 1.85-1.97(m, 2H); 2.45(s, 3H); 3.4(m, 2H); 3.7(m, 1H); 3.85(td, 2H); 3.92(m, 2H); 4.45(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.5(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.7(s, 1H); 8.72(d, 1H); 8.85(s, 1H)

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다.

아르곤하에서 테트라히드로피란-4-올(19.72 g; 0.193 mol)을 DMF(200 ml) 중의 나트륨 하이드리드(8.5 g; 0.213 mol) 현탁액에 적가하였다(빠른 첨가). 상기 혼합물을 50 ℃에서 40 분간 가열한 후, 상온으로 냉각시켰다. 2-tert-부톡시에틸 브로마이드(35 g, 0.193 mol)(J. Med. Chem. 1966, 361), 이어서 나트륨 이오다이드(대략 1 g) 및 15-크라운-5(20 방울)를 적가하였다. 혼합물을 105 ℃에서 1 시간 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 직후 혼합물을 염화암모늄 포화 용액에 붓고 에테르(2 x 1 l)로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시킨 후(MgSO4), 용액을 증발시켜 버려 4-(2-tert-부톡시에톡시)테트라히드로피란(25 g, 64 %)을 연갈색 오일로 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (CDC1$_3$) 1.20(s, 9H); 1.60(m, 2H); 1.90(m, 2H); 3.50(m, 7H); 3.95(m, 2H)

4-(2-*tert*-부톡시에톡시)테트라히드로피란(24 g, 0.12 mol)을 메틸렌 클로라이드/트리플루오로아세트산(150 ml/150 ml) 중에서 상온에서 밤새 교반하였다. 용 매를 증발시켜 버리고, 잔여 트리플루오로아세트산을 톨루엔으로 공비 혼합물을 만들었다. 조 오일을 페트롤륨 에테르, 페트롤륨 에테르/메틸렌 클로라이드(1/1) 및 메틸렌 클로라이드를 연속적으로 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하고, 건조시킨 후(MgS0$_4$), 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 용매를 증발시켜 얻은 4-(2-트리플루오로아세톡시에톡시)테트라히드로피란을 메탄올(700 ml) 및 물(300 ml) 중의 탄산수소칼륨(48 g, 0.48 mol)으로 상온에서 3 시간동안 가수분해시켰다. 이 용액을 pH 7로 중화시키고, 용매를 증발시켜 버렸다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 물과 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgS0$_4$), 용매를 증발시켜 4-(2-히드록시에톡시)테트라히드로피란(6 g, 35 %)을 연갈색 오일로 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (CDC1$_3$, 아세트산) 1.60(m, 2H); 1.95(m, 2H); 3.45(m, 2H); 3.55(m, 1H); 3.60(t, 2H); 3.75(t, 2H); 3.95(m, 2H)

메틸렌 클로라이드(15 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린(400 mg, 1.95mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재한 바와 같이 제조됨), 4-(2-히드록시에톡시)테트라히드로피란(371 mg, 2.54 mmol) 및 트리페닐포스핀(820 mg, 3.12 mmol) 현탁액에 디에틸 아조디카르복실레이트(492 ㎕, 3.12 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 30 분간 교반한 후, 트리페닐포스핀(512 mg, 1.95 mmol), 4-(2-히드록시에톡시)-테트라히드로피란(142 mg, 0.98 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (308 ㎕, 1.95 mmol)을 첨가하였다. 휘발물을 진공 제거하고, 잔여물을 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트/메탄올(60/40/0 및 이어서 50/50/0, 40/60/0, 60/39/1, 60/38/2 및 50/46/4)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 4-클로로-6-시아노-7-(2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에톡시)퀴놀린(519 mg, 65 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (CDC1$_3$) 1.6-1.75(m, 2H); 1.9-2.05(m, 2H); 3.5(dt, 2H); 3.65-3.75(m, 1H); 3.9-4.1(m, 4H); 4.4(t, 2H); 7.45(d, 1H); 7.55(s, 1H); 8.55(s, 1H); 8.8(d, 1H)

MS-ESI: 333 $[MH]^+$

b) 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(122 mg)을 4-클로로-6-시아노-7-(3-메틸술포닐프로폭시)퀴놀린(200 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-메틸술포닐프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$): 2.25-2.4(m, 2H); 2.45(s, 3H); 3.1(s, 3H); 4.48(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.5(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.65(s, 1H); 8.75(d, 1H); 8.9(s, 1H)

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다.

실시예 15의 출발 물질의 제조를 위하여 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여(전술한 노트 a) 참고), 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린(300 mg, 1.46 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)을 3-(메틸술포닐)-1-프로판올(263 mg, 1.9 mmol)과 반응시키고, 조 생성물을 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트 (1/1) 내지 (2/8)의 구배를 이용하여 정제하여 4-클로로-6-시아노-7-(3-메틸술포닐프로폭시)퀴놀린(428 mg, 90 %)을 얻었다

.

^{1} H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.5(m, 2H); 3.02(s, 3H); 3.35(t, 2H); 4.4(m, 2H); 7.45(d, 1H); 7.52(s, 1H); 8.52(s, 1H); 8.82(d, 1H)

MS-ESI: 347-349 $[MNa]^+$

메탄올(500 ml) 중의 3-(메틸티오)-1-프로판올(5.3 g, 50 mmol) 용액을 물(150 ml) 중의 OXONE(E.I. du Pont de Nemours amp; Co., Inc의 상표) 용액(30 g)에 첨가하고, 혼합물을 상온에서 24 시간 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의하여 제거하고, 메탄올을 증발에 의하여 여과물로부터 제거하였다. 수성 잔류물을 염화나트륨으로 포화시키고, 메틸렌 클로라이드(4 x 25 ml)로 추출하였다. 이어서, 수성 잔류물을 염화암모늄으로 포화시키고, 에틸 아세테이트(4 x 25 ml)로 추출하였다. 추출물을 모아서 건조시키고(MgS04), 용매를 증발에 의하여 제거하여 3-(메틸술포닐)-1-프로판올(610 mg, 9 %)을 오일로 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.10(m, 2H); 2.96(s, 3H); 3.20(t, 2H); 3.80(t, 2H)

MS-ESI: 139 $[MH]^+$

다르게는 3-(메틸술포닐)-1-프로판올을 다음과 같이 제조할 수 있다.

m-클로로퍼옥시벤조산(67 %, 25 g, 97.2 mmol)을 디클로로메탄 용액 중의 3-(메틸티오)-1-프로판올(5 ml, 48.6 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 약간의 m-클로로벤조산이 침전하였고, 이를 여과에 의하여 제거하였다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 처음에는 디클로로메탄(100 %), 이어서 디클로로메탄/메탄올(95/5)을 사용하여 암모니아를 통하여 정제하여 3-(메틸술포닐)-1-프로판올(4.18 g, 62 %)을 오일로 얻었다.

c) 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(99 mg)을 4-클로로-6-시아노-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린(150 mg)(실시예 4의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린을 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.45(s, 3H); 4.8(t, 2H); 4.97(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.5(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.7(s, 1H); 7.8(s, 1H); 8.22(s, 1H); 8.75(d, 1H); 8.85(s, 1H)

d) 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(47 mg)을 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시)퀴놀린(75 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(4-플루오로 -2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.45(s, 3H); 2.45-2.5(m, 2H); 4.32(t, 2H); 4.68(t, 2H); 6.32(s, 1H); 6.5(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.65(s, 1H); 7.8(s, 1H); 8.25(s, 1H); 8.75(d, 1H); 8.9(s, 1H)

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다.

실시예 15의 출발 물질의 제조에 대하여 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여(전술한 노트 a) 참고), 4-클로로-6-시아노-7-히드록시퀴놀린 (300 mg, 1.46 mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)을 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로판-1-올(242 mg, 1.9 mmol)과 반응시켜 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,2,3트리아졸-1-일)프로폭시)퀴놀린(349 mg, 86 %)을 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.6(m, 2H); 4.2(t, 2H); 4.75(t, 2H); 7.45(d, 1H); 7.45(s, 1H); 7.65(s, 1H); 7.7(s, 1H); 8.6(s, 1H); 8.8(d, 1H)

MS-ESI : 314-316 $[MH]^+$

피리딘(50 방울)을 함유하는 1,2,3-트리아졸(5 g, 72.4 mmol) 및 에틸 아크릴레이트(7.8 ml, 72.4 mmol) 혼합물을 90 ℃에서 4 시간 가열하였다. 냉각시킨 후, 휘발물을 진공하에서 제거하고, 잔여물을 메틸렌 클로라이드/에테르로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 에틸(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로파노에이트(8.96 g, 73 %)를 얻었다.

^{1} H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.25(t, 3H); 2.95(t, 2H); 4.15(q, 2H); 4.7(t, 2H); 7.65(s, 1H); 7.7(s, 1H)

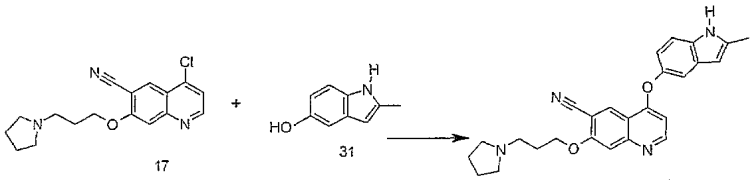
THF(50 ml) 중의 에틸(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로파노에이트(8.96 g, 53 mmol) 용액을 0 ℃로 냉각된 THF(250 ml) 중의 리튬 알루미늄 하이드리드(3 g, 79 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 5 ℃에서 1 시간 교반한 후, 혼합물을 상온에서 1 시간 교반하였다. 상기 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 4 N 수산화나트륨(30 ml)을 적가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 고체를 THF, 이어서 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드/메탄올(94/6)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로판-1-올(6.2 g, 92 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$): 2.1-2.2(m, 3H); 3.65(m, 2H); 4.6(t, 2H); 7.6(s, 1H); 7.72(s, 1H)

e) 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(29 mg)을 4-클로로-6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린(55 mg)(실시예 1의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.0-2.1(m, 2H); 2.42(s, 3H); 2.72(t, 2H); 2.95(br s, 4H); 3.15(br s, 4H); 4.38(t, 2H); 6.3(s, 1H); 6.45(d, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.25(d, 1H); 7.65(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.85(s, 1H)

실시예 20



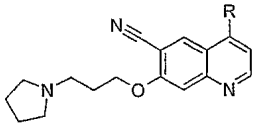
DMF(6 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린 (150 mg, 0.48 mmol)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨), 5-히드록시-2-메틸인돌(84 mg, 0.57 mmol) 및 탄산세슘(200 mg, 0.72 mmol) 현탁액을 95 ℃에서 2 시간 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 증발시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드, 이어서 에틸 아세테이트, 이어서 메탄올/메틸렌 클로라이드(1/9), 이어서 메틸렌 클로라이드/암모니아로 포화된 메탄올(9/1 및 이어서 85/15)로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린(112 mg, 46 %)을 얻었다.

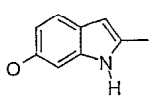
^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.7(br s, 4H); 2.02(m, 2H); 2.4(s, 3H); 2.45(br s, 4H); 2.62(t, 2H); 4.35(t, 2H); 6.18(s, 1H); 6.45(d, 1H); 6.9(dd, 1H); 7.3(s, 1H); 7.4(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.68(d, 1H); 8.8(s, 1H)

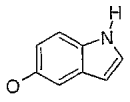
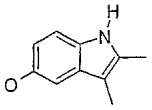
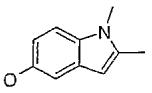
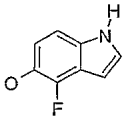
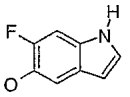
실시예 21-26

실시예 20에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 적당한 히드록시인돌과 반응시켜 표 IV에 기재 된 상응하는 화합물을 얻었다.

[표 IV]



실시예	중량 (mg)	수율 (%)	노트	R
21	140	58	a	

실시예	중량 : (mg)	수율 (%)	노트	R
22	100	42	b	
23	108	43	c	
24	126	50	d	
25	6	2	e	
26	20	8	f	

a) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 6-히드록시-2-메틸인돌(84 mg)(Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187)과 반응시켜 6-시아노-4-(2- 메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.7(br s, 4H); 2.05(m, 2H); 2.4(s, 3H); 2.48(br s, 4H); 2.62(t, 2H); 4.35(t, 2H); 6.2(s, 1H); 6.48(d, 1H); 6.85(d, 1H); 7.2(s, 1H); 7.5(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.8(s, 1H)

b) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 5-히드록시인돌(76 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.7(br s, 4H); 2.05(m, 2H); 2.45(br s, 4H); 2.6(t, 2H); 4.35(t, 2H); 6.45(d, 1H); 6.5(s, 1H); 7.0(dd, 1H); 7.48(br s, 2H); 7.55(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.8(s, 1H)

c) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 2,3-디메틸-5-히드록시인돌(92 mg)(Arch. Pharm. 1972,305, 159)과 반응시켜 6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.7(br s, 4H); 2.02(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.35(s, 3H); 2.48(br s, 4H); 2.65(t, 2H); 4.35(t, 2H); 6.45(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7.28(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.68(d, 1H); 8.8(s, 1H)

d) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 1,2-디메틸-5-히드록시인돌(92 mg)(Tetrahedron 1994, 50, 13433)과 반응시켜 6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.7(br s, 4H); 2.02(m, 2H); 2.45(s, 3H); 2.5(br s, 4H); 2.65(t, 2H); 3.7(s, 3H); 4.35(t, 2H); 6.28(s, 1H); 6.42(d, 1H); 7.0(dd, 1H); 7.35(s, 1H); 7.52(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.68(d, 1H); 8.8(s, 1H)

e) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 4-플루오로-5-히드록시인돌(86 mg)과 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제한 후, 잔여물을 물/암모니아로 포화된 메탄올/아세토니트릴(65/5/30 내지

0/5/95)의 구배로 예비 LC-MS에 의하여 재정제하였으며, 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 휘발물을 제거하여 6-시아노-4-(4-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 1.7(br s, 4H); 2.05(m, 2H); 2.5(br s, 4H); 2.6(t, 2H); 4.35(t, 2H); 6.5(d, 1H); 6.6(s, 1H); 7.15(dd, 1H); 7.4(d, 1H); 7.52(s, 1H); 7.65(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.85(s, 1H)

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다.

탄산칼륨(26.5 g, 190 mmol)을 함유하는 아세톤(125 ml) 중의 2-플루오로-4-니트로페놀(15 g, 95.5 mmol) 및 벤질 브로마이드(18 g, 105 mmol) 혼합물을 2 시간 환류하였다. 휘발물을 제거하고, 잔여물을 2 N 염산과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgS04), 휘발물을 진공 제거하였다. 고체를 페트롤륨 에테르로 분쇄하여 2-플루오로-4-니트로-벤질옥시벤젠(23 g, 97 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (CDC1$_3$) 5.3(s, 2H); 7.1(t, 1H); 7.35-7.55(m, 5H); 8.0(m, 2H)

-30 ℃로 냉각된 DMF(15 ml) 중의 칼륨 tert-부톡시드(1.72g, 15.4 mmol) 용액에 -25 ℃ 이하의 온도를 유지하면서 2-플루오로-4-니트로-벤질옥시벤젠(1.73g, 7 mmol) 및 4-클로로페녹시아세토니트릴(1.29 g, 7.7 mmol) 용액을 적가하였다. 첨가 완료 후, 상기 혼합물을 -20 ℃에서 30 분간 교반하고, 이어서 빙냉 1 N 염산 및 에테르의 혼합물에 부었다. 유기층을 분리하고, 1 N 수산화나트륨, 이어서 물, 염수로 세척한 후, 건조시켰다(MgS04). 휘발물을 진공 제거하고, 잔여물을 메틸렌 클로라이드/페트롤륨 에테르(3/1)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 3-시아노메틸-2-플루오로-4-니트로벤질옥시벤젠 및 5-시아노메틸-2-플루오로-4-니트로벤질옥시벤젠(1.2 g, 60 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 4.22(s, 2H, 3-시아노메틸 이성체); 4.3(s, 2H, 5시아노메틸 이성체); 5.32(s, 2H, 5-시아노메틸 이성체); 5.36(s, 2H, 3-시아노메틸 이성체); 7.3-7.7(m, 6H); 8.1(d, 1H, 3-시아노메틸 이성체); 8.2(d, 1H, 5-시아노메틸 이성체)

목탄 상의 10 % 팔라듐(600 mg)을 함유하는 아세트산(30 ml) 및 에탄올(220 ml) 중의 3-시아노메틸-2-플루오로-4-니트로벤질옥시벤젠 및 5-시아노메틸-2-플루오로-4-니트로벤질옥시벤젠(23 g, 80.4 mmol)의 혼합물 용액을 수소 흡수(uptake) 가 중지될 때까지 3 대기압하에서 수소화시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 증발시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드/페트롤륨 에테르(20/80)로 용출하면서 Prochrom(등록 상표) 장치를 사용하여 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 4-플루오로-5-히드록시인돌(2.48 g) 및 6-플루오로-5-히드록시인돌(3.5 g)을 얻었다.

4-플루오로-5-히드록시인돌:

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 6.32(s, 1H); 6.75(dd, 1H); 7.0(d, 1H); 7.28(dd, 1H); 8.8(br s, 1H); 11.05(br s, 1H)

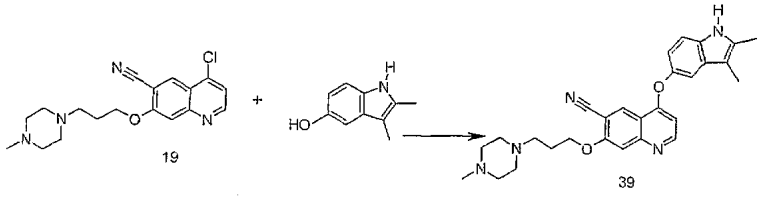
6-플루오로-5-히드록시인돌:

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 6.25(s, 1H); 7.0(d, 1H); 7.12(d, 1H); 7.2(dd, 1H); 9.0(br s, 1H)

f) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 6-플루오로-5히드록시인돌(86 mg)(실시예 25의 출발 물질의 제조에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응시켰다. 조 생성물을 실시예 25의 합성에서 기재된 바와 같이 정제하여 6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 1.7(br s, 4H); 2.05(m, 2H); 2.5(br s, 4H); 2.65(t, 2H); 4.35(t, 2H); 6.5(d, 1H); 6.55(s, 1H); 7.48(s, 1H); 7.5(d, 1H); 7.62(s, 1H); 7.65(d, 1H); 8.7(d, 1H); 8.85(s, 1H)

실시예 27



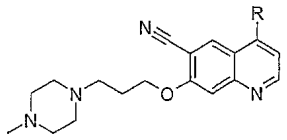
실시예 20에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(3- (4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린(150 mg, 0.44 mmol)(실시예 12의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)을 2,3-디메틸-5-히드록시인돌(84 mg, 0.52 mmol)(Arch. Pharm. 1972,305, 159)과 반응시켜 6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린(146 mg, 60 %)을 얻었다.

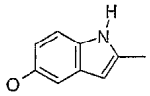
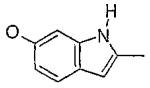
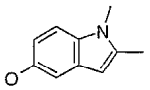
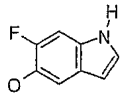
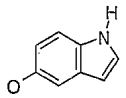
^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.0(m, 2H); 2.13(s, 3H); 2.17(s, 3H); 2.33(s, 3H); 2.2-2.6(m, 10H); 4.35(t, 2H); 6.42(d, 1H); 6.9(dd, 1H); 7.28(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.58(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.8(s, 1H)

실시예 28-32

실시예 27에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 적당한 히드록시인돌과 반응시켜 표 V에 기재된 상응하는 화합물을 얻었다.

[표 V]



실시예	중량 (mg)	수율 (%)	MS-ESI $[MH]^+$	노트	R
28	121	51		a	
29	143	60		b	
30	129	53		c	
31	12.5	5		d	
32	18	8		e	

a) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 5-히드록시-2-메틸인돌(77 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4- 메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.0(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.2-2.6(m, 10H); 2.45(s, 3H); 4.32(t, 2H); 6.2(s, 1H); 6.45(d, 1H); 6.9(dd, 1H); 7.3(s, 1H); 7.4(d, 1H); 7.58(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.8(s, 1H)

b) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 6-히드록시-2-메틸인돌(77 mg)(Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187)과 반응시켜 6-시아노-4-(2-메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로

폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.0(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.2-2.6(m, 10H); 2.4(s, 3H); 4.35(t, 2H); 6.2(s, 1H); 6.48(d, 1H); 6.85(d, 1H); 7.2(s, 1H); 7.5(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.8(s, 1H)

c) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 1,2-디메틸-5-히드록시인돌(84 mg)(Tetrahedron 1994, 50, 13433)과 반응시켜 6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.0(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.45(s, 3H); 2.2-2.6(m, 1OH); 3.71(s, 3H); 4.35(t, 2H); 6.28(s, 1H); 6.4(d, 1H); 6.98(d, 1H); 7.33(s, 1H); 7.52(d, 1H); 7.58(s, 1H); 8.66(d, 1H); 8.79(s, 1H)

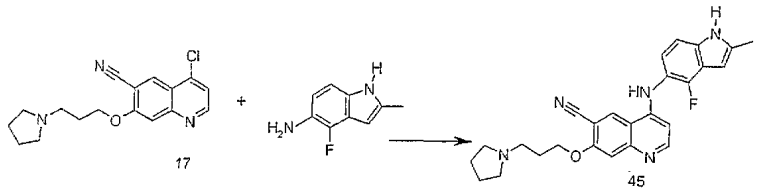
d) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 6-플루오로-5-히드록시인돌(79 mg)(실시예 25의 출발 물질의 제조에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응시켰다. 생성물을 실시예 25에 기재된 바와 같이 정제하여 6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.0(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.2-2.6(m, 1OH); 4.35(t, 2H); 6.5(d, 1H); 6.52(s, 1H); 7.5(m, 2H); 7.62(s, 1H); 7.65(d, 1H); 8.72(d, 1H); 8.85(s, 1H)

e) 4-클로로-6-시아노-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 5-히드록시인돌(70 mg)와 반응시키고, 생성물을 실시예 25에 기재된 바와 같이 정제하여 6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.0(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.2-2.6(m, 10H); 4.35(t, 2H); 6.45(d, 1H); 6.5(s, 1H); 7.0(dd, 1H); 7.5(m, 2H); 7.55(d, 1H); 7.6(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.8(s, 1H)

실시예 33

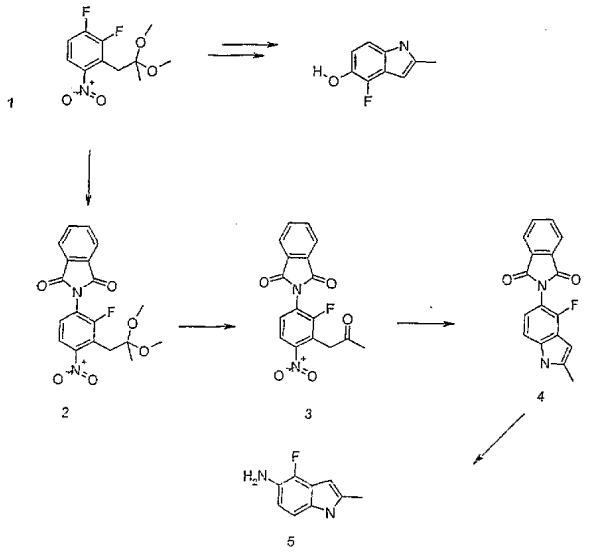


이소프로판올(58 ㎕) 중의 2 N HCl을 함유하는 2-펜탄올(4 ml) 중의 4-클로 로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시))퀴놀린(100 mg, 0.31 mmol)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨) 및 5-아미노-4-플루오로-2-메틸인돌(57 mg, 0.35 mmol) 현탁액을 120 ℃에서 1.5 시간 가열하였다. 냉각시킨 후, 고체를 여과하고, 에테르로 세척한 후, 진공 건조시켜 6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린 염산염(118 mg, 72 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.9-2.1(m, 4H); 2.35(m, 2H); 2.45(s, 3H); 3.05(m, 2H); 3.6(m, 3H); 4.45(t, 2H); 6.35(s, 1H); 6.4(d, 1H); 7.01(dd, 1H); 7.3(d, 1H); 7.65(s, 1H); 8.45(d, 1H); 9.42(s, 1H)

MS-ESI: 444 $[MH]^+$

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다:



0 ℃로 냉각된 무수 DMF(40 ML) 중의 프탈이미드(4.4 g; 30 mmol) 용액에 나트륨 하이드리드(1.29 g, 32 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30 분간 교반하고, 1,2-디플루오로-3-(2,2-디메톡시프로필)-4-니트로벤젠(6 g, 23 mmol)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 3 시간동안 100 ℃로 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 직후, 반응 혼합물을 얼음/물(200 ml)에 붓고, 형성된 침전물을 여과에 의하여 수집한 후, 물 및 에테르로 세척하였다. 고체를 메틸렌 클로라이드/메탄올(99/1)을 이용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 용매를 증발시켜 2-(2,2-디메톡시프로필)-3-플루오로-4-프탈이미도니트로벤젠(5.6 g, 63 %)을 노란색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.25(s, 3H); 3.15(s, 6H); 3.50(s, 2H); 7.40(dd, 1H); 7.70(dd, 1H); 7.85(dd, 2H); 8.0(dd, 1H)

2-(2,2-디메톡시프로필)-3-플루오로-4-프탈이미도니트로벤젠(5.5 g, 14 mmol)을 THF(200 ml) 및 메탄올(100 ml)의 혼합물 중에 현탁시켰다. HCl 2 N(1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 30 분간 교반하였다. 용매를 증발시켜 버리고, 잔여물을 메틸렌 클로라이드에 재용해시킨 후, 건조시키고($MgSO_4$) 여과시키고, 용매를 증발시켜 버렸다. 잔여물을 펜탄으로 분쇄하고, 여과에 의하여 수집하여 2-(아세틸메틸)-3-플루오로-4-프탈이미도니트로벤젠(4.8 g, 100 %)을 연황색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.35(s, 3H); 4.25(s, 2H); 7.55(dd, 1H); 7.85(dd, 2H); 8.0(dd, 2H); 8.05(dd, 1H)

2-(아세틸메틸)-3-플루오로-4-프탈이미도니트로벤젠(4.7 g, 14 mmol)을 아세톤(80 ml)에 용해시켰다. 암모늄 아세테이트(새로 제조된 4 M 수용액 210 ml), 이어서 티탄 트리클로라이드(140 ml, 140 mmol, 15 % 수용액)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분간 격렬하게 교반한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 탄산수소 용액, 염수로 세척하고, 건조시킨 후($MgSO_4$), 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드 중의 0.5% 메탄올을 이용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 용매를 증발시켜 4-플루오로-2-메틸-5-프탈이미도인돌(1.27 g; 31 %)을 얻었다.

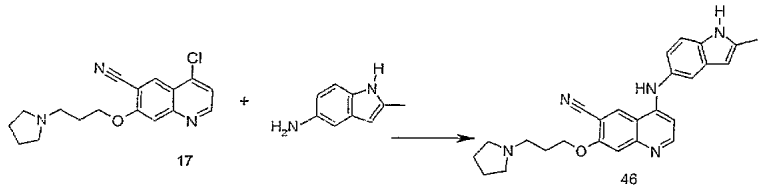
^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.45(s, 3H); 6.35(s, 1H); 7.05(t, 1H); 7.25(d, 1H); 8.0(m, 4H); 11.5(br s, 1H)

4-플루오로-2-메틸-5-프탈이미도인돌(1.2, 4 mmol)을 메탄올(30 ml)에 용해시켰다. 히드라진 일수화물(260 μℓ, 5.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 교반하였다. 용매를 증발시켜 버리고, 잔여물을 메틸렌 클로라이드에 녹였다. 프탈히드라지드 부산물을 여과에 의하여 제거하고, 여과물을 메틸렌 클로라이드 중의 0.5% 메탄올을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 용매를 증발시켜 미량의 프탈히드라지드를 함유하는 백색 고체를 얻었다. 에틸 아 세테이트 중에 용해시킴으로써 추가의 정제를 행하고, 유기상을 NaOH 2 N 및 염수로 세척한 후, MgSO4 상에서 건조시켰다. 용매를 로터리 증발시켜 5-아미노-4-플루오로-2-메틸인돌(500 mg, 76 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.35(s, 3H); 4.30(s, 2H); 5.95(s, 1H); 6.55(t, 1H); 6.85(d, 1H); 10.70(br s, 1H)

MS (ESI) : 165 [MH]+

실시예 34



17 46

실시예 33에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린(100 mg)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨)을 5-아미노-2-메틸인돌(51 mg)과 반응시켜 6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린 염산염(58 mg, 37 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 1.85-2.1(m, 4H); 2.32(m, 2H); 2.42(s, 3H); 3.05(m, 2H); 3.62(m, 2H); 4.42(t, 2H); 6.22(s, 1H); 6.61(d, 1H); 7.02(d, 1H); 7.45(d, 1H);7.47(s, 1H); 7.6(s, 1H); 8.4(d, 1H);9.38(s, 1H)

질량 스펙트럼: 426 [MH]$^+$

실시예 35

DMF(6 ml) 중의 4-클로로-6-시아노-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린 (200 mg, 0.63 mmol)(실시예 11의 출발 물질에 대하여 기재된 바와 같이 제조됨), 탄산칼륨(131 mg, 0.95 mmol) 및 3-메틸-5-히드록시인돌(102.5 mg, 0.69 mmol)(Can. J. Chem. 1964, 42, 514)을 95 °C에서 2 시간 교반하였다. 냉각시킨 후, 실리카를 첨가하고, 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 생성물을 메틸렌 클로라이드, 이어서 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트(20% 메탄올 함유)(9/1 및 이어서 8/2), 이어서 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화됨)(9/1 및 이어서 8/2)로 용출시켰다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모아서 증발시켰다. 잔여물을 에테르로 분쇄시키고, 여과한 후, 진공 건조시켜 6-시아노-4-(3-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린(151 mg, 56 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$, CF$_3$COOD) 1.9(m, 2H); 2.1(m, 2H); 2.25(s, 3H); 2.35(m, 2H); 3.12(m, 2H); 3.4(m, 2H); 3.7(m, 2H); 4.5(m, 2H); 6.95(d, 1H); 7.08(d, 1H); 7.3(s, 1H); 7.5(d, 1H); 7.55(d, 1H); 7.8(s, 1H); 9.05(d, 1H); 9.15(s, 1H)

MS: 427.5 [M+H]+

실시예 36

아래의 기재들은 인간의 치료 또는 예방 용도를 위한 화학식 I의 화합물 또 는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(이하 화합물 X라 한다)을 함유하는 대표적인 약학 투여형을 예시한다.

(a) 정제 I mg/정제

화합물 X..... 100

락토즈 Ph.Eur..... 182.75

크로스카르멜로즈 나트륨..... 12.0

옥수수 전분 페이스트(5 % w/v 페이스트). 2.25

마그네슘 스테아레이트..... 3.0

(b) 정제 II mg/정제

화합물 X..... 50

락토즈 Ph. Eur..... 223.75

크로스카르멜로즈 나트륨..... 6.0

옥수수 전분..... 15.0

폴리비닐피롤리돈(5 % w/v 페이스트)..... 2.25

마그네슘 스테아레이트..... ..... 3.0

(c) 정제 III mg/정제

화합물 X..... 1.0

락토즈 Ph. Eur..... 93.25

크로스카르멜로즈 나트륨..... 4.0

옥수수 전분 페이스트(5 % w/v 페이스트)..... 0.75

마그네슘 스테아레이트..... 1.0

(d) 캅셀제 mg/캅셀

화합물 X..... 10

락토즈 Ph.Eur.....488.5

마그네슘 스테아레이트.....1.5

(e) 주사제 I (50 mg/ml)

화합물 X..... ...5.0 % w/v

1 N 수산화나트륨 용액 .....15.0 % v/v

0.1 N 염산

(pH를 7.6으로 조절하기 위함)

폴리에틸렌 글리콜 400.....4.5 % w/v

주사제가 100 %가 되도록 하는 물의 양

(f) 주사제 II (10 mg/ml)

화합물 X.....1.0 % w/v

나트륨 포스페이트 BP.....3.6 % w/v

0.1 N 수산화나트륨 용액.....15.0 % v/v

주사제가 100 %가 되도록 하는 물의 양

(g) 주사제 III (1 mg/ml, pH 6으로 완충됨)

화합물 X.....0.1 % w/v

나트륨 포스페이트 BP.....2.26 % w/v

시트르산.....0.38 % w/v

폴리에틸렌 글리콜 400.....3.5 % w/v

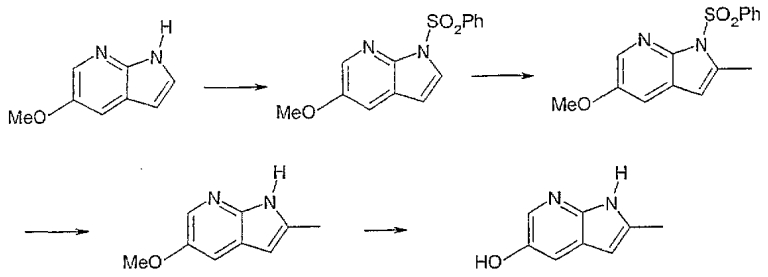
주사제가 100 %가 되도록 하는 물의 양

노트

상기 제제들은 약학 기술 분야에 잘 알려져 있는 종래의 방법에 의하여 얻을 수 있다. 상기 (a) 내지 (c)의 정제들은 종래의 수단, 예컨대 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트의 코팅을 제공하는 종래의 수단에 의하여 장용 피복될 수 있다.

참고예 1

2-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-올



메틸렌 클로라이드(20 ml) 중의 5-메톡시-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘(920 mg, 6.2 mmol)(Heterocycles 50, (2) 1065-1080, 1999) 용액에 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(37 mg, 0.16 mmol) 및 이어서 수산화나트륨 분말(771 mg, 19.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 벤질술포닐 클로라이드(991 μℓ, 7.77 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0 ℃ 에서 15 분간, 이어서 상온에서 2 시간 교반하 였다. 이 혼합물을 규조토상에서 여과하고, 여과물을 진공 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(20/80 및 이어서 30/70)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모아서 증발시켜 5-메톡시-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘(1.69 g; 94 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSO d$_6$) 3.86(s, 3H); 6.78(d, 1H); 7.6-7.7(m, 3H); 7.72(dd, 1H); 7.88(d, 1H); 8.02-8.12(m, 3H)

MS: 289.47 $[M+H]^+$

THF(22.5 ml) 중의 5-메톡시-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘(900 mg, 3.12 mmol) 용액을 -25 ℃로 냉각된 THF(13.5 ml) 중의 리튬 디이소프로필아미드[nBu-Li(핵산 중 2.5M)로부터 제조됨; 2.5 ml] 및 디이소프로필아민(874 μℓ) 용액에 적가하고, 이 혼합물을 30 분간 교반하였다. 이어서, THF(9 ml) 중의 메틸 요오드(215 μℓ, 3.44 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 -25 ℃에서 10 분간 교반하고 상온까지 가온되도록 방치한 후 15분간 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 얼음/물에 부었다. 이어서, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 여과한 후 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(20/80 및 이어서 30/70)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모아서 증발시켜 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘(805 mg, 85 %)을 얻었 다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.7(s, 3H); 3.82(s, 3H); 6.51(d, 1H); 7.49(d, 1H); 7.59(dd, 2H); 7.7(m, 1H); 8.0-8.1(m, 3H)

MS: 303.5 $[M+H]^+$

메탄올(160 ml) 중의 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘(950 mg, 3.14 mmol) 및 40 % 수성 수산화나트륨(106 ml) 용액을 30 분간 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 이 혼합물을 냉각수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척한 후, 건조하고($MgSO_4$), 여과 및 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르(1/1)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모아서 증발시켜 5-메톡시-2-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘(462 mg, 91 %)을 얻었다.

^{1}H NMR 스펙트럼: (DMSO d$_6$) 2.38(s, 3H); 3.8(s, 3H); 6.06(d, 1H); 7.39(d, 1H); 7.82(d, 1H)

MS: 163.3 $[M+H]^+$

메틸렌 클로라이드(200 μℓ) 중의 붕소 트리브로마이드(64 μℓ, 0.68 mmol) 용액을 -30 ℃로 냉각된 메틸렌 클로라이드(4 ml) 중의 5-메톡시-2-메틸-1H-피롤로 [2,3- *b*]피리딘(50 mg, 0.308 mmol) 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 상온까지 가온 되도록 방치하고, 이어서 3 시간 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음에 부었다. 6 N 수성 수산화 나트륨, 이어서 2 N 수성 염화수소를 가지고 pH를 6.2로 조절하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시킨 후($MgSO_4$), 여과하였으며, 이 여과물을 증발시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드, 이어서 메틸렌 클로라이드/메탄올(98/2 및 이어서 95/5)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상 생성물을 함유하는 분획물을 모아서 증발시켜 2-메틸-1H-피롤로[2,3- *b*]피리딘-5-올(45 mg, 정량)을 얻었다.

^{1}HNMR 스펙트럼: (DMSO d_6) 2.4(s, 3H); 5.96(s, 1H); 7.12(d, 1H); 7.69(d, 1H); 8.9(s, 1H); 11.07(br s, 1H)

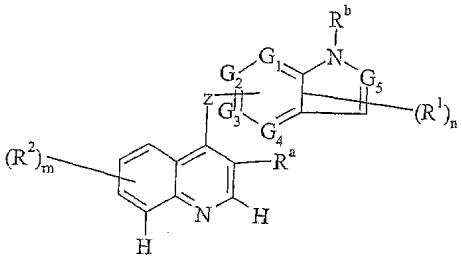
MS: 149.2 $[M+H]^+$

(57) 청구의 범위

청구항 1.

인간과 같은 온혈동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나나내기 위하여 사용되는 의약 제조에 있어서 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 용도:

[화학식 I]



상기 식에 있어서,

G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5 중 어느 하나는 질소이고 나머지 네 개는 -CH-이거나, 또는 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5 가 모두 -CH-이며;

Z는 -0-, -NH-, -S-, $-CH_2-$ 또는 직접 결합이며; Z는 유리 탄소 원자인 G_1, G_2, G_3 및 G_4 중 어느 하나에 연결되고;

n은 0 내지 5의 정수이며; 임의의 치환기 R^1 은 인돌, 아자인돌 또는 인다졸기의 임의의 유리 탄소 원자에 부착될 수 있고, 그러한 유리 탄소 원자는 G_1, G_2, G_3, G_4 또는 G_5 일 수 있으며 또는 인돌, 아자인돌 또는 인다졸기의 3-위치에 존재할 수 있으며;

m은 0 내지 3의 정수이며;

R^a 는 수소 또는 플루오로를 나타내며;

R^b 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, 아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{2-5} 알케닐아미노C_{1-4} 알킬, C_{2-5} 알키닐아미노C_{1-4} 알킬, -C_{1-5} 알킬(고리 A)를 나타내며[여기서, 고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되며, 여기서 고리 A는 C_{1-4} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 히드록시, 옥소, 할로게노, 시아노, 시아노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐 및 C_{1-4} 알카노일로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다];

R^1 은 수소, 옥소, 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, 아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, -C_{1-5} 알킬(고리 B)를 나타내며[여기서, 고리 B는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, *N* -메틸피페라지닐, *N* -에틸피페라지닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택된다];

R^2 는 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알 킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬술파닐, $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타냄), 또는 R^5X^1-을 나타낸다[여기서, X^1 은 직접 결합, -0-, $-CH_2-$, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^9SO_2-$ 또는 $-NR^{10}-$ 을 나타내고(여기서, R^6, R^7, R^8, R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^5 는 하기 22개의 기로부터 선택된다:

1) 수소, 옥시라닐C_{1-4} 알킬 또는 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-5} 알킬;

2) C_{1-5} 알킬$X^2C(O)R^{11}$ [여기서, X^2 는 -O- 또는 $-NR^{12}-$(여기서, R^{12} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{11} 은 C_{1-3} 알킬, $-NR^{13}R^{14}$ 또는 $-OR^{15}$ (여기서, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타낸다];

3) C_{1-5} 알킬X^3R^{16} [여기서, X^3 는 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{17}C(O)-$, $C(O)NR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ 또는 $-NR^{21}-$(여기서, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{16} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기를 나타내고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있으며, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-4}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택된 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{1-5} 알킬X^4C_{1-5} 알킬X^5R^{22} [여기서, X^4 및 X^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^{23}C(O)-$, $-C(O)NR^{24}-$, $-SO_2NR^{25}-$, $-NR^{26}SO_2-$ 또는 $-NR^{27}-$이고(여기서, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} 및 R^{27} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{22} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타낸다] ;

5) R^{28} [여기서, R^{28} 은 O, S 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기(탄소 또는 질소를 통하여 연결됨)로서, 헤테로시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-4}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 0, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원 포화된 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택된 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

6) C_{1-5} 알킬R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

7) C_{2-5} 알케닐R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

8) C_{2-5} 알키닐R^{28} (여기서, R^{28} 은 전술한 바와 같다);

9) R^{29} [여기서, R^{29} 는 피리돈기, 페닐기 또는 0, N 및 S로부터 선택되는 1-3의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 방향족 헤테로시클릭기(탄소 또는 질소를 통하여 연결됨)를 나타내고, 여기서 피리돈기, 페닐기 또는 방향족 헤테로시클릭기는 히드록시, 할로게노, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, $C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (여기서, R^{30}, R^{31}, R^{32} 및 R^{33} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄) 및 $-(-O-)_f(C_{1-4}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 0, S 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 5개 이하의 치환기를 보유할 수 있다];

10) C_{1-5} 알킬R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

11) C_{2-5} 알케닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

12) C_{2-5} 알키닐R^{29} (여기서, R^{29} 는 전술한 바와 같다);

13) C_{1-5} 알킬$X^{6}R^{29}$ [여기서, X^{6} 는 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^{34}C(O)-$, $-C(O)NR^{35}-$, $SO_2NR^{36}-$, $-NR^{37}SO_2-$ 또는 $-NR^{38}-$을 나타내고(여기서, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37} 및 R^{38} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{29} 는 전술한 바와 같다];

14) C_{2-5} 알케닐$X^{7}R^{29}$ [여기서, X^{7} 은 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^{39}C(O)-$, $-C(O)NR^{40}-$, $-SO_2NR^{41}-$, $-NR^{42}SO_2-$ 또는 $-NR^{43}-$을 나타내고(여기서, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42} 및 R^{43} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{29} 는 전술한 바와 같다];

15) C_{2-5} 알키닐$X^{8}R^{29}$ [여기서, X^{8} 은 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^{44}C(O)-$, $-C(O)NR^{45}-$, $-SO_2NR^{46}-$, $-NR^{47}SO_2-$ 또는 $-NR^{48}-$을 나타내고(여기서, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47} 및 R^{48} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{29} 는 전술한 바와 같다];

16) C_{1-4} 알킬$X^{9}C_{1-4}$ 알킬R^{29} [여기서, X^{9} 는 -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^{49}C(O)-$, $C(O)NR^{50}-$, $-SO_2NR^{51}-$, $-NR^{52}SO_2-$ 또는 $-NR^{53}-$을 나타내고(여기서, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52} 및 R^{53} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{29} 는 전술한 바와 같다];

17) C_{1-4} 알킬$X^{9}C_{1-4}$ 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬) 아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

20) C_{2-5} 알케닐$X^{9}C_{1-4}$ 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다);

21) C_{2-5} 알키닐$X^{9}C_{1-4}$ 알킬R^{28} (여기서, X^{9} 및 R^{28} 는 전술한 바와 같다); 및

22) C_{1-4} 알킬$R^{54}(C_{1-4}$ 알킬$)_q(X^{9})_rR^{55}$ [여기서, X^{9} 는 전술한 바와 같고, q는 0 또는 1이며, r은 0 또는 1이고, R^{54} 및 R^{55} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 O, S 및 N로부터 독립적으로 선택된 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기로부터 선택되며, C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 시클릭기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬술포닐C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬) 아미노C_{1-4} 알콕시 및 $-(-O-)_f(C_{1-4}$ 알킬$)_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 1-2의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭기이고, 시클릭기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있고, 단 R^{54} 는 수소일 수 없다];

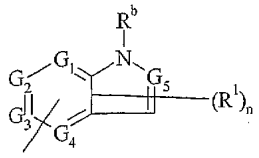
그리고 추가로 여기서 $R^{5}X^{1}$- 중의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

청구항 2.
제1항에 있어서, Z는 -0-, -NH- 또는 -S-인 것인 화합물.

청구항 3.
퀴놀린 고리의 7-위치의 R^{2} 가 수소, 메틸, 메톡시 및 클로로에서 선택되는 임의의 것일 수 없는 것인 제1항 또는 제2항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 4.
제3항에 있어서, 하기 화학식 II 중 임의로 치환된 인돌, 아자인돌 또는 인다졸 잔기는, 4-플루오로-2-메틸인돌-5-일, 2-메틸인돌-5-일, 2-메틸인돌-6-일, 2,3-디메틸인돌-5-일, 1-메틸인돌-5-일, 1,2-디메틸인돌-5-일, 4-플루오로인돌-5-일, 6-플루오로인돌-5-일, 인돌-5-일 및 3-메틸인돌-5-일의 인돌 잔기: 1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일 및 2-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일인 아자인돌 잔기 : 및 1H-인다졸-5-일인 인다졸 잔기에서 선택되는 것인 화합물:

[화학식 II]



상기 식에서, R^1, R^b, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5 및 n은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 5.
제3항에 있어서, G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 모두 제1항에 정의한 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기 R^1을 보유할 수 있는 인돌 잔기를 형성하는 -CH-인 것인 화합물.

청구항 6.
제3항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^b는 수소인 화합물.

청구항 7.
제3항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1은 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로게노를 나타내는 것인 화합물.

청구항 8.
제3항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2는 히드록시, 할로게노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, 시아노, 아미노 또는 R^5X^1-를 나타내는 것인 화합물[여기서, X^1은 제1항에서 정의한 바와 같고, R^5는 하기 20개의 기 중의 하나로부터 선택된다:

1) 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{1-3} 알킬, 또는 히드록시 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-3} 알킬;

2) 2-(3,3-디메틸우레이도)에틸, 3-(3,3-디메틸우레이도)프로필, 2-(3-메틸우레이도)에틸, 3-(3-메틸우레이도)프로필, 2-우레이도에틸, 3-우레이도프로필, 2-(*N,N*-디메틸카르바모일옥시)에틸, 3-(*N,N*-디메틸카르바모일옥시)프로필, 2-(*N*-메틸카르바모일옥시)에틸, 3-(*N*-메틸카르바모일옥시)프로필, 2-(카르바모일옥시)에틸, 3-(카르바모일옥시)프로필 또는 2-(*N*-메틸-*N*-(부톡시카르보닐)아미노)에틸;

3) C_{2-3} 알킬X^3R^{16} [여기서, X^3은 제1항에서 정의한 바와 같고, R^{16}는 C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐 및 테트라히드로피라닐로부터 선택되는 기이며, 이 기는 탄소 원자를 통하여 X^3에 연결되고, C_{1-3} 알킬기는 히드록시, 할로게노 및 C_{1-2} 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있으며, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐 또는 테트라히드로피라닐기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-3} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 하나의 치환기를 보유할 수 있다];

4) C_{2-3} 알킬X^4C_{2-3} 알킬X^5R^{22} (여기서, X^4 및 X^5는 제1항에서 정의한 바와 같고, R^{22}는 수소 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다);

5) R^{28} (여기서, R^{28}은 제1항에서 정의한 바와 같다);

6) C_{1-3} 알킬R^{59} [여기서, R^{59} 는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐, 1,3-디옥솔란-2-일, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디티올란-2-일 및 1,3디티안-2-일로부터 선택되는 기이고, 이 기는 탄소 원자를 통하여 C_{1-3} 알킬에 연결되며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알카노일, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아 미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-3} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다] 또는 C_{2-3} 알킬R^{60} [여기서, R^{60} 은 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 피페리디노로부터 선택되는 기이고, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알카노일, C_{1-2} 알콕시C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬술포닐, C_{1-2} 알킬술포닐C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노C_{1-3} 알콕시 및 -(-O-)$_f$(C_{1-3} 알킬)$_g$ 고리D 기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 피롤리디닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다)로부터 선택되는 1 또는 2의 치환기를 보유할 수 있다];

7) R^{29} (여기서, R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

8) C_{1-4} 알킬R^{29} (여기서, R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

9) 1-R^{29} 부트-2-엔-4-일(여기서, R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

10) 1-R^{29} 부트-2-인-4-일(여기서, R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

11) C_{1-3} 알킬X^6R^{29} (여기서, X^6 및 R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

12) 1-($R^{29}X^7$)부트-2-엔-4-일(여기서, X^7 및 R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

13) 1-($R^{29}X^8$)부트-2-인-4-일(여기서, X^8 및 R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

14) C_{2-3} 알킬X^9C_{1-3} 알킬R^{29} (여기서, X^9 및 R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

15) C_{2-3} 알킬X^9C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

16) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

17) 하나 또는 그 이상의 불소 원자로 또는 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노술포닐, *N*-C_{1-4} 알킬아미노술포닐 및 *N,N*-디(C_{1-4} 알킬)아미노술포닐로부터 선택되는 1 또는 2의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

18) C_{2-3} 알케닐X^9C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

19) C_{2-3} 알키닐X^9C_{1-3} 알킬R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 는 제1항에서 정의한 바와 같다); 및

20) C_{1-3} 알킬R^{54} (C_{1-3} 알킬)$_q$(X^9)$_r$$R^{55}$ (여기서, X^9, q, r, R^{54} 및 R^{55} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

그리고 추가로 여기서 R^5X^1- 중의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 보유할 수 있다].

청구항 9.

제3항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^2 치환기 중의 하나는 R^5X^1-(R^5 및 X^1 은 제1항에서 정의한 바와 같다)이고, 상기 치환기 R^5X^1-은 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 것인 화합물.

청구항 10.

제8항에 있어서, 상기 R^2 치환기 중의 하나는 R^5X^1-(R 5 및 X 1 은 제8항에 정의한 바와 같다)이고, 상기 치환기 R^5X^1-은 상기 퀴놀린 고리의 7-위치에 있는 것인 화합물.

청구항 11.
제9항 또는 제10항에 있어서, 퀴놀린 고리의 6-위치에 있는 상기 R^2 치환기는 수소, 메톡시 또는 시아노인 화합물.

청구항 12.
6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일아미노)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(인돌-5-일옥시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일) 프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(1,2-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(6-플루오로인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(인돌-5-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린, 및

6-시아노-4-(3-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린 에서 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 13.
6-시아노-4-(인돌-5-일아미노) -7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린에서 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 14.
6-시아노-4-(2-메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2-메틸인돌-6-일옥시)-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미노)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시-4-(2-메틸인돌-5-일아미노)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일아미노)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-4-(2,3-디메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린,

6-시아노-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-4-(2-메틸인돌-5-일옥 시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)퀴놀린,

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시)퀴놀린, 및

6-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-7-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)퀴놀린에서 선택되는 화합물 또는 이들의 염.

청구항 15.

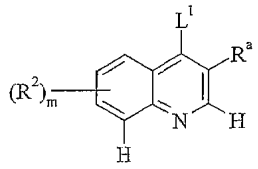
제3항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 염의 형태인 화합물.

청구항 16.

하기를 포함하는 제3항에 기재된 화합물 또는 이의 염의 제조 방법:

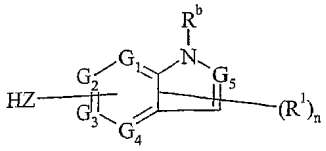
(a) 하기 화학식 III 화합물과 화학식 IV 화합물의 반응:

[화학식 III]



상기 식에서 R^a, R^2 및 m은 제1항에서 정의된 바와 같고 L^1 은 이탈 가능한 잔 기(displaceable moiety)이다;

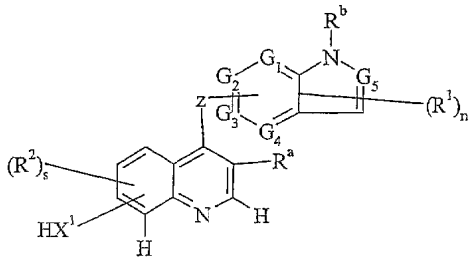
[화학식 IV]



상기 식에서 R^b, R^1, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, Z 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같다;

(b) 하기 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물의 반응에 의한, 하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 이고 R^5 는 제1항에서 정의된 바와 같고 X^1 은 -O-, -S-, -OC(O)- 또는 $-NR^{10}$ -인(여기서, R^{10} 은 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄) 화학식 I의 화합물 또는 그 염의 제조:

[화학식 V]



상기 식에서, R a , R b , Z, G 1 , G 2 , G 3 , G 4 , G 5 , R 1 , R 2 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같으며 X 1 은 이 부분에서 전술한 바와 같으며 s는 0 내지 2의 정수이다;

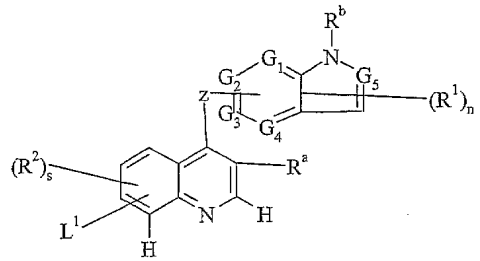
[화학식 VI]

R 5 -L 1

상기 식에서 R 5 는 제1항에서 정의한 바와 같고, L 1 은 전술한 바와 같다;

(c) 하기 화학식 VII의 화합물과 화학식 VIII의 화합물의 반응에 의한, 하나 이상의 R 2 가 R 5 X 1 이고 R 5 는 제1항에서 정의된 바와 같고 X 1 은 -O-, -S-, -OC(O)- 또는 -NR 10 -인(여기서, R 10 은 독립적으로 수소, C 1-3 알킬 또는 C 1-3 알콕시C 2-3 알킬을 나타냄) 화학식 I의 화합물 또는 그 염의 제조:

[화학식 VII]



[화학식 VIII]

R 5 -X 1 -H

상기 식에서 R a , R b , R 1 , R 2 , R 5 , G 1 , G 2 , G 3 , G 4 , G 5 , Z 및 n은 제1항에서 정의 한 바와 같고, L 1 및 s는 전술한 바와 같으며, X 1 은 이 부분에서 전술한 바와 같다;

(d) 하기 화학식 IX의 화합물과 화학식 X의 화합물의 반응에 의한, 하나 이상의 R 2 가 R 5 X 1 이며 X 1 은 제1항에서 정의한 바와 같으며 R 5 는 C 1-5 알킬R 62 인 화학식 I의 화합물 또는 그 염의 제조:

상기에서 R 62 는 하기 9개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) X 10 C 1-3 알킬[여기서, X 10 은 -O-, -S-, -SO 2 -, -NR 63 C(O)- 또는 -NR 64 SO 2 -(여기서, R 63 및 R 64 는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C 1-3 알킬 또는 C 1-3 알콕시C 2-3 알킬임)를 나타낸다];

2) NR 65 R 66 (여기서, R 65 및 R 66 은 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C 1-3 알킬 또는 C 1-3 알콕시C 2-3 알킬임);

3) X 11 C 1-5 알킬X 5 R 22 [여기서, X 11 은 -O-, -S-, -SO 2 -, -NR 67 C(O)-, -NR 68 SO 2 - 또는 -NR 69 -를 나타내며(여기서, R 67 , R 68 , 및 R 69 는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C 1-3 알킬 또는 C 1-3 알콕시C 2-3 알킬임), X 5 및 R 22 는 제1항에서 정의한 바와 같다];

4) R 28 (여기서, R 28 은 제1항에서 정의한 바와 같다);

5) $X^{12}R^{29}$ [여기서, X^{12} 는 -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR^{70}C(O)-$, $-NR^{71}SO_2-$, 또는 $-NR^{72}-$를 나타내며(여기서, R^{70}, R^{71} 및 R^{72} 는 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬임), R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다];

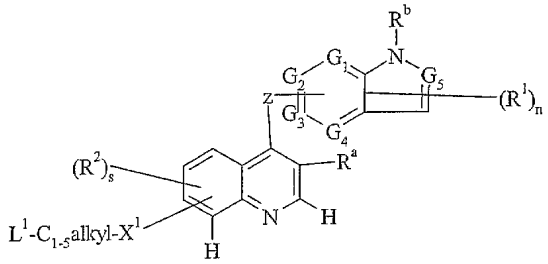
6) $X^{13}C_{1-3}$ 알킬R^{29} (여기서, X^{13} 은 -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR^{73}C(O)-$, $NR^{74}SO_2-$ 또는 $-NR^{75}-$를 나타내며(여기서, R^{73}, R^{74} 및 R^{75} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시C_{2-3} 알킬을 나타냄), R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

7) R^{29} (여기서, R^{29} 는 제1항에서 정의한 바와 같다);

8) $X^{13}C_{1-4}$ 알킬R^{28} (여기서, X^{13} 및 R^{28} 은 제1항에서 정의한 바와 같다); 및

9) $R^{54}(C_{1-4}$ 알킬$)_q(X^9)_rR^{55}$ (여기서, q, r, X^9, R^{54} 및 R^{55} 는 제1항에서 정의한 바와 같다).

[화학식 IX]



상기 식에서 X^1, R^a, R^b, R^1, R^2, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, Z 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같고, L^1 및 s는 전술한 바와 같다;

[화학식 X]

$R^{62}-H$

상기 식에서 R^{62} 는 전술한 바와 같다;

(e) 치환기 $(R^2)_m$ 이 아미노기인 화학식 I 화합물의 알킬화제와의 반응에 의한, 하나 이상의 치환기 $(R^2)_m$ 이 $-NR^{76}R^{77}$ 이며, 이 때 R^{76} 과 R^{77} 중 하나(다른 하나는 수소) 또는 둘 다가 C_{1-3} 알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그 염의 제조;

f) X^1 이 -S- 또는 -SO-(X^1 이 $-SO_2-$일 것이 최종 산물에서 요구될 때)인 상응하는 화합물의 산화에 의한, X^1 이 -SO- 또는 $-SO_2-$인 화학식 I의 화합물 또는 그 염 의 제조;

그리고 화학식 I의 화합물의 염이 필요한 경우, 얻어진 상기 화합물과 원하는 염을 얻기 위한 산 또는 염기의 반응.

청구항 17.

제3항에서 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 18.

제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내기 위한 치료를 요하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 온혈 동물의 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내는 방법.