(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 495/04

(11) 공개번호 특2002-0029419
(43) 공개일자 2002년04월18일

(21) 출원번호 10-2002-7000188
(22) 출원일자 2002년01월07일
번역문 제출일자 2002년01월07일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2000/02566
(86) 국제출원출원일자 2000년07월04일
(87) 국제공개번호 WO 2001/04102
(87) 국제공개일자 2001년01월18일

(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, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
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, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 99401692.1 1999년07월07일 EP(EP)
00401221.7 2000년05월04일 EP(EP)

(71) 출원인 아스트라제네카 유케이 리미티드
다비드 에 질레스
영국 런던 더블유1와이 6엘엔 15 스탠호프 게이트

(72) 발명자 크롤리그라함찰스
영국에스케이104티지체셔맥클레스필드앨더레이파크
맥커레처대른
영국에스케이104티지체셔맥클레스필드앨더레이파크
포이서제프리필립
영국에스케이104티지체셔맥클레스필드앨더레이파크
행느껭로랑프랑스와앙드레
프랑스에프-51689레임세데2비.피.1050지.아이.라폼펠르
플레패트릭
프랑스에프-51689레임세데2브와뜨파스탈1050지.아이.라폼펠르
람베르크리스틴마리-폴
프랑스에프-51689레임세데2브와뜨포스탈1050지.아이.라폼펠르

(74) 대리인 이광현
신정건
구기완

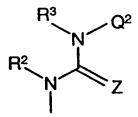
심사청구 : 없음

(54) 퀴나졸린 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제법, 상기 화합물을 함유하는 조성물 및 온혈 동물에 있어 T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약품의 제조에서의 용도를 제공한다.

화학식 I



상기 식 중,

Q^1은 할로게노, 트리플루오로메틸 및 시아노에 의해, 또는 화학식 Q^3-X^1-[여기서, X^1은 직접 결합 및 O를 포함하고, Q^3은 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬임]의 기에 의해 임의로 치환되는 퀴나졸린 고리를 포함하고,

각각의 R^2 및 R^3은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

Z는 O, S 및 NH를 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 자가면역 질환 또는 의학적 증상, 예를 들면 T 세포 매개 질환, 예컨대 이식 거부증 또는 류마티스양 관절염의 치료에 유용한 약리학적 특성을 지닌 특정한 신규 퀴나졸린 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 퀴나졸린 유도체의 제조 방법, 상기 유도체를 함유하는 약학 조성물, 및 예를 들면 T 세포 매개 질환의 억제에 의한 치료 방법에 있어서 상기 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경기술

면역계의 중요한 요건은 " 자기" 항원과 " 비자기" (즉, 외래) 항원 사이를 분별하는 성능이다. 이러한 분별은 면역계가 외래 단백질, 예컨대 병원체의 표면 상에 있는 것들에 대한 반응을 개시(mount)할 수 있게 해주고, 동시에 내인성 단백질에 대한 내성을 유지하므로써 정상 조직에 대한 손상을 예방하는 데 필요하다. 자가면역 질환은 자가-내성이 붕괴되는 경우에 발생하고, 면역계는 조직, 예컨대 류마티스양 관절염의 관절 또는 다발성 경화증의 신경 섬유에 대하여 반응한다. 사람의 면역 반응의 자극은 T 세포에 의한 단백질 항원의 인식에 좌우된다. 그러나, T 세포는 항원 단독에 의해 활성화되고 그 항원 단독에만 반응하는 것이 아니라, 항원이 항원 제공 세포, 예컨대 B 세포, 매크로파아지 또는 수상돌기 세포의 표면 상의 주요 조직부적합성 복합체(MHC: major histocompatibility complex) 분자와 복합체를 이루는 경우에만 작용을 일으킨다. 따라서, T 세포 활성화는 항원 제공 세포 상에 발현된 펩티드/MHC 복합체의 T 세포 수용체 내로의 독킹(docking)이 요구된다. T 세포 반응에 항원 특이성을 제공하는 이러한 상호작용은 T 림프구의 충분한 활성화에 필수적이다. 그러한 독킹에 이어서, 충분한 T 세포 활성화를 유도하는 가장 조기의 시그날 형질도입 현상 중 일부는 p56lck^{lck} 및 ZAP-70을 비롯한 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제(E. 하시 등. J. Biol. Chem., 1989,264, 10836)의 작용을 통해 매개된다. 티로신 키나제 p56lck ^{lck} 는 비수용체 단백질 티로신 키나제들로 구성된 src 군의 림프구 특이적 구성원이다(J.D. 마치 등, Cell, 1985,43, 393). 이 효소는 혈장 막의 내부 표면과 회합되는데, 여기서 상기 효소는 T 세포 수용체 회합된 글리코프로테인 CD4(헬퍼 T 세포 중의)와 CD8(세포독성 세포 또는 킬러 T 세포 중의)에 결합한다(C.E. 루드 등,Proc. Natl. Acad. Sci. USA,1988,85,5190 및 M.A. 캄펠 등,EMBO J,1990,9,2125).

p56lck^{lck} 티로신 키나제는, 예를 들어 사람 주르카트(Jurkat) T 세포주에 있어서 p56lck ^{lck} 발현의 손실이 T 세포 수용체의 자극에 대한 정상 T 세포 반응을 예방하고(D.B. 스트라우스 등,Cell,1992,70,585), p56lck ^{lck} 발현의 결핍이 사람에게 있어서 심각한 면역 결핍을 야기하기 때문에(F.D. 골드맨 등,J. Clin. Invest., 1998,102,421), T 세포 활성화에 필수적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

특정 자가면역 증상 또는 질환, 예컨대 염증성 질환(예를 들면, 류마티스양 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염 및 폐섬유증), 다발성 경화증, 건선, 피부의 과민감성 반응, 아테롬성 동맥경화증, 재발협착증, 알레르기성 천식 및 인슐린-의존성 당뇨병은 부적합한 T 세포 활성화와 관련이 있는 것으로 추정된다(예를 들면, J.H. 한케 등,Inflamm. Res.,1995,44,357). 게다가, 이식된 기관의 급성 거부증도 부적합한 T 세포 활성화의 결과로서 해석될 수 있다. 그러므로, 충분한 T 세포 활성화를 유도하는 초기 시그날 형질도입 단계와 연관되어 있는 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제들 중 하나 이상을 억제시키는 방식에 의해, 예를 들면 p56lck^{lck} 티로신 키나제를 억제시키는 방식에 의해 T 세포 활성화를 조정하는 화합물은 그러한 병리학적 증상에 대한 치료제를 제공할 것으로 예상된다.

본 발명에 개시된 화합물이 단지 단일 생물학적 과정에 미치는 작용에 의한 약리학적 활성을 지닌다라는 점을 의미하지 않는다고 해도, 상기 화합물은 충분한 T 세포 활성화를 유도하는 초기 시그날 형질도입 단계와 연관되어 있는 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제들 중 하나 이상을 억제시키는 방식에 의해, 예를 들면 p56lck^{lck} 티로신 키나제를 억제시키는 방식에 의해 T 세포 활성화를 조정하는 것으로 알려져 있다.

특히, 본 발명의 퀴나졸린 유도체는 이식 외과술 이후의 기관 이식 거부증을 예방 또는 치료하기 위한 면역 조절제 또는 면역 억제제로서 유용할 것으로 기대된다.

이러한 유형의 약물은 이식 거부증 및 자가면역 질환에 대한 치료법을 제공하고, 동시에 통상적으로 사용되는 보다 덜한 선택성의 면역 억제제제와 관련된 독성을 피하게 해준다. 이식 거부증의 예방 또는 치료를 위한 주요 약물로는 효과

적이긴 하지만 상당수의 환자에 있어서 신부전을 초래하는 신장 손상 및 고혈압과 같은 부작용과 연관이 있는 경우가 많은 시클로스포린 A가 있다. 초기에 류마티스양 관절염을 NSAID와 같은 증상 제거제로 처리하는 것이 현재 실시되고 있는 관행이지만, 이것은 질환 진행에 미치는 임의의 유익한 작용을 갖지 못하고, 원하지 않은 부작용과 관련이 있는 경우가 많다. 그러므로, 그런 유해한 부작용이 없는 합리성에 근거한 질환 조절제는 이식 거부증 또는 자가면역 증상, 예컨대 류마티스양 관절염의 예방 또는 치료에 있어서 상당한 이점을 제공한다.

상기 설명한 바와 같이, 본 발명은 특히 본 발명의 퀴나졸린 유도체가 충분한 T 세포 활성화를 유도하는 초기 시그날 형질도입 단계와 관련이 있는 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제 중 하나 이상을 억제시키는 방식에 의해 T 세포 활성화를 조절한다는 발견 사실에 근거한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 다른 비수용체 티로신 키나제에 대한 것 또는 수용체 티로신 키나제(RTK), 예컨대 상피 성장 인자(EGF) RTK에 대한 것보다 특정 비수용체 티로신 키나제, 예컨대 $p56^{lck}$ 티로신 키나제에 대하여 보다 높은 억제 효능을 지닌다. 일반적으로, 본 발명의 퀴나졸린 유도체는 비수용체 티로신 키나제, 예컨대 $p56^{lck}$ 티로신 키나제를 억제시키는 데 충분한 효능을 지니고 있어서, 예를 들면 $p56^{lck}$ 티로신 키나제를 억제시키는 데 충분한 양으로 사용할 수 있고, 동시에 RTK, 예컨대 EGF RTK에 대하여 감소된 효능을 나타내며, 바람직하게는 동시에 유의적인 활성을 전혀 나타내지 않는다. 따라서, 본 발명의 퀴나졸린 유도체는 그러한 비수용체 티로신 키나제의 억제에 민감성이 있는 특정 질환, 예를 들면 자가면역 질환 또는 의학적 증상, 예를 들면 T 세포 매개 질환, 예컨대 이식 거부증 또는 류마티스양 관절염의 임상적 조절에 사용할 수 있다.

문헌[K.H. 깁슨 등,Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,1997,7, 2723-2728]에서는 특정 4-아닐리노퀴나졸린 유도체가 유용한 EGF RTK 억제 특성을 지닌다는 점을 개시하고 있다. 또한, 상기 문헌에서는 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아가 EGF RTK 억제제로서 불활성이다라는 점도 개시하고 있다.

국제 특허 출원 WO 98/50370에서는 특정 5-치환된 퀴나졸린 유도체가 세린/트레오닌 단백질 키나제의 억제제로서 유용할 수 있다는 점을 개시하고 있다. 상기 문헌에는 대부분의 실시예가 4-아미노-5-페녹시퀴나졸린이긴 하지만, 3가지 4-우레이도-5-페녹시퀴나졸린, 즉 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아 및 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아가 개시되어 있다.

문헌[C.I. 홍 등,J. Med. Chem.,1976,19,555-558]에서는 특정 4-아미노피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체가 배양된 L1210 백혈병 세포에 대하여 성장 억제 활성을 지닌다는 점을 개시하고 있다. 개시된 화합물로는 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아를 들 수 있다.

국제 특허 출원 WO 97/03069에서는 특정 퀴놀린 유도체 및 퀴나졸린 유도체가 단백질 티로신 키나제 억제제로서 유용할 수 있다는 점을 개시하고 있다. 개시된 모든 실시예는 4-헤테로아릴아미노퀴나졸린 유도체이고, 이들은 모두 1-헤테로아릴-3-(퀴나졸린-4-일)우레아 유도체가 아니다.

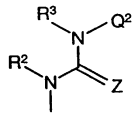
국제 특허 출원 WO 98/43960에서는 특정 3-시아노퀴놀린 유도체가 단백질 티로신 키나제 억제제로서 유용할 수 있다는 점을 개시하고 있다. 개시된 398개의 실시예는 거의 모두가 3-시아노-4-아닐리노퀴놀린 유도체 또는 3-시아노-4-벤질아미노퀴놀린 유도체이다. 상기 문헌에는 임의의 (3-시아노퀴놀린-4-일)우레아 유도체가 전혀 개시되어 있지 않다.

국제 특허 출원 99/09024에서는 특정 1-페닐-3-(퀴놀린-4-일)우레아 유도체가 사람 HFGAN72 수용체, G-단백질 커플링된 신경펩티드 수용체의 길항물질로서 유용할 수 있고, 그러므로 비만 치료에 유효한 용도를 가질 수 있다는 점을 개시하고 있다. 상기 문헌에는 임의의 1-페닐-3-(퀴나졸린-4-일)우레아 화합물 또는 1-페닐-3-(3-시아노퀴놀린-4-일)우레아 화합물이 실시예로서 전혀 개시되어 있지 않다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

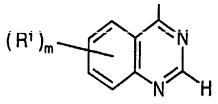
화학식 I



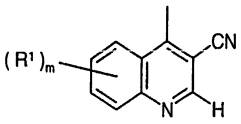
상기 식 중,

Q^1 은 퀴나졸린 유형의 고리, 예컨대 하기 화학식 Ia, Ib, Ic 또는 Id의 기이고,

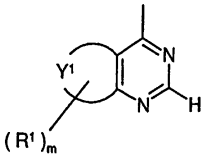
화학식 Ia



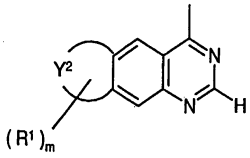
화학식 Ib



화학식 Ic



화학식 Id



여기서,

Y^1 은 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하며, 단 이렇게 형성된 화학식 Ic의 기는 푸린 고리가 아니고,

Y^2 는 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하며,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

각각의 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 이소시아노, 니트로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 포르밀, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 Q^3-X^1-의 기 중에서 선택되고, 여기서 X^1 은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ 및 $N(R^4)C(R^4)_2$ 중에서 선택되며, R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^3 은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)시클로알케닐-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬 중에서 선택되거나, 또는 $(R^1)_m$ 은 (C_1-C_3)알킬렌디옥시이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되고, R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2=CH- 기 또는 HC≡C- 기는 할로게노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 및 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 CH_2= 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 직접 결합이거나, 또는 CO 및 $N(R^6)CO$ 중에서 선택되며, R^6은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^4는 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2기 또는 CH_3기는 1개 이상의 할로게노 치환체 또는 히드록시, 시아노, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^3-Q^5$의 기 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2기 또는 CH_3기 상에 임의로 함유하고, 여기서 X^3은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R^7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ 및 $N(R^7)C(R^7)_2$ 중에서 선택되며, R^7은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^5는 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)시클로알케닐-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및 N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^4-R^8$의 기[여기서, X^4는 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^9) 중에서 선택되고, R^9는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^8은 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알카노일아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시카르보닐아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서, 또는 화학식 $-X^5-Q^6$의 기[여기서, X^5는 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^{10}) 중에서 선택되고, R^{10}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, Q^6은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이고, 임의의 Q^6 기는 할로게노, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 치환체를 임의로 함유함] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 또는 티오옥소 치환체를 임의로 함유하고,

R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^3은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이거나, 또는 R^2와 R^3은 함께 CH_2기, $(CH_2)_2$기 또는 $(CH_2)_3$기를 형성하며,

Z는 O, S, N(C≡N) 또는 N(R^{11})이고, 여기서 R^{11}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

Q^2는 아릴, 아릴-(C_1-C_3)알킬, 아릴-(C_3-C_7)시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_3)알킬 또는 헤테로아릴-(C_3-C_7)시클로알킬이고, 여기서 각각의 아릴기는 페닐 또는 나프틸이며, 각각의 헤테로아릴기는 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 헤테로원자를 임의로 더 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로아릴 고리 또는 9원 또는 10원의 바이시클릭 헤테로아릴 고리이며,

Q^2는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^6-R^{12}$의 기[여기서, X^6은 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^{13}) 중에서 선택되고, R^{13}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^{12}는 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서, 또는 화학식 $-X^7-Q^7$의 기[여기서, X^7은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, N(R^{14}), CO, CH(OR^{14}), CON(R^{14}), N(R^{14})CO, $SO_2N(R^{14})$, N(R^{14})SO_2, $C(R^{14})_2O$, $C(R^{14})_2S$ 및 $C(R^{14})_2N(R^{14})$ 중에서 선택되며, 각각의 R^{14}는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^7은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되거나, 또는 Q^2는 (C_1-C_3)알킬렌디옥시기에 의해 임의로 치환되고,

상기 Q^2 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및 N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 -X^8-R^{15} 의 기[여기서, X^8 은 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^{16}) 중에서 선택되고, R^{16} 은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^{15} 는 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 Q^2 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 또는 티오옥소 치환체를 임의로 함유하고, 단 이들 유도체 중에서 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)

-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아는 제외된다.

본 명세서에서, 일반적인 용어 "알킬"은 직쇄형 알킬기 및 분지쇄형 알킬기를 모두 의미한다. 그러나, "프로필"과 같은 개별 알킬기는 단지 직쇄형 변형의 경우만을 특정한다는 것을 의미하고, "이소프로필"과 같은 개별 분지쇄형 알킬기는 단지 분지쇄형 변형의 경우만을 특정한다는 것을 의미한다. 유사한 규정이 다른 일반적인 용어에도 적용된다.

상기 정의한 화학식 I의 특정 화합물에 있어서는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자에 의한 광학 활성 또는 라세믹 형태가 존재할 수 있는데, 본 발명은 상기 언그반 활성을 지니는 임의의 그러한 광학 활성 또는 라세믹 형태를 상기 정의 속에 포함한다는 점을 이해해야 한다. 광학 활성 형태의 합성은 해당 기술 분야에 잘 알려진 유기 화학의 표준 기법에 의해, 예를 들면 광학 활성 출발물질을 사용하는 합성법에 의해 또는 라세믹 형태의 분리법에 의해 수행할 수 있다. 유사하게, 상기 언급한 활성은 후술하는 표준 실험 기법을 이용하여 평가할 수 있다.

화학식 Ia, Ib, Ic 또는 Id의 각 일부 구조식 내의 2번 위치에 나타낸 수소 원자는 그 위치가 임의의 R^1 기에 의해 치환되지 않은 채로 유지된다는 것을 의미한다는 점을 이해해야 한다.

상기 언급한 일반적인 라디칼에 적당한 부류(values)는 하기 설명된 것들을 포함한다.

아릴인 'Q'기(즉, Q^2 내지 Q^7) 중 어느 하나에 적당하거나 또는 'Q'기 내의 아릴기에 적당한 부류로는, 예를 들면 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐이 있다.

Q^2 내의 (C_3-C_7)시클로알킬기에 적당하거나 또는 (C_3-C_7)시클로알킬인 Q^3 또는 Q^4 에 적당한 부류로는, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 바이시클로[2.2.1]헵틸이 있고, (C_3-C_7)시클로알케닐인 Q^3 또는 Q^4 에 적당한 부류로는, 예를 들면 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시크로헥세닐 또는 시클로헵테닐이 있다.

1개 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 헤테로원자를 임의로 더 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로아릴 고리 또는 9원 또는 10원의 바이시클릭 헤테로아릴 고리인 Q^2에 적당한 부류로는, 예를 들면 피롤릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐 또는 나프티리디닐, 바람직하게는 이소옥사졸릴, 1,2,3-트라아졸릴, 피리딜, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 퀴나졸리닐이 있다.

헤테로아릴인 'Q'기(및 내지 Q^7) 중의 임의의 하나에 적당하거나 또는 'Q'기 내의 헤테로아릴기에 적당한 부류로는, 예를 들면 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 5개 이하의 헤테로원자를 함유하는 방향족 5원 또는 6원의 모노시클릭 고리 또는 9원 또는 10원의 바이시클릭 고리, 예컨대 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살리닐, 신놀릴 또는 나프티리디닐, 바람직하게는 티에닐, 1,2,3-트리아졸릴, 피리딜, 퀴놀릴, 퀴나졸리닐 또는 퀴녹살리닐이 있다.

헤테로시클릴인 'Q'기(및 내지 Q^7) 중의 임의의 하나에 적당하거나 또는 'Q'기 내의 헤테로시클릴기에 적당한 부류로는, 예를 들면 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 5개 이하의 헤테로원자를 함유하는 비방향족의 포화되거나 또는 부분적으로 포화된 3원 내지 10원의 모노시클릭 고리 또는 바이시클릭 고리, 예컨대 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 1,1-디옥소테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐 또는 테트라히드로피리미디닐, 바람직하게는 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 호모피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일, 보다 바람직하게는 피페리딘-4-일이 있다. 1개 또는 2개의 옥소 또는 티오옥소 치환체를 함유하는 그러한 기에 적당한 부류로는, 예를 들면 2-옥소피롤리디닐, 2-티오옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-티오옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-디옥소피페리디닐이 있다.

헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬인 'Q'에 적당한 부류로는, 예를 들면 헤테로아릴메틸, 2-헤테로아릴에틸 및 3-헤테로아릴프로필이 있다. 본 발명은, 예를 들어 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬기를 제외한 아릴-(C_1-C_6)알킬기, (C_3-C_7)시클로알킬-(C_1-C_6)알킬기, (C_3-C_7)시클로알케닐-(C_1-C_6)알킬기 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬기가 존재하는 'Q'기에 상응하는 적당한 부류를 포함한다.

전술한 바와 같이, Y^1이 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하는 경우(단, 이렇게 형성된 화학식 Ic의 기는 푸린 고리가 아님), 고리 Y^1은 적당히 불포화되거나 또는 부분적으로 불포화되는데, 여기서 -CH_2-기는 -CO-기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 고리상 질소 원자는 (C_1-C_6)알킬기를 임의로 함유할 수 있다. 적당한 융합된 Y^1 고리의 디라디칼로는 티엔디일, 푸란디일, 피라졸디일, 옥사졸디일, 이소옥사졸디일, 티아졸디일, 이소티아졸디일, 1,2,3-옥사디아졸디일, 1,2,3-트리아졸디일, 피리딘디일, 피리미딘디일, 피라진디일, 피리다진디일 및 1,3,4-트리아진디일을 들 수 있다. 인접한 피리미딘 고리에 고리 Y^1을 융합시킴으로써 형성된 화학식 Ic의 적당한 바이시클릭 고리의 예로는 푸로피리미디닐, 티에노피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 피롤리노피리미디닐, 옥소피롤리노피리미디닐, 옥사졸로피리미디닐, 옥사졸리노피리미디닐, 옥소옥사졸리노피리미디닐, 이소옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 티아졸리노피리미디닐, 옥사티아졸리노피리미디닐, 이소티아졸로피리미디닐, 옥소이미다졸리노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 피라졸리노피리미디닐, 옥소피라졸리노피리미디닐, 피리도피리미디닐, 피리도피리미디닐 및 프테리디닐을 들 수 있다. 화학식 Ic의 바이시클릭 고리는 푸로[3,2-d]피리미디닐, 푸로[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 피롤로[3,2-d]피리미디닐, 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 옥사졸로[5.4-d]피리미디닐, 옥사졸로[4,5-d]피리미디닐, 티아졸로[5,4-d]피리미디닐, 티아졸로[4,5-d]피리미디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피리도[4,3-d]피리미디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리미도[4,5-d]피리미디닐, 피리미도[5,6-d]피리미디닐 또는 프테리디닐인 것이 바람직하다. 보다 구체적으로, 화학식 Ic의 바이시클릭 고리는 6-옥소피롤리노[2,3-d]피리미딘-4-일, 6-옥소피롤리노[3,2-d]피리미딘-4-일, 2-옥소옥사졸리노[5,4-d]피리미딘-7-일, 2-옥소티아졸리노[5,4-d]피리미딘-7-일, 2-옥소옥사졸리노[4,5-d]피리미딘-4-일, 2-옥소티아졸리노[4,5-d]피리미딘-7-일, 2-옥소이미다졸리노[4,5-d]피리미딘-7-일, 3-옥소피라졸리노[3,4-d]피리미딘-4-일 또는 3-옥소피라졸리노[4,3-d]피리미딘-7-일이다. 화학식 Ic의 보다 바람직한 바이시클릭 고리로는 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티아졸로[5,4-d]피리미디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피리도[4,3-d]피리미디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐 및 프테리디닐, 보다 구체적으로 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-7-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 피리도[4,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,2-d]피리미딘

-4-일 및 프테리딘-4-일을 들 수 있다.

전술한 바와 같이, Y^2가 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하는 경우, Y^2는 적당히 불포화되거나 또는 부분적으로 불포화되는데, 여기서 -CH_2-기는 -CO-기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 고리상 질소 원자는 (C_1-C_6)알킬기를 임의로 함유할 수 있다. 적당한 융합된 Y^2 고리의 디라디칼로는 티엔디일, 푸란디일, 이미다졸디일, 피라졸디일, 옥사졸디일, 이소옥사졸디일, 티아졸디일, 이소티아졸디일, 1,2,3-옥사디아졸디일, 1,2,3-트리아졸디일, 피리딘디일, 피리미딘디일, 피라진디일, 피리다진디일 및 1,3,4-트리아진디일을 들 수 있다. 인접한 퀴나졸린 고리에 고리 Y^2를 융합시킴으로써 형성된 화학식 Id의 적당한 트리시클릭 고리의 예로는 이미다조퀴나졸리닐, 옥사졸로퀴나졸리닐, 티아졸로퀴나졸리닐, [1,2,3]트리아졸로퀴나졸리닐, 피라졸로퀴나졸리닐, 피롤로퀴나졸리닐, 옥소이미다졸리노퀴나졸리닐, 옥소옥사졸리노퀴나졸리닐, 옥소티아졸리노퀴나졸리닐 및 옥소피라졸리노퀴나졸리닐을 들 수 있다. 화학식 Id의 트리시클릭 고리는 3H-이미다조[4,5-g]퀴나졸리닐, 옥사졸로[4,5-g]퀴나졸리닐, 티아졸로[4,5-g]퀴나졸리닐, 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-g]퀴나졸리닐, 1H-피라졸로[3,4-g]퀴나졸리닐, 6H-피롤로[2,3-g]퀴나졸리닐, 2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-g]퀴나졸리닐, 2-옥소-1,2-디히드로옥사졸로[4,5-g]퀴나졸리닐, 2-옥소-1,2-디히드로티아졸로[4,5-g]퀴나졸리닐, 3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸로[3,4-g]퀴나졸리닐, 피리도[2,3-g]퀴나졸리닐, 피리미디노[4,5-g]신놀리닐, 피리미디노[4,5-g]퀴나졸리닐, 피라지노[2,3-g]퀴나졸리닐, 7-옥소-6,7-디히드로피리도[2,3-g]퀴나졸리닐, 피라지노[2,3-g]퀴나졸리닐 및 8-옥소-8,9-디히드로피라지노[2,3-g]퀴나졸리닐인 것이 바람직하다. 보다 구체적으로, 화학식 Id의 트리시클릭 고리는 3H-이미다조[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 옥사졸로[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 티아졸로[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 3H-이미다조[1,2,3]트리아졸로[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 1H-피라졸로[3,4-g]퀴나졸린-8-일, 6H-피롤로[2,3-g]퀴나졸린-4-일, 2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 2-옥소-1,2-디히드로옥사졸로[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 2-옥소-1,2-디히드로티아졸로[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸로[3,4-g]퀴나졸린-8-일, 피리도[2,3-g]퀴나졸린-4-일, 피리미디노[4,5-g]신놀린-9-일, 피리미디노[4,5-g]퀴나졸린-4-일, 피라지노[2,3-g]퀴나졸린-4-일, 7-옥소-6,7-디히드로피리도[2,3-g]퀴나졸린-4-일, 피라지노[2,3-g]퀴나졸린-4-일 또는 8-옥소-8,9-디히드로피라지노[2,3-g]퀴나졸린-4-일이다. 화학식 Id의 보다 바람직한 트리시클릭 고리로는 3-메틸-3H-이미다조[4,5-d]퀴나졸린-8-일, 3-메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-g]퀴나졸린-8-일, 3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-g]퀴나졸린

-8-일, 피라지노[2,3-g]퀴나졸린-4-일 및 9-메틸-8-옥소-8,9-디히드로피라지노

[2,3-g]퀴나졸린-4-일을 들 수 있다.

'R'기(R내지 R^{16}) 중 어느 하나에 적당하거나, 또는 R^1 치환체내 또는 Q^2 상의 치환체내 다양한 기에 적당한 부류로는,

할로게노의 경우, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 들 수 있고,

(C_1-C_6)알킬의 경우, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 t-부틸을 들 수 있으며,

(C_2-C_8)알케닐의 경우, 비닐, 알릴 및 부트-2-에닐을 들 수 있고,

(C_2-C_8)알키닐의 경우, 에티닐, 2-프로피닐 및 부트-2-이닐을 들 수 있으며,

(C_1-C_6)알콕시의 경우, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시를 들 수 있고,

(C_2-C_6)알케닐옥시의 경우, 비닐옥시 및 알릴옥시를 들 수 있으며,

(C_2-C_6)알키닐옥시의 경우, 에티닐옥시 및 2-프로피닐옥시를 들 수 있고,

(C_1-C_6)알킬티오의 경우, 메틸티오, 에틸티오 및 프로필티오를 들 수 있으며,

(C_1-C_6)알킬설피닐의 경우, 메틸설피닐 및 에틸설피닐을 들 수 있고,

(C_1 - C_6)알킬설포닐의 경우, 메틸설포닐 및 에틸설포닐을 들 수 있으며,

(C_1 - C_6)알킬아미노의 경우, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노 및 부틸아미노를 들 수 있고,

디-[(C_1 - C_6)알킬]아미노의 경우, 디메틸아미노, 디에틸아미노,N-에틸-N-메틸아미노 및 디이소프로필아미노를 들 수 있으며,

(C_1 - C_6)알콕시카르보닐의 경우, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로필카르보닐 및 t-부톡시카르보닐을 들 수 있고,

N-(C_1 - C_6)알킬카르바모일의 경우,N-메틸카르바모일,N-에틸카르바모일 및N-프로필카르바모일을 들 수 있으며,

N,N-디-[(C_1 - C_6)알킬]카르바모일의 경우,N,N-디메틸카르바모일,N-에틸-N-메틸카르바모일 및N,N-디에틸카르바모일을 들 수 있고,

(C_2 - C_6)알카노일의 경우, 아세틸 및 프로피오닐을 들 수 있으며,

(C_2 - C_6)알카노일옥시의 경우, 아세톡시 및 프로피로오닐옥시를 들 수 있고,

(C_2 - C_6)알카노일아미노의 경우, 아세트아미도 및 프로피온아미도를 들 수 있고,

N-(C_1 - C_6)알킬-(C_2 - C_6)알카노일아미노의 경우,N-메틸아세트아미도 및N-메틸프로피온아미도를 들 수 있으며,

N-(C_1 - C_6)알킬설파모일의 경우,N-메틸설파모일 및N-에틸설파모일을 들 수 있고,

N,N-디-[(C_1 - C_6)알킬]설파모일의 경우,N,N-디메틸설파모일을 들 수 있으며,

(C_1 - C_6)알칸설포닐아미노의 경우, 메탄설포닐아미노 및 에탄설포닐아미노를 들 수 있고,

N-(C_1 - C_6)알킬-(C_1 - C_6)알칸설포닐아미노의 경우,N-메틸메탄설포닐아미노 및 N-메틸에탄설포닐아미노를 들 수 있으며,

(C_3 - C_6)알케노일아미노의 경우, 아크릴아미도, 메타크릴아미도 및 크로톤아미도를 들 수 있고,

N-(C_1 - C_6)알킬-(C_3 - C_6)알케노일아미노의 경우,N-메틸아크릴아미도 및N-메틸크로톤아미도를 들 수 있으며,

(C_3 - C_6)알키노일아미노의 경우, 프로피올아미도를 들 수 있고,

N-(C_1 - C_6)알킬-(C_3 - C_6)알키노일아미노의 경우, N-메틸프로피올아미도를 들 수 있으며,

아미노-(C_1 - C_6)알킬의 경우, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 1-아미노에틸 및 3-아미노프로필을 들 수 있고,

(C_1 - C_6)알킬아미노-(C_1 - C_6)알킬의 경우, 메틸아미노메틸, 에틸아미노메틸, 1-메틸아미노에틸, 2-메틸아미노에틸, 2-에틸아미노에틸 및 3-메틸아미노프로필을 들 수 있으며,

디-[(C_1 - C_6)알킬]아미노-(C_1 - C_6)알킬의 경우, 디메틸아미노메틸, 디에틸아미노메틸, 1-메틸아미노에틸, 2-디메틸아미노에틸 및 3-디메틸아미노프로필을 들 수 있고,

할로게노-(C_1 - C_6)알킬의 경우, 클로로메틸, 2-클로로에틸, 1-클로로에틸 및 3-클로로프로필을 들 수 있으며,

히드록시-(C_1-C_6)알킬의 경우, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸 및 3-히드록시프로필을 들 수 있고,

(C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬의 경우, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸 및 3-메톡시프로필을 들 수 있으며,

시아노-(C_1-C_6)알킬의 경우, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 1-시아노에틸 및 3-시이노프로필을 들 수 있고,

(C_2-C_6)알카노일아미노-(C_1-C_6)알킬의 경우, 아세토아미도메틸, 프로피온아미도메틸 및 2-아세트아미도에틸을 들 수 있으며,

(C_1-C_6)알콕시카르보닐아미노-(C_1-C_6)알킬의 경우, 메톡시카르보닐아미노메틸, 에톡시카르보닐아미노메틸, t-부톡시카르보닐아미노메틸 및 2-메톡시카르보닐아미노에틸을 들 수 있다.

$(R^1)_m$에 적당하거나 또는 (C_1-C_3)알킬렌디옥시인 Q^2상의 치환체에 적당한 부류로는, 예를 들면 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시가 있으며, 이러한 부류의 산소 원자는 인접한 고리상 위치를 차지한다.

전술한 바와 같이, R^1기가 화학식 Q^3-X^1-의 기를 형성하고, 예를 들어 X^1가 $OC(R^4)_2$연결기인 경우, 화학식 Ia의 고리와 같은 퀴나졸린 유형 고리에 결합되는 것은 $OC(R^4)_2$연결기의 산소 원자가 아닌 탄소 원자이고, 산소 원자는 Q^3기에 결합된다. 유사하게, 예를 들면 R^1치환체 내의 CH_3기가 화학식 -X^3-Q^5의 기를 함유하고, 예를 들어 X^3이 $C(R^7)_2O$ 연결기인 경우, CH_3기에 결합되는 것은 $C(R^7)_2O$ 연결기의 산소 원자가 아닌 탄소 원자이고, 산소 원자는 Q^5기에 연결된다. 유사한 규정이 화학식 Q^4-X^2- 및 화학식 -X^7-Q^7의 기의 결합에도 적용된다.

전술한 바와 같이, R^1치환체 내의 임의의 (C_1-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, $CON(R^5)$ 또는 C≡C와 같은 기를 사슬 내에 삽입시킴으로써 임의로 분리될 수 있다. 예를 들면, 2-모르폴리노에톡시기 내의 에틸렌 시슬 내로 C≡C기를 삽입하는 것은 4-모르폴리노부트-2-이닐옥시기를 생성하고, 예를 들면 3-메톡시프로폭시기 내의 에틸렌기 내로 CONH기를 삽입하는 것은, 예를 들어 2-(2-메톡시아세트아미도)에톡시기를 생성한다.

전술한 바와 같이, R^1치환체 내의 임의의 CH_2=CH-기 또는 HC≡C-기가 화학식 Q^4-X^2-의 기(여기서, X^2는, 예를 들면 NHCO이고, Q^4는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬기임)와 같은 치환체를 말단 CH_2= 또는 HC≡C- 위치에서 임의로 함유하는 경우, 이렇게 형성된 적당한 R^1치환체로는, 예를 들면N-[헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬]카르바모일비닐기, 예컨대N-(2-피롤리딘-1-일에틸)카르바모일비닐 또는N-[헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬]카르바모일에티닐기, 예컨대N-(2-피롤리딘-1-일에틸)카르바모일에티닐을 들 수 있다.

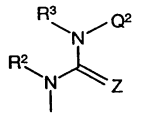
전술한 바와 같이, R^1치환체 내의 임의의 CH_2기 또는 CH_3기가 1개 이상의 할로게노 치환체를 각 상기 CH_2기 또는 CH_3기 상에 임의로 함유하는 경우, 각 상기 CH_2기 상에는 1개 또는 2개의 할로게노 치환체가 존재하는 것이 적당하고, 각 상기 CH_3기 상에는 1개, 2개 또는 3개의 할로게노 치환체가 존재하는 것이 적당하다.

전술한 바와 같이, R^1 치환체 내의 임의의 CH_2 기 또는 CH_3 기가 전술한 바와 같은 치환체를 각 상기 CH_2 기 또는 CH_3 기 상에 임의로 함유하는 경우, 이렇게 형성된 적당한 R^1 치환체로는, 예를 들면 히드록시-치환된 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알콕시기, 예컨대 2-히드록시-3-피페리디노프로폭시 및 2-히드록시-3-모르폴리노프로폭시, 히드록시 치환된 아미노-(C_2-C_6)알콕시기, 예컨대 3-아미노-2-히드록시프로폭시, 히드록시-치환된 (C_1-C_6)알킬아미노-(C_2-C_6)알콕시기, 예컨대 2-히드록시-3-메틸아미노프로폭시, 히드록시-치환된 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_2-C_6)알콕시기, 예컨대 3-디메틸아미노-2-히드록시프로폭시, 히드록시-치환된 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬아미노기, 예컨대 2-히드록시-3-피페리디노프로필아미노 및 2-히드록시-3-모르폴리노프로필아미노, 히드록시-치환된 아미노-(C_2-C_6)알킬아미노기, 예컨대 3-아미노-2-히드록시프로필아미노, 히드록시-치환된 (C_1-C_6)알킬아미노-(C_2-C_6)알킬아미노기, 예컨대 2-히드록시-3-메틸아미노프로필아미노, 히드록시-치환된 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_2-C_6)알킬아미노기, 예컨대 3-디메틸아미노-2-히드록시프로필아미노, 히드록시-치환된 (C_1-C_6)알콕시, 예컨대 2-히드록시에톡시, (C_1-C_6)알콕시-치환된 (C_1-C_6)알콕시기, 예컨대 2-메톡시에톡시 및 3-에톡시프로폭시, (C_1-C_6)알킬설포닐-치환된 (C_1-C_6)알콕시기, 예컨대 2-메틸설포닐에톡시 및 헤테로시클릴-치환된 (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬기, 예컨대 2-모르폴리노에틸아미노메틸, 2-피페라진-1-일에틸아미노메틸 및 3-모르폴리노프로필아미노메틸을 들 수 있다.

화학식 I의 화합물의 적당한 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들면 화학식 I의 화합물의 산-부가염, 예를 들면 무기산 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과의 산-부가염; 또는 예를 들면 충분하게 산성인 화학식 I의 화합물의 염, 예를 들면 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염, 마그네슘염 또는 암모늄염, 또는 유기 염기, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.

본 발명의 추가 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

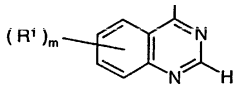
화학식 I



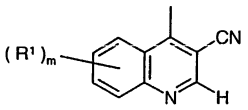
상기 식 중,

Q^1 은 퀴나졸린 유형의 고리, 예컨대 하기 화학식 Ia, Ib, Ic 또는 Id의 기이고,

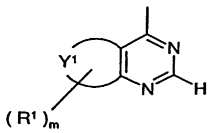
화학식 Ia



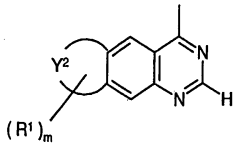
화학식 Ib



화학식 Ic



화학식 Id



여기서,

Y^1은 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하며, 단 이렇게 형성된 화학식 Ic의 기는 푸린 고리가 아니고,

Y^2는 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하며,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

각각의 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 이소시아노, 니트로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 포르밀, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 Q^3-X^1-의 기 중에서 선택되고, 여기서 X^1은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ 및 $N(R^4)C(R^4)_2$ 중에서 선택되며, R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^3은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)시클로알케닐-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬 중에서 선택되거나, 또는 $(R^1)_m$은 (C_1-C_3)알킬렌디옥시이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되고, R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2=CH- 기 또는 HC≡C- 기는 할로게노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 및 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 CH_2= 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 직접 결합이거나, 또는 CO 및 N(R^6)CO 중에서 선택되며, R^6은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^4는 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2기 또는 CH_3기는 1개 이상의 할로게노 치환체 또는 히드록시, 시아노, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^3-Q^5$의 기 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2기 또는 CH_3기 상에 임의로 함유하고, 여기서 X^3은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, N(R^7), CO, CH(OR^7), CON(R^7), N(R^7)CO, $SO_2N(R^7)$, N(R^7)SO_2, C(R^7)$_2$O, C(R^7)$_2$S 및 N(R^7)C(R^7)$_2$ 중에서 선택되며, R^7은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^5는 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)시클로알케닐-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및 N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^4-R^8$의 기[여기서, X^4는 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^9) 중에서 선택되고, R^9는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^8은 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서, 또는 화학식 $-X^5-Q^6$의 기[여기서, X^5는 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^{10}) 중에서 선택되고, R^{10}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, Q^6은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 또는 티오옥소 치환체를 임의로 함유하고,

R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^3은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이거나, 또는 R^2와 R^3은 함께 CH_2기, $(CH_2)_2$기 또는 $(CH_2)_3$기를 형성하며,

Z는 O, S, N(C≡N) 또는 N(R^{11})이고, 여기서 R^{11}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

Q^2는 아릴, 아릴-(C_1-C_3)알킬, 아릴-(C_3-C_7)시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_3)알킬 또는 헤테로아릴-(C_3-C_7)시클로알킬이고, 여기서 각각의 아릴기는 페닐 또는 나프틸이며, 각각의 헤테로아릴기는 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 헤테로원자를 임의로 더 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로아릴 고리 또는 9원 또는 10원의 바이시클릭 헤테로아릴 고리이며,

Q^2는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^6-R^{12}$의 기[여기서, X^6은 직접 결합이거나, 또는 O 및 $N(R^{13})$ 중에서 선택되고, R^{13}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^{12}는 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서, 또는 화학식 $-X^7-Q^7$의 기[여기서, X^7은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R^{14})$, CO, $CH(OR^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$, $SO_2N(R^{14})$, $N(R^{14})SO_2$, $C(R^{14})_2O$, $C(R^{14})_2S$ 및 $C(R^{14})_2N(R^{14})$ 중에서 선택되며, 각각의 R^{14}는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^7은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되거나, 또는 Q^2는 (C_1-C_3)알킬렌디옥시기에 의해 임의로 치환되고,

상기 Q^2상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및 N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^8-R^{15}$의 기[여기서, X^8은 직접 결합이거나, 또는 O 및 $N(R^{16})$ 중에서 선택되고, R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^{15}는 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

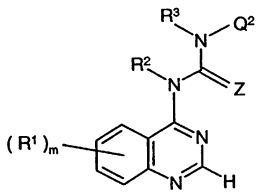
상기 Q^2상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 또는 티오옥소 치환체를 임의로 함유하고, 단 이들 유도체 중에서 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)

-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아는 제외된다.

본 발명의 특정 신규한 화합물은, 예를 들면 하기 (i) 내지 (iv)의 화합물을 포함한다:

(i) 하기 화학식 II의 퀴나졸린 유도체

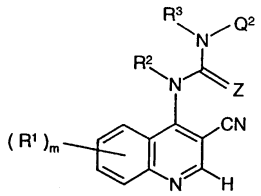
화학식 II



상기 식 중, 각각의 m, R^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다.

(ii) 하기 화학식 III의 퀴놀린 유도체

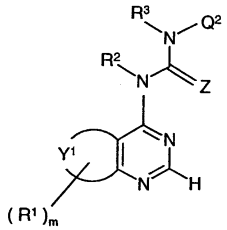
화학식 III



상기 식 중, 각각의 m, R^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다.

(iii) 하기 화학식 IV의 피리미딘 유도체

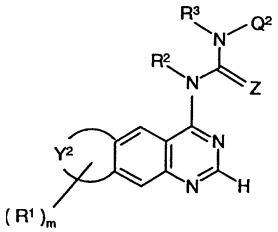
화학식 IV



상기 식 중, 각각의 m, R^1, Y^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다.

(iv) 하기 화학식 V의 퀴나졸린 유도체

화학식 V



상기 식 중, 각각의 m, R^1, Y^2, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다.

앞에서 설명한 조건 하에, 본 발명의 보다 특정한 신규 화합물로는, 예를 들면 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있는데, 상기 식 중 달리 특별한 언급이 없는 한 각각의 m, R^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 앞에서 정의하거나 또는 하기 문단 (a) 내지 (o)에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다:

(a) m은 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^1은 동일하거나 상이할 수 있으며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알카노일아미노 중에서, 또는 화학식 Q^3-X^1-의 기 중에서 선택되고, 여기서 X^1은 직접 결합이거나, 또는 O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ 및 $OC(R^4)_2$중에서 선택되며, R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, Q^3은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 시클로알킬-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되고, R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2=CH-기 또는 HC≡C-기는 카르바모일,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 및 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 CH_2= 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 직접 결합이거나, 또는 CO 또는 $N(R^6)CO$이며, R^6은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^4는 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2기 또는 CH_3기는 히드록시, 아미노, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노 및 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^3-Q^5$의 기 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2기 또는 CH_3기 상에 임의로 함유하고, 여기서 X^3은 직접 결합이거나, 또는 O, $N(R^6)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ 및 $C(R^7)_2O$ 중에서 선택되며, R^7은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^5는 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이고,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알카노일아미노-(C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시카르보닐아미노-(C_1-C_6)알킬 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 치환체를 임의로 함유한다.

(b) m은 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^1은 동일하거나 상이할 수 있으며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알카노일아미노 중에서, 또는 화학식 Q^3-X^1-의 기 중에서 선택되고, 여기서 X^1은 직접 결합이거나, 또는 O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ 및 $OC(R^4)_2$중에서 선택되며, R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, Q^3은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되고, R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2=CH-기 또는 HC≡C-기는 카르바모일,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 및 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 CH_2= 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 직접 결합이거나, 또는 CO 또는 $N(R^6)CO$이며, R^6은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^4는 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2 기 또는 CH_3 기는 히드록시, 아미노, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노 및 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^3-Q^5$의 기 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2 기 또는 CH_3 기 상에 임의로 함유하고, 여기서 X^3은 직접 결합이거나, 또는 O, $N(R^6)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ 및 $C(R^7)_2O$ 중에서 선택되며, R^7은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^5는 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이고,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 치환체를 임의로 함유한다.

(c) m은 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^1은 동일하거나 상이할 수 있으며, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 프로필, 비닐, 에티닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노,N-메틸카르바모일,N,N-디메틸카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, 아크릴아미도 및 프로피올아미도 중에서, 또는 화학식 Q^3-X^1-의 기 중에서 선택되고, 여기서 X^1은 직접 결합이거나, 또는 O, NH, CONH, NHCO 및 OCH_2 중에서 선택되며, Q^3은 페닐, 벤질, 시클로프로필메틸, 티에닐, 1-이미다졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 피리딜, 2-이미다졸-1-일에틸, 3-이미다졸-1-일프로필, 2-(1,2,3-트리아졸릴)에틸, 3-(1,2,3-트리아졸릴)프로필, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 3-피리딜프로필, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 호모피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 호모피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에틸, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-호모피페리딘-1-일에틸, 3-호모피페리딘-1-일프로필, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로필, 2-호모피페라진-1-일에틸 또는 3-호모피페라진-1-일프로필이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, NH, CONH, NHCO, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 $CH_2=CH-$기 또는 $HC\equiv C-$기는 카르바모일,N-메틸카르바모일,N-에틸카르바모일,N-프로필카르바모일,N,N-디메틸카르바모일, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필 또는 4-디메틸아미노부틸 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 $CH_2=$ 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 직접 결합이거나, 또는 CO NHCO 또는 N(Me)CO이며, Q^4는 피리딜, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일메틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 4-피롤리딘-1-일부틸, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 모르폴리노메틸, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 4-모르폴리노부틸, 피페리디노메틸, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 4-피페리디노부틸, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 피페라진-1-일메틸, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로필 또는 4-피페라진-1-일부틸이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2 기 또는 CH_3 기는 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노 및 디메틸아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^3-Q^5$의 기 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2 기 또는 CH_3 기 상에 임의로 함유하고, 여기서 X^3은 직접 결합이거나, 또는 O, NH, CONH, NHCO 및 CH_2O 중에서 선택되며, Q^5는 피리딜, 피리딜메틸, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필이고,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 메톡시, 아미노메틸, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 아세트아미도메틸, 메톡시카르보닐아미노메틸, 에톡시카르보닐아미노메틸 및 t-부톡시카르보닐아미노메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 치환체를 임의로 함유한다.

(d) m은 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^1은 동일하거나 상이할 수 있으며, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 프로필, 비닐, 에티닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노,N-메틸카르바모일,N,N-디메틸카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, 아크릴아미도 및 프로피올아미도 중에서, 또는 화학식 Q^3-X^1-의 기 중에서 선택되고, 여기서 X^1은 직접 결합이거나, 또는 O, NH, CONH, NHCO 및 OCH_2 중에서 선택되며, Q^3은 페닐, 벤질, 티에닐, 1,2,3-트리아졸릴, 피리딜, 2-(1,2,3-트리아졸릴)에틸, 3-(1,2,3-트리아졸릴)프로필, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 3-피리딜프로필, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 호모피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 호모피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에틸, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-호모피페리딘-1-일에틸, 3-호모피페리딘-1-일프로필, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로필, 2-호모피페라진-1-일에틸 또는 3-호모피페라진-1-일프로필이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, NH, CONH, NHCO, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 $CH_2=CH-$기 또는 HC≡C-기는 카르바모일,N-메틸카르바모일,N-에틸카르바모일,N-프로필카르바모일,N,N-디메틸카르바모일, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸 또는 2-디메틸아미노에틸 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 $CH_2=$ 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 직접 결합이거나, 또는 CO NHCO 또는 N(Me)CO이며, Q^4는 피리딜, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2기 또는 CH_3기는 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노 및 디메틸아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^3-Q^5$의 기 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2기 또는 CH_3기 상에 임의로 함유하고, 여기서 X^3은 직접 결합이거나, 또는 O, NH, CONH, NHCO 및 CH_2O 중에서 선택되며, Q^5는 피리딜, 피리딜메틸, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필이고,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 치환체를 임의로 함유한다.

(e) m은 1 또는 2이고, R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 6번 및/또는 7번에 위치하고, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 비닐, 에티닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 아세트아미도, 프로피온아미도, 벤질옥시, 시클로프로필메톡시, 2-이미다졸-1-일에톡시, 3-이미다졸-1-일프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 피리드-2-일메톡시, 피리드-3-일메톡시, 2-피리드-2-일에톡시, 2-피리드-3-일에톡시, 2-피리드-4-일에톡시, 3-피리드-2-일프로폭시, 3-피리드-3-일프로폭시, 3-피리드-4-일프로폭시, 피롤리딘-1-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 2-호모피페라진-1-일에톡시, 3-호모피페라진-1-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에틸아미노, 3-피롤리딘-1-일프로필아미노, 피롤리딘-3-일아미노, 피롤리딘-2-일메틸아미노, 2-피롤리딘-2-일에틸아미노, 3-피롤리딘-2-일프로필아미노, 2-모르폴리노에틸아미노, 3-모르폴리노프로필아미노, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에틸아미노, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로필아미노, 2-피페리디노에틸아미노, 3-피페리디노프로필아미노, 피페리딘-3-일아미노, 피페리딘-4-일아미노, 피페리딘-3-일메틸아미노, 2-피페리딘-3-일에틸아미노, 피페리딘-4-일메틸아미노, 2-피페리딘-4-일에틸아미노, 2-호모피페리딘-1-일에틸아미노, 3-호모피페리딘-1-일프로필아미노, 2-피페라진-1-일에틸아미노, 3-피페라진-1-일프로필아미노, 2-호모피페라진-1-일에틸아미노 또는 3-호모피페라진-1-일프로필아미노 중에서 선택되며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, NH, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되며,

R^1 이 비닐기 또는 에티닐기인 경우, R^1 치환체는N-(2-디메틸아미노에틸)카르바모일,N-(3-디메틸아미노프로필)카르바모일, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필 및 4-디메틸아미노부틸 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2- 의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 CH_2 = 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2 는 직접 결합이거나, 또는 CO NHCO 또는 N(Me)CO이며, Q^4 는 이미다졸릴메틸, 2-이미다졸릴에틸, 3-이미다졸릴프로필, 피리딜메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜프로필, 피롤리딘-1-일메틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 4-피롤리딘-1-일부틸, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 모르폴리노메틸, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 4-모르폴리노부틸, 피페리디노메틸, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 4-피페리디노부틸, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 피페라진-1-일메틸, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로필 또는 4-피페라진-1-일부틸이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2 기 또는 CH_3 기는 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노 및 디메틸아미노 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2 기 또는 CH_3 기 상에 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 페닐기, 피리딜기 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 메톡시, 아미노메틸, 아세트아미도메틸 및 t-부톡시카르보닐아미노메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 치환체를 임의로 함유한다.

(f) m은 1 또는 2이고, R^1기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 6번 및/또는 7번에 위치하고, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 비닐, 에티닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 아세트아미도, 프로피온아미도, 벤질옥시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 피리드-2-일메톡시, 피리드-3-일메톡시, 2-피리드-2-일에톡시, 2-피리드-3-일에톡시, 2-피리드-4-일에톡시, 3-피리드-2-일프로폭시, 3-피리드-3-일프로폭시, 3-피리드-4-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로폭시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 또는 3-호모피페라진-1-일프로폭시 중에서 선택되며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, NH, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되며,

R^1이 비닐기 또는 에티닐기인 경우, R^1 치환체는 N-(2-디메틸아미노에틸)카르바모일 또는 N-(3-디메틸아미노프로필)카르바모일 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 $CH_2=$ 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 NHCO 또는 N(Me)CO이며, Q^4는 이미다졸릴메틸, 2-이미다졸릴에틸, 3-이미다졸릴프로필, 피리딜메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜프로필, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필이고,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2기 또는 CH_3기는 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노 및 디메틸아미노 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2기 또는 CH_3기 상에 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸 및 메톡시, 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 치환체를 임의로 함유한다.

(g) 각각의 R^2 및 R^3은 수소 또는 메틸이다.

(h) 각각의 R^2 및 R^3은 수소이다.

(i) Z는 O, S 또는 $N(R^{11})$이고, 여기서 R^{11}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

(j) Z는 O, S 또는 $N(R^{11})$이고, 여기서 R^{11}은 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

(k) Z는 O이다.

(l) Q^2는 페닐, 벤질, α-메틸벤질, 펜에틸, 나프틸, 1-(1-나프틸)에틸 또는 2-페닐시크롤프로필이고, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, N-(C_1-C_6)알킬카르바모일, N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일아미노 중에서, 또는 하기 화학식 $-X^6-R^{12}$의 기[여기서, X^6은 직접 결합이거나, 또는 O 및 $N(R^{13})$ 중에서 선택되고, R^{12}는 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서, 또는 화학식 $-X^7-Q^7$의 기[여기서, X^7은 직접 결합이거나, 또는 O, $N(R^{14})$, CO, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$ 및 $C(R^{14})_2O$ 중에서 선택되고, 각각의 R^{14}는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, Q^7은 페닐, 벤질, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되고,

상기 Q^2 상의 치환체 내의 임의의 페닐기 또는 헤테로아릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유한다.

(m) Q^2 는 페닐, 벤질, α-메틸벤질 또는 펜에틸이고, 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸, 비닐, 에티닐 및 메톡시 중에서, 또는 화학식 $-X^7-Q^7$ 의 기 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되며, 여기서 X^7 은 직접 결합이거나, 또는 O 및 CO 중에서 선택되고, Q^7 은 페닐, 벤질, 피리딜 또는 피리딜메틸이며, 상기 Q^2 상의 치환체 내의 임의의 페닐기 또는 피리딜기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 치환체를 임의로 함유한다.

(n) Q^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸, 비닐, 에티닐 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 벤질, α-메틸벤질 또는 펜에틸이고, 단 적어도 1개의 치환체는 오르토 위치(예를 들면, 페닐기 상의 2번 위치)에 위치한다.

(o) Q^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸, 비닐, 에티닐 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸이고, 단 2개의 치환체는 오르토 위치(예를 들면, 페닐기 상의 2번 위치 및 6번 위치)에 위치한다.

본 발명의 보다 특정한 신규 화합물로는, 예를 들면 화학식 III의 퀴놀린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있는데, 상기 식 중 달리 특별한 언급이 없는 한 각각의 m, R^1, R^2, R^3, Z 및 Q는 앞에서 정의하거나 또는 바로 상기 문단 (a) 내지 (o) 중 어느 하나에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖고, Y^1 은 앞에서 정의하거나 또는 하기 문단 (a) 내지 (c)에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다:

(a) 인접한 피리미딘 고리에 고리 Y^1 을 융합시킴으로써 형성된 바이시클릭 고리로는 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-7-일, 피리도[2,3-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 피리도[4,3-d]피리미딘-4-일 및 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일을 들 수 있고,

(b) 인접한 피리미딘 고리에 고리 Y^1 을 융합시킴으로써 형성된 바이시클릭 고리로는 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일, 피리도[3,4-d]피리미딘-4-일, 피리도[4,3-d]피리미딘-4-일 및 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일을 들 수 있으며,

(c) 인접한 피리미딘 고리에 고리 Y^1 을 융합시킴으로써 형성된 바이시클릭 고리는 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일이다.

본 발명의 보다 특정한 신규 화합물로는, 예를 들면 화학식 V의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 야학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있는데, 상기 식 중 달리 특별한 언급이 없는 한 각각의 m, R^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2 는 앞에서 정의하거나 또는 바로 상기 문단 (a) 내지 (o) 중의 어느 하나에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖고, Y^2 는 앞에서 정의하거나 또는 하기 문단 (a) 및 (b)에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다:

(a) 인접한 퀴나졸린 고리에 고리 Y^2 를 융합시킴으로써 형성된 트리시클릭 고리로는 3H-이미다조[4,5-g]퀴나졸린-8-일 및 2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조

[4,5-퀴나졸린-8-일을 들 수 있고,

(b) 인접한 퀴나졸린 고리에 고리 Y^2 를 융합시킴으로써 형성된 트리시클릭 고리로는 3-메틸-3H-이미다조[4,5-g]퀴나졸린-8-일 및 3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로

-3H-이미다조[4,5-퀴나졸린-8-일을 들 수 있다.

본 발명의 바람직한 화합물은

m은 1이고, R^1 기는 6번 위치 또는 7번 위치에 위치하며, 메톡시, 벤질옥시, 시클로프로필메톡시, 2-디메틸아미노에톡시, 2-디에틸아미노에톡시, 3-디메틸아미노프로폭시, 3-디에틸아미노프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 피리드-2-일메톡시, 피리드-3-일메톡시, 2-피리드-2-일에톡시, 2-피리드-3-일에톡시, 2-피리드-4-일에톡시, 3-피리드-2-일프로폭시, 3-피리드-3-일프로폭시, 3-피리드-4-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 피롤리딘-3-일옥시,N-메틸피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시,N-메틸피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 2-(N-메틸피롤리딘-2-일)에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 3-(N-메틸피롤리딘-2-일)프로폭시, 2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진

-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시,N-메틸피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시,N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 피페리딘-4-일메톡시,N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시, 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노피페리딘-1-일)프로폭시, 3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시, 2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시, 2-메틸설포닐에톡시, 3-메틸설포닐프로폭시, 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시, 3-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]프로폭시, 2-(2-메톡시에톡시)에톡시, 3-메틸아미노-1-프로피닐, 3-디메틸아미노-1-프로피닐, 3-디에틸아미노-1-프로피닐, 6-메틸아미노-1-헥시닐, 6-디메틸아미노-1-헥시닐, 3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐, 3-(피페리디노)-1-프로피닐, 3-(모르폴리노)-1-프로피닐, 3-(4-메틸피페라진-1-일)-1-프로피닐, 6-(피롤리딘-1-일)-1-헥시닐, 6-(피페리디노)-1-헥시닐, 6-(모르폴리노)-1-헥시닐, 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-헥시닐, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 3-이미다졸-1-일프로필아미노, 3-피롤리딘-1-일프로필아미노, 3-모르폴리노프로필아미노, 3-피페리디노프로필아미노 및 3-피페라진-1-일프로필아미노 중에서 선택되거나, 또는

m은 2이고, R^1 기는 6번 위치 및 7번 위치에 위치하며, 하나의 R^1 기는 6번 위치 또는 7번 위치에 위치하고, 바로 상기 정의한 기 중에서 선택되며, 나머지 다른 하나의 R^1 기는 메톡시기이고,

R^2 는 수소 또는 메틸이며,

R^3 은 수소이고,

Z는 O, S, NH 또는 N(Et)이며,

Q^2 는 페닐, 벤질 또는 펜에틸이고, 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 니트로, 메틸, 에틸 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며, 단 적어도 1개의 치환체는 오르토 위치에 위치하는 것인 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이고, 단 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아는 제외된다.

본 발명의 보다 바람직한 화합물은

m은 1 또는 2이고, R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 6번 위치 및 7번 위치에 위치하고, 메톡시, 벤질옥시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 피리드-2-일메톡시, 피리드-3-일메톡시, 2-피리드-2-일에톡시, 2-피리드-3-일에톡시, 2-피리드-4-일에톡시, 3-피리드-2-일프로폭시, 3-피리드-3-일프로폭시, 3-피리드-4-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 피롤리딘-3-일옥시, 1-메틸피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 1-메틸피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 1-메틸피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 1-메틸피페리딘-3-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(1-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 피페리딘-4-일에톡시,N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시, 2-메틸설포닐에톡시, 3-메틸설포닐프로폭시, 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시 및 3-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]프로폭시 중에서 선택되고,

R^2 는 수소 또는 메틸이며,

R^3 은 수소이고,

Z는 O이며,

Q^2 는 페닐, 벤질 또는 펜에틸이고, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸 및 메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하는 것인 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이고, 단 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아는 제외된다.

본 발명의 보다 바람직한 화합물은

m은 1이고, R^1 기는 7번 위치에 위치하며, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-피리드-4-일에톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일메톡시,N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시, 3-메틸설포닐프로폭시 및 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시 중에서 선택되거나, 또는

m은 2이고, 하나의 R^1 기는 7번 위치에 위치하며, 바로 상기 정의한 기 중에서 선택되고, 나머지 다른 하나의 R^1 기는 6-메톡시기이며,

R^2 는 수소 또는 메틸이고,

R^3 은 수소이며,

Z는 O, S, NH 또는 N(Et)이고,

Q^2 는 페닐이며, 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 니트로, 메틸, 에틸 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 함유하고, 단 적어도 하나의 치환체는 오르토 위치에 위치하는 것인 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

본 발명의 보다 바람직한 화합물은

m은 1이고, R^1 기는 7번 위치에 위치하며, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-피리드-4-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 3-모르폴리노프로폭시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시,N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시, 3-메틸설포닐프로폭시 및 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시 중에서 선택되거나, 또는

m은 2이고, 하나의 R^1 기는 7번 위치에 위치하며, 바로 상기 정의한 기 중에서 선택되고, 나머지 다른 하나의 R^1 기는 6-메톡시기이며,

R^2 는 수소 또는 메틸이고,

R^3 은 수소이며,

Z는 O이고,

Q^2 는 페닐이며, 플루오로, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 함유하고, 단 적어도 하나의 치환체는 오르토 위치에 위치하는 것인 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은, 예를 들면 1-(2,6-디클로로페닐)-3-[7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-일]우레아 및 1-(2,6-디클로로페닐)-3-{7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시]퀴나졸린--4-일}우레아 중에서 선택되는 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

본 발명의 보다 특히 바람직한 화합물은, 예를 들면 1-벤질-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아 및 1-펜에틸-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우래아 중에서 선택되는 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

본 발명의 보다 특히 바람직한 화합물은, 예를 들면 1-(2,6-디클로로페닐)-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아 및 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아 중에서 선택되는 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

본 발명의 보다 특히 바람직한 화합물은, 예를 들면 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2-클로로-6-메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-[6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-[6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아 및 1-(2-클로로-6-메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린-4-일]구아니딘 중에서 선택되는 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 신-부가염이다.

본 발명의 보다 바람직한 화합물은

인접한 피리미딘 고리에 대한 고리 Y^1 의 융합이 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일기를 형성하고,

m은 0이거나, 또는 m은 1이고, R^1 기는 메틸기, 에틸기, 비닐기 또는 에티닐기이며, 6번 위치에 위치하고, 카르복시, 카르바모일,N-(2-메틸아미노에틸)카르바모일,N-(2-디메틸아미노에틸)카르바모일,N-(3-메틸아미노프로필)카르바모일 또는N-(3-디메틸아미노프로필)카르바모일 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 함유하며, 여기서 X^2는 NHCO 또는 N(Me)CO이고, Q^4는 2-이미다졸-1-일에틸, 3-이미다졸-1-일프로필, 2-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-피리드-2-일에틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 1-메틸피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 1-메틸피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸, 피페리딘-4-일메틸, 1-메틸피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-피페라진-1-일에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-피페라진-1-일프로필 또는 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필이며,

R^2는 수소 또는 메틸이고,

R^3은 수소이며,

Z는 O이고,

Q^2는 페닐, 벤질 또는 펜에틸이며, 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸 및 메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하는 것인 화학식 IV의 피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

본 발명의 보다 바람직한 화합물은

인접한 피리미딘 고리에 대한 고리 Y^1의 융합이 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일기를 형성하고,

m은 0이거나, 또는 m은 1이고, R^1 기는 비닐기이며, 6번 위치에 위치하고,N-(2-디메틸아미노에틸)카르바모일 또는 N-(3-디메틸아미노프로필)카르바모일 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 $CH_2=$ 위치에 함유하고, 여기서 X^2는 NHCO 또는 N(Me)CO이며, Q^4는 2-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-피리드-2-일에틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸 또는 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필이고,

R^2는 수소 또는 메틸이며,

R^3은 수소이고,

Z는 O이며,

Q^2는 페닐이고, 플루오로, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 함유하며, 단 적어도 1개의 치환체는 오르토 위치에 위치하는 것인 화학식 IV의 피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

본 발명의 이러한 양태의 특히 바람직한 화합물은, 예를 들면 1-(2,6-디클로로페닐-3-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)우레아 및 (E)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일}-N-(3-디메틸아미노프로필)아크릴아미드 중에서 선택되는 화학식 IV의 피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이다.

화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염은 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용할 수 있는 것으로 알려진 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 그러한 방법은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체를 제조하는 데 이용되는 경우, 본 발명의 추가 특성으로서 제공되고, 다음과 같은 대표적인 방법 변형예에 의해 예시되는데, 여기서 달리 특별한 언급이 없는 한 Q^1, R^2, Z, R^3 및 Q^2는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다. 필수 출발물질은 유기 화학의 표준 절차에 의해 얻을 수 있다. 그러한 출발물질의 제조는 하기 대표적인 방법 변형예와 함께 후술하는 실시예 내에서 설명한다. 대안으로, 필수 출발물질은 유기 화학자의 일반적인 기술 내에 속한 것으로 예시되는 것들과 유사한 절차에 의해 얻을 수 있다.

(a) R^3이 수소이고 Z가 산소인 화학식 I의 화합물의 경우, 용이하게는 적당한 염기의 존재 하에 화학식 VI Q^1-NHR^2 [여기서, Q^1 및 R^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 VII O=C=N-Q^2 [여기서, Q^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소시아네이트, 또는 이것의 통상의 화학적 등가물 또는 이것의 통상의 화학적 전구물질과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거한다.

적당한 염기로는, 예를 들면 유기 아민 염기, 예컨대 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린,N-메틸모르폴린 또는 디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔이거나, 또는 예를 들면 알칼리 금속 또는 알킬리 토금속의 카르보네이트, 알콕사이드 또는 히드록사이드, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이거나, 또는 예를 들면 알칼리 금속 수소화물, 예컨대 수소화나트륨 또는 수소화칼륨이거나, 또는 예를 들면 유기금속 염기, 예컨대 알킬-리튬(예, n-부틸-리튬) 또는 디알킬암모니아-리튬(예, 리튬 디-이소프로필아미드)가 있다.

상기 반응은 적당한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들면 할로겐화된 용매, 예컨대 염화메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산, 또는 이중극자성의 바양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드,N,N-디메틸아세트아미드,N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸설폭사이드의 존재 하에 수행하는 것이 용이하다. 반응은, 예를 들면 10℃ 내지 150℃ 범위, 바람직하게는 20℃ 내지 75℃ 범위의 온도에서 수행하는 것이 용이하다.

화학식 VII의 이소시아네이트의 적당한 통상의 화학적 등가물은, 예를 들면 화학식 VIII L-CO-NH-Q^2의 화합물이고, 여기서 Q^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가지며, L은 적당한 치환 가능한 기 또는 이탈기이다. 전술한 바와 같이, 적당한 염기로 처리하는 경우, 화학식 VIII의 화합물은 반응하여 원하는 화학식 VII의 이소시아네이트를 형성한다.

적당한 치환 가능한 기 또는 이탈기(L)로는, 예를 들면 할로게노, 알콕시, 아릴옥시 또는 설포닐옥시 기, 구체적으로 예를 들면 클로로, 브로모, 메톡시, 페녹시, 메탄설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기가 있다.

화학식 II의 이소시아네이트의 적당한 통상의 화학적 전구물질은, 예를 들면 화학식 IX N_3-CO-Q^2의 아실 아지드이고, 여기서 Q^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다. 열 처리 또는 광분해 처리시, 화학식 IX의 아실 아지드는 분해되고 재배열되어 화학식 VII의 원하는 이소시아네이트를 형성한다.

보호기는 문제가 된 기를 보호하기에 적당한 것으로 문헌 상에 기재되어 있거나 또는 당업자인 화학자에 공지되어 있는 기들 중 어느 하나를 일반적으로 선택할 수 있고, 통상의 방법에 의해 도입할 수 있다. 보호기는 문제가 된 보호기를 제거하기에 적당한 것으로 문헌 상에 기재되어 있거나 또는 당업자인 화학자에게 공지되어 있는 임의의 통상의 방법, 예컨대 분자내 다른 곳의 기들을 최소한으로 방해하면서 보호기의 제거를 수행하도록 선택된 그러한 방법에 의해 제거할 수 있다.

보호기의 특정 예들은 편리를 도모하기 위해 하기 제시되어 있는데, 여기서 예를 들면 저급 알킬에서와 같이 " 저급" 이라는 용어는 결합되는 보호기가 바람직하게는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 의미한다. 이들 예는 국한된 것이 아님을 이해해야 한다. 보호기의 제거를 위한 특정 방법들은 하기 제시되어 있는데, 이들 예도 마찬가지로 국한된 것이 아니다. 물론, 구체적으로 언급되지 않은 보호기의 용도 및 탈보호의 방법은 본 발명의 영역 내에 속한다.

카르복시 보호기는 에스테르 형성 지방족 또는 아릴 지방족 알콜의 잔기 또는 에스테르 형성 실란올의 잔기일 수 있다 (상기 알콜 또는 실란올은 1개 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 것이 바람직하다). 카르복시 보호기의 예로는 직쇄형 또는 분지쇄형 (C_1 - C_{20})알킬기(예, 이소프로필 및 t-부틸); 저급 알콕시-저급 알킬기(예, 메톡시메틸, 에톡시메틸 및 이소부톡시메틸); 저급 아실옥시-저급 알킬기(예, 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부티릴옥시메틸 및 피발로일옥시메틸); 저급 알콕시카르보닐옥시-저급 알킬기(예, 1-메톡시카르보닐옥시에틸 및 1-에톡시카르보닐옥시에틸); 아릴-저급 알킬기(예, 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 벤즈히드릴 및 프탈리딜); 트리(저급 알킬)실릴기(예, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 트리(저급 알킬)실릴-저급 알킬기(예, 트리메틸실릴에틸); 및 (C-C)알케닐기(예, 알릴)를 들 수 있다. 카르복실 보호기의 제거에 특히 적당한 방법으로는, 예를 들면 산 촉매 분해, 염기 촉매 분해, 금속 촉매 분해 또는 효소 촉매 분해를 들 수 있다.

히드록시 보호기의 예로는 저급 알킬기(예, t-부틸), 저급 알케닐기(예, 알릴); 저급 알카노일기(예, 아세틸); 저급 알콕시카르보닐기(예, t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐기(예, 알릴옥시카르보닐); 아릴-저급 알콕시카르보닐기(예, 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐 및 4-니트로벤질옥시카르보닐); 트리(저급 알킬)실릴기(예, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴) 및 아릴-저급 알킬기(예, 벤질)를 들 수 있다.

아미노 보호기의 예로는 포르밀기와 아릴-저급 알킬기(예, 벤질과 치환된 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질과 2,4-디메톡시벤질, 및 트리페닐메틸); 디-4-아니실메틸기과 푸릴메틸기; 저급 알콕시카르보닐기(예, t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐기(예, 알릴옥시카르보닐); 아릴-저급 알콕시카르보닐기(예, 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐 및 4-니트로벤질옥시카르보닐); 트리알킬실릴기(에, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 알킬리덴기(예, 메틸리덴) 및 벤질리덴기와 치환된 벤질리덴기를 들 수 있다.

히드록시기 및 아미노기의 제거에 적당한 방법으로는, 예를 들면 2-니트로벤질옥시카르보닐과 같은 기의 경우 산-촉매 가수분해, 염기-촉매 가수분해, 금속-촉매 가수분해 또는 효소-촉매 가수분해, 벤질과 같은 기의 경우 수소화 및 2-니트로벤질옥시카르보닐의 경우 광분해를 들 수 있다.

독자라면 반응 조건 및 시약에 대한 일반적인 참고 내용은 문헌[Advanced Organic Chemistry, 제4판, J. 마치 저, John Wiley & Sons 1992 출판]을 참조하고, 보호기에 대한 일반적인 참고 내용은 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, 제2판, T. 그린 등 공저, John Wiley & Sons 출판]을 참조할 할 수 있다.

L이, 예를 들면 클로로기인 경우, 화학식 VIII의 화합물은, 예를 들면 용이하게는 전술한 바와 같은 적당한 염기의 존재하에 포스겐을 화학식 X H_2N-Q^2 의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 IX의 화합물은, 예를 들면 나트륨 아지드와 같은 금속 아지드를 화학식 XI L-CO-Q^2 의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

(b) R^3 이 수소이고 Z가 황인 화학식 I의 화합물의 경우, 용이하게는 전술한 바와 같은 적당한 염기의 존재 하에 화학식 VI Q^1 -NHR^2 [여기서, Q^1 및 R^2 는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 XII S=C=N-Q^2 [여기서, Q^2 는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소티오시아네이트, 또는 이것의 통상의 화학적 등가물 또는 이것의 통상의 화학적 전구물질과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거한다.

화학식 XII의 이소티오시아네이트의 적당한 통상의 화학적 등가물은, 예를 들면 화학식 VIII L-CS-NH-Q^2의 화합물이고, 여기서 Q^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가지며, L은 전술한 바와 같은 적당한 치환 가능한 기이다. 전술한 바와 같은 적당한 염기로 처리하는 경우, 화학식 XIII의 화합물은 반응하여 화학식 XII의 원하는 이소티오시아네이트를 형성한다.

화학식 XII의 이소티오시아네이트의 적당한 통상의 화학적 전구물질은, 예를 들면 화학식 XIV N_3-CS-Q^2의 아실 아지드이고, 여기서 Q^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다. 열 처리 또는 광분해 처리시, 화학식 XIV의 티오아실 아지드는 분해되고 재배열되어 화학식 XII의 원하는 이소티오시아네이트를 형성한다.

L이, 예를 들면 클로로기인 경우, 화학식 XIII의 화합물은, 예를 들면 용이하게는 전술한 바와 같은 적당한 염기의 존재하에 티오포스겐을 화학식 X H_2N-Q^2의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XIV의 화합물은, 예를 들면 나트륨 아지드와 같은 금속 아지드를 화학식 XV L-CS-Q^2의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

(c) R^2가 수소이고 Z가 산소인 화학식 I의 화합물의 경우, 용이하게는 적당한 염기의 존재 하에 화학식 XVI R^3NH-Q^2[여기서, Q^2 및 R^3은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 XVII Q^1-N=C=O[여기서, Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소시아네이트, 또는 이것의 통상의 화학적 등가물 또는 이것의 통상의 화학적 전구물질과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거한다.

화학식 XVII의 이소시아네이트의 적당한 통상의 화학적 등가물은, 예를 들면 화학식 XVIII Q^1-NH-CO-L의 화합물이고, 여기서 Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가지며, L은 전술한 바와 같은 적당한 치환 가능한 기이다. 전술한 바와 같은 적당한 염기로 처리하는 경우, 화학식 XVIII의 화합물은 화학식 XVII의 원하는 이소시아네이트를 형성한다.

화학식 XVII의 이소시아네이트의 적당한 통상의 화학적 전구물질은, 예를 들면 화학식 XIX Q^1-CO-N_3의 아실 아지드이고, 여기서 Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다. 열 처리 및 광분해 처리시, 화학식 XIX의 티오아실 아지드는 분해되고 재배열되어 화학식 XVII의 원하는 이소시아네이트를 형성한다.

L이, 예를 들면 클로로기인 경우, 화학식 XVIII의 화합물은, 예를 들면 용이하게는 전술한 바와 같은 적당한 염기의 존재 하에 포스겐을 화학식 XX Q^1-NH_2의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XIX의 화합물은, 예를 들면 금속 아지드와 같은 금속 아지드를 화학식 XXI Q^2-CO-L의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

(d) R^2가 수소이고 Z가 황인 화학식 I의 화합물의 경우, 용이하게는 적당한 염기의 존재 하에 화학식 XVI R^3NH-Q^2[여기서, Q^2 및 R^3은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 XXII Q^1-N=C=S[여기서, Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소티오시아네이트와 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거한다.

화학식 XXII의 이소티오시아네이트의 적당한 통상의 화학적 등가물은, 예를 들면 화학식 XXIII Q^1-NH-CS-L의 화합물이고, 여기서 Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가지며, L은 전술한 바와 같은 적당한 치환 가능한 기이다. 전술한 바와 같은 적당한 염기로 처리하는 경우, 화학식 XXIII의 화합물은 반응하여 화학식 XXII의 원하는 이소티오시아네이트를 형성한다.

화학식 XXII의 이소티오시아네이트의 적당한 통상의 화학적 전구물질은, 예를 들면 화학식 XXIV Q^1-CS-N_3의 아실 아지드이고, 여기서 Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다. 열 처리 또는 광분해 처리시, 화학식 XXIV의 티오아실 아지드는 분해되고 재배열되어 화학식 XXII의 원하는 이소티오시아네이트를 형성한다.

L이, 예를 들면 클로로기인 경우, 화학식 XXIII의 화합물은, 예를 들면 용이하게는 전술한 바와 같은 적당한 염기의 존재 하에 티오포스겐을 화학식 XX Q^1-NH_2의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XXIV의 화합물은, 예를 들면 나트륨 아지드와 같은 금속 아지드를 화학식 XXV Q^1-CS-L의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

(e) Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 알킬카르바모일기 또는 치환된 알킬카르바모일기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 카르복시기인 상응하는 화학식 I의 화합물 또는 이것의 반응성 유도체를 아민 또는 치환된 아민과 적당히 반응시킨다.

Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 카르복시기인 화학식 I의 화합물의 적당한 반응성 유도체는, 예를 들면 아실 할라이드, 예컨대 산과 무기산 클로라이드(예, 염화티오닐)와의 반응에 의해 형성된 아실 클로라이드; 혼합된 무수물, 예컨대 산과 클로로포르메이트(예, 이소부틸 클로로메이트)와의 반응에 의해 형성된 무수물; 활성 에스테르, 예컨대 산과 페놀(예, 펜타플루오로페놀)과의 반응에 의해 형성된 에스테르, 산과 에스테르(예, 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트)와의 반응에 의해 형성된 에스테르 또는 산과 알콜(예,N-히드록시벤조트리아졸)과의 반응에 의해 형성된 에스테르; 아실 아지드, 예컨대 산과 아지드(예, 디페닐포스포릴 아지드)와의 반응에 의해 형성된 아지드; 아실 시아나이드, 예컨대 산과 시아나이드(예, 디에틸포스포릴 시아나이드)와의 반응에 의해 형성된 시아나이드; 또는 산과 카르보디이미드(예, 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드)와의 반응에 의해 형성된 생성물이다.

상기 반응은 전술한 바와 같은 적당한 염기의 존재 하에, 그리고 전술한 바와 같은 적당한 불활성 용매 또는 희석제의 존재 하에 수행하는 것이 용이하다.

전형적으로, 카르보디이미드 커플링 시약은 유기 용매(바람직하게는 무수 극성의 비양성자성 유기 용매)의 존재 하에 비극단의 온도, 예를 들면 -10℃ 내지 40℃ 범위, 보통 약 20℃의 실온에서 사용한다.

Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 카르복시기인 화학식 I의 화합물은 (C_1-C_{12})알킬 에스테르와 같은 상응하는 에스테르를, 예를 들면 산-촉매 분해, 염기-촉매 분해, 금속-촉매 분해 또는 효소-촉매 분해에 의해 분해함으로써 용이하게 제조할 수 있다.

(f) Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 아미노-(C_1-C_6)알킬기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 보호된 아미노-(C_1-C_6)알킬기인 상응하는 화학식 I의 화합물을 분해시킨다.

아미노-(C_1-C_6)알킬기에 적당한 보호기는, 예를 들면 아미노기의 대하여 앞에서 개시한 보호기들 중 어느 하나이다. 또한, 그러한 아미노 보호기의 분해에 적당한 방법도 앞에 개시되어 있다. 특히, 적당한 보호기는 저급 알콕시카르보닐기, 예컨대 t-부톡시카르보닐기이고, 산-촉매 가수분해 하에서와 같은 통상의 반응 조건 하에서 분해할 수 있다.

(g) Z가 N(R^{11})기[여기서, R^{11}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬임]인 화학식 I의 화합물의 경우, 용이하게는 적당한 금속염 촉매의 존재 하에 Q^1, Q^2, R^2 및 R^3이 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 전술한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖고, Z가 황인 화학식 I의 티오우레아를 화학식 R^{11} NH_2의 아민과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거한다.

적당한 금속염 촉매는, 예를 들면 수은(II) 옥사이드와 같은 수은염이고, 반응은 전술한 바와 같은 적당한 불활성 용매 또는 희석제의 존재 하에 수행하는 것이 용이하다.

(h) Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 아미노기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 니트로기를 함유하고 있는 상응하는 화학식 I의 화합물을 환원시킨다.

전형적인 반응 조건은 촉매, 예를 들면 팔라듐/카본과 같은 금속 촉매의 존재 하에 암모늄 포르메이트 또는 수소 기체를 사용하는 방법을 포함한다. 대안으로, 용해 금속 환원은, 예를 들면 산, 예컨대 무기산 또는 유기산(예, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산 또는 아세트산)의 존재 하에 철을 사용하는 방법으로 수행할 수 있다. 반응은 유기 용매(바람직하게는 극성 비양성자성 용매)의 존재 하에, 그리고 바람직하게는, 예를 들면 약 60℃로 가열하면서 수행하는 것이 용이하다. 임의의 작용기는 필요한 경우 보호하고 탈보호한다.

화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들면 산-부가염이 필요한 경우, 상기 염은, 예를 들면 통상의 절차를 이용하여 상기 퀴나졸린 유도체와 적당한 산과 반응시킴으로써 얻을 수 있다.

생물학적 측정검사

이하 여러 측정검사는 $p56lck^{lck}$ 억제제로서, T 세포 활성화 억제제로서, 마우스에 있어 사이토킨 생성의 억제제로서, 그리고 이식 거부의 억제제로서 본 발명 화합물의 효과를 측정하는 데 이용할 수 있다.

(a) 생체외 효소 측정검사

티로신-함유 폴리펩티드 기질의 효소 $p56^{lck}$ 에 의한 포스포릴화를 억제시키는 시험 화합물의 성능은 통상의 Elisa 측정검사를 이용하여 평가하였다.

다음과 같은 통상의 절차를 이용하여 $p56^{lck}$ 효소를 얻었다. Incyte 클론 No. 2829606으로부터 폴리머라제 사슬 반응(PCR)의 기법에 의해 $p56^{lck}$ 의 전체 코딩 서열을 함유하는 EcoR1/Not1 단편을 생성시켰다. PCR 단계 동안 N-말단에서 서열에 6-His 태그(tag)를 부가하였다. 통상의 서열 분석법에 의하면 공개된 서열과 비교하여 다수의 변화가 확인되었는데, 또한 이들 변화는 원래의 Incyte 주형에도 존재하는 것으로 밝혀졌다. 효소의 발현을 달성하기 위해서, PCR 단편을 pFASBAC1(영국 파이슬레이에 소재하는 라이프 테크놀러지스 리미티드 제품, 카탈로그 No. 10360-014)의 폴리헤드린 프로모터의 하류에 삽입하였다. Bac-to-Bac 시스템(라이프 테크놀러지스 리미티드 제품)을 사용하여 재조합 바큘로바이러스를 구성하였다. 이 재조합 바큘로바이러스를 사용하여 감염의 다중도 1로 하이 파이브 곤충 세포(네덜란드 9704 CH 그로닌건 PO 박스 2312를 주소로 하는 인비트로겐 BV 제품, 카탈로그 No. B855-02)를 감염시키고, 48 시간 동안 항온 처리하였다. 세포를 수집하였다. 1.6 $\times 10^9$ 세포의 군을, 10% 글리세롤, 1% Triton-X-100, 염화마그네슘(1.5 mM), 에틸렌 글리콜 비스(b-아미노에틸 에테르N,N,N',N'-테트라아세트산)(EGTA, 1 mM), 나트륨 바나데이트(1 mM), 나트륨 플루오라이드(10 mM), 이미다졸(5 mM), 염화나트륨(150 mM), 페닐메탄설포닐 플루오라이드(0.1 mM), 펩스타딘(1 mg/ml) 및 루펩틴(1 mg/ml)을 함유하는 20 mM Hepes pH 7.5 버퍼 중에서 항온 처리로 용해시켰다. 용해 가능한 분획을 원심분리에 의해 얻고, 6-His-$p56^{lck}$ 를 1 ml Ni-NTA 아가로즈 컬럼(영국 웨스트 선스섹스 크롤리에 소재하는 퀴아겐 리미티드 제품) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이미다졸(100 mM)도 존재한다는 점을 제외하고는 상기 언급한 버퍼를 사용하여 단백질을 용출시켰다. 이렇게 얻어진 $p56^{lck}$ 효소를 -80℃에 저장하였다.

기질 용액[포스페이트 완충된 식염수(PBS) 중의 폴리아미노산 Poly(Glu, Ala, Tyr) 6:3;1(시그마 카탈로그 No. P3899)의 2 μg/ml 용액 100 μl]을 Nunc 96-웰 면역평판(카탈로그 No. 439454)의 각 웰에 첨가하고, 이 평판을 밀봉한 다음, 4℃에서 16 시간 동안 저장하였다. 과량의 기질 용액을 버리고, 기질-코팅된 웰을 Hepes pH 7.4 버퍼(500 mM, 300 μl)로 세정한 다음, 압지(壓紙)로 건조시켰다. 각각의 시험 화합물을 DMSO에 용해시키고, 희석하여 물과 DMSO의 10:1 혼합물 중의 화합물의 희석액 시리즈(100 μM 내지 0.001 μM)를 얻었다. 시험 화합물의 각 희석액의 일부(25 μl)를 96 웰 측정검사 평판에 옮겼다. 물과 DMSO의 10:1 혼합물의 분취액(25 μl)을 첨가한 다음, 아데노신 트리포스페이트(ATP; 1 mM 수용액 24 μl)와 염화망간(40 mM 수용액 3 ml)과의 혼합물의 분취액(25 μl)을 첨가하였다.

p56lck ^{lck} 효소(0.5 mg/ml 저장 용액 0.3 μℓ)를 Hepes pH 7.4 버퍼(200 mM, 3 ml), 나트륨 오르토바나네이트(2 mM, 0.6 ml), 1% Triton X-100(0.6 ml), 디티오트레이톨(25 mM, 48 μℓ) 및 증류수(1.8 ml)로 이루어진 혼합물 중에 희석시켰다. 형성된 용액의 분취액(50 μℓ)을 측정검사 평판 내의 각 웰에 옮기고, 이 평판을 실온에서 8 분 동안 항온 처리하였다. 0.1% Tween 20을 함유하는 포스페이트 완충된 식염수(PBS)(이후에는 PST/T라고 칭함)의 2개의 분취액(300 μℓ)으로 웰을 연속하여 세정하였다.

안티포스포티로신-4G10 모노클론성 IgG2bk 항체(UBI 카탈로그 No. 05-321; PBS/T 중의 항체의 50 μg/ml 용액 30 μℓ), PBS/T(11 ml) 및 소 혈청 알부민(BSA; 시그마 카탈로그 No. A6799; 55 mg)으로 이루어진 혼합물의 분취액(100 μℓ)을 각 웰에 첨가하고, 이 평판을 실온에서 1 시간 동안 항온 처리하였다. 웰을 PBS/T의 2개 분취액(300 μℓ)으로 연속하여 세정하고, 압지로 건조시켰다. 양(sheep) 안티-마우스 IgG-퍼옥시다제 항체(아머샴 카탈로그 Np. NXA931; 20 μℓ), PBS/T(11 ml) 및 BSA(55 mg)로 이루어진 혼합물의 분취액(100 μℓ)을 각 웰에 첨가하고, 이 평판을 실온에서 1 시간 동안 항온 처리하였다. 웰을 PBS/T의 2개 분취액(300 μℓ)으로 연속하여 세정하고, 압지로 건조시켰다.

ABTS 용액[2,2'-아지노비스(3-에틸벤조티아졸린설폰산)(ABTS) 정제(50 mg; 보헤링거 카탈로그 No. 1204521)를 포스페이트-시트르산 pH 5.0 버퍼와 0.03% 나트륨 퍼보레이트와의 혼합물(50 mM)(이것은 PCSB 캅셀(시그마 카탈로그 No. P-4922)을 증류수(100 ml)에 첨가하여 얻음)에 첨가하여 제조함]의 분취액(100 μℓ)을 각 웰에 첨가하였다. 이 평판을 실온에서 1.5 시간 동안 항온 처리하고, 405 nm에서 흡수도를 측정하였다.

각 시험 화합물의 농도 범위에서 포스포릴화 반응의 억제 정도를 측정하고, IC_{50} 값을 계산하였다.

(b) 생체외 T 세포 증식 측정검사

T 세포의 증식을 억제시키고, T 세포 수용체에 의하거나 또는 T 세포 수용체를 제외한 다른 것에 의한 T 세포의 자극을 억제시키는 시험 화합물의 성능은 사람의 말초 혈액 단핵 세포를 사용하여 평가하였다.

말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는 실온에서 20 분 동안 초기 2000 rpm으로 회전하는 밀도 원심분리기(Lymphoprep(상품명); 니코메드 제품)에 의해 헤파린화(10 유니트/헤파린 ml) 사람 혈액으로부터 분리하였다. 간기(interphase)의 세포를 깨끗한 튜브에 옮기고, RPMI 1640 배지(기브코 제품)로 1:1로 희석시킨 다음, 실온에서 10 분 동안 2000 rpm으로 회전시켰다. 세포 팰릿을 RPMI 1640 배지 중에 재현탁시키고, 실온에서 10 분 동안 1400 rpm으로 회전시켰다. 세포 팰릿을 RPMI 1640 배지 중에 재현탁시키고, 실온에서 10 분 동안 900 rpm으로 회전시켜 혈소판을 제거하였다. 제조된 단핵 세포를, 50 유니트/페니실린 ml로 보충된 RPMI 1640 배양 배지, 50 μg/스트렙토마이신 ml, 1 mM 글루타민 및 10% 열-불활성화된 사람 AB 혈청을 포함하는 측정검사 배지 중에 재현탁시켰다.

시험 화합물을 DMSO 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 측정검사 배지 중에 1:83.3으로 희석시켰다. 분취액(75 μℓ)을 96 웰-평평한 바닥 조직 배양 평판의 각 웰에 첨가하고, 0.1 μM 내지 30 μM 범위의 최종 시험 화합물의 농도를 제공하는 시리즈 1개 내지 3개의 희석액을 측정검사 배지 중에서 만들었다. 대조 웰은 1.2% DMSO를 함유하는 측정검사 배지(50 μℓ)를 함유하였다. PBMC(측정검사 배지 중의 2×10^6 세포/ml의 현탁액 100 μℓ)를 각 웰에 첨가하고, 습도 조절된(5% CO_2/95% 공기) 항온기에서 37℃로 1 시간 동안 항온 처리하였다.

각 시험 화합물의 농도 범위에서 T 세포 증식의 억제 정도를 측정하고, IC_{50} 값을 계산하였다.

(b)(i) T 세포 수용체 자극

T 세포 수용체 자극성 안티-CD3 항체(파미겐 카탈로그 No. 30100D; 측정검사 배지 중의 40 ng/ml)의 분취액(50 μℓ)을 각 웰에 첨가하고, 세포를 습도 조절된(5% CO_2/95% 공기) 항온기에서 37℃로 24 시간 동안 항온 처리하였다. 적정된 티미딘(웰 당 1 μCi)을 첨가하고, 세포를 37℃에서 추가로 24 시간까지 항온 처리하였다. 세포를 필터 매트 상에 수집하고, Wallac 1450 마이크로베타 플러스 액체 섬광계수기를 사용하여 방사능활성을 계수하였다.

(b)(ii) 비 T 세포 수용체 자극

세포 자극물질 PMA(포르볼-12-미리스테이트-13-아세테이트, 시그마 카탈로그 No. P8139; 40 ng/ml)와 요노마이신(Ionomycin)(시그마 카탈로그 No. I0684; 1.2 μM)과의 혼합물의 분취액(50 μℓ)을 각 웰에 첨가하고, 세포를 항온 처리한 다음, 상기 문단 (b)(i)에서 설명한 바와 같이 분석하였다.

(c) 생체내 피부 이식편 거부 시험

설치류 피부 동종이식편 거부를 억제시키는 시험 화합물의 성능은 생체내 T 세포 특성에 미치는 시클로스포린 A의 작용을 평가할 수 있는 문헌[J. 마게 등,Cellular Immunology, 1996,173, 276-281] 및 문헌[R. 추지 등,J. Antibiot., 1992,45, 1295]에 개시된 것들과 유사한 절차를 이용하여 평가하였다.

(d) 항-관절염 약물로서 시험

항-관절염 약물로서 시험 화합물의 활성은 다음과 같이 평가하였다. 산 용해성 천연 유형 II 콜라겐은 프로인트 불완전 보조액으로 투여했을 때 다발성관절염을 일으키는 래트에 있어서 관절염생성성(anthritogenic)을 나타내는 것으로 밝혀졌다(D.E. 트렌탐 등,J. Exp. Med., 1977,146, 857). 이것은 현재 콜라겐-유도된 관절염(CIA)으로서 공지되어 있는데, 유사한 증상이 마우스 및 영장류에서 유도될 수 있다. 문헌[R.O. 윌리엄스 등,Proc. Natl. Acad. Sci., 1992,89, 9784] 및 문헌[Immunology,1995,84,433]에 기재되어 있는 바와 같이 DBA/1 마우스에서의 CIA는 시험 화합물의 항-관절염 활성을 입증하는 데 사용될 수 있는 제3기(tertiary) 모델이다.

화학식 I의 화합물의 약리학적 특성이 예상하는 바와 같이 구조적 변화에 따라 달라지긴 하지만, 일반적으로 전술한 정의내 하나의 단서에 의해 제외되는 화합물들을 비롯한 화학식 I의 화합물이 지니는 활성은 상기 시험 (a), (b), (c) 및 (d) 중 하나 이상의 시험에서 다음과 같은 농도 또는 투여량으로 입증할 수 있다.

시험 (a): 예를 들면, 0.0001 5 μM 범위의 IC_{50};

시험 (b)(i): 예를 들면, 0.001 10 μM 범위의 IC_{50};

시험 (b)(ii): 예를 들면, 0.5 >30 μM 범위의 IC_{50};

시험 (c): 예를 들면, 0.1 100 mg/kg 범위의 활성;

시험 (d): 예를 들면, 1 100 mg/kg 범위의 활성.

본 발명의 시험된 화합물의 유효 투여량에서는 생리학적으로 허용 불가능한 독성이 전혀 관찰되지 않았다. 따라서, 형성된 화학식 Ic의 기가 푸린 고리가 아니라는 단서가 없고, 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아를 포함하는 점을 제외하고는 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 후술하는 투여량 범위로 투여했을 때, 부

적합한 독성학적 작용은 전혀 없을 것으로 기대된다.

본 발명의 추가 양태에 따르면, 본 발명은 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명의 조성물은 경구 용도에 적당한 형태(예, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캅셀, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀션, 분산성 산제 또는 과립제, 시럽 또는 엘릭시르), 국부 용도에 적당한 형태(에, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입법에 의한 투여에 적당한 형태(예, 미분쇄된 파우더 또는 액상 에어로졸), 취입법에 의한 투여에 적당한 형태(미분쇄된 파우더), 또는 비경구 투여에 적당한 형태(예, 정맥내, 피하내 또는 근육내 투여의 경우 살균된 수성 또는 유성 용액이거나, 또는 직장 투여의 경우 좌제)로 존재할 수 있다.

본 발명의 조성물은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있는 통상의 약학 부형제를 사용하여 통상의 절차에 의해 얻을 수 있다. 따라서, 경구 용도에 적당한 조성물은, 예를 들면 1종 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.

단일 제형(dosage form)을 생성하기 위해 1종 이상의 부형제와 배합되는 활성 성분의 양은 치료하고자 하는 호스트 및 특정한 투여 경로에 따라 반드시 달라진다. 예를 들면, 사람에게 경구 투여하기 위한 제제는 일반적으로, 예를 들면 전체 조성물의 약 5 중량% 내지 약 98 중량%로 다양할 수 있는 적당하고 용이한 양의 부형제와 배합되는 활성 약물을 0.5 mg 내지 0.5 g(보다 적당하게는 0.5 mg 내지 100 mg, 예를 들면 1 mg 내지 30 mg)으로 함유한다.

물론, 화학식 I의 화합물의 치료 또는 예방 목적에 적당한 투여량의 크기는 잘 알려져 있는 의약 원칙에 따른 증상의 성질 및 심각도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 다양하다.

치료 또는 예방 목적에 화학식 I의 화합물을 사용하는 경우, 상기 화합물은 1일 투여량이, 예를 들면 0.1 mg/kg(체중) 내지 75 mg/kg(체중) 범위로 수용되도록, 필요한 경우 분할 투여량으로 투여한다. 일반적으로, 보다 낮은 투여량은 비경구 경로를 이용하는 경우 투여된다. 따라서, 예를 들면 정맥내 투여의 경우, 투여량은, 예를 들면 0.1 mg/kg(체중) 내지 30 mg/kg 범위에서 일반적으로 사용된다. 유사하게, 흡입법에 의한 투여의 경우, 투여량은, 예를 들면 0.05 mg/kg(체중) 내지 25 mg/kg 범위에서 사용된다. 그러나, 경구 투여는, 특히 정제 형태가 바람직하다. 전형적으로, 단위 제형은 본 발명의 화합물을 약 0.5 mg 내지 0.5 g으로 함유한다.

본 발명의 추가 양태에 따르면, 본 발명은 치료법으로 사람 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

본 발명자들은 본 발명의 화합물이 자가면역 질환 또는 의학적 증상, 예를 들면 T 세포 매개 질환, 예컨대 이식 거부증, 류마티스양 관절염 또는 다발성 경화증의 예방 또는 치료에 유용하다는 점을 밝혀내었다. 또한, 본 발명자들은 이러한 효과가 충분한 T 세포 활성화를 유도하는 초기 시그날 형질도입 단계와 관련이 있는 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제 중 하나 이상을 억제시킴으로써, 예를 들면 효소 $p56^{lck}$ 를 억제시킴으로써 발생되는 것으로 밝혀내었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다. 특히, 본 발명의 화합물은 T 세포 활성화를 유도하는 초기 시그날 형질도입 단계와 관련이 있는 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제 중 하나 이상을 억제시키는 데, 예를 들면 $p56lck^{lck}$ 티로신 키나제를 억제시키는 데 민감한 그러한 병리학적 증상의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 예상된다. 또한, 본 발명의 화합물은 효소 $p56lck^{lck}$ 를 억제시킴으로써 단독으로 또는 부분적으로 매개된 그러한 질환 또는 의학적 증상의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다. 즉, 상기 화합물은 그러한 치료가 필요한 온혈 동물에게 있어서 $p56lck^{lck}$ 효소 억제 작용을 생성시키는 데 사용할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 자가면역 증상 또는 질환, 예컨대 염증성 질환(예, 류마티스양 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염 및 폐 섬유증), 다발성 경화증, 건선, 피부의 과민감성 반응, 아테롬성 동맥경화증, 재발협착증, 알레르기성 천식 및 인슐린-의존성 당뇨병의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다. 특히, 본 발명의 화합물은 이식된 조직 또는 기관의 급성 거부증의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다.

따라서, 본 발명의 양태에 따르면, 본 발명은 온혈 동물, 예컨대 사람에 있어 T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약품의 제조에 있어서, 형성된 화학식 Ic의 기가 푸린 고리가 아니라는 단서가 없고, 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로

[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아를 포함하는 점을 제외하고는 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

본 발명의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 본 발명은 T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상의 치료가 필요한 온혈 동물, 예컨대 사람에 있어서 그러한 T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상의 예방 또는 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 형성된 화학식 Ic의 기가 푸린 고리가 아니라는 단서가 없고, 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]

-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로

[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아를 포함하는 점을 제외하고는 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 추가 특성에 따르면, 본 발명은 T 세포 활성화를 유도하는 초기 시그날 형질도입 단계와 관련이 있는 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제 중 하나 이상을 억제시키는 데 민감한 그러한 병리학적 증상의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약품의 제조에 있어서 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

본 발명의 추가 특성에 따르면, 본 발명은 T 세포 활성화를 유도하는 초기 시그날 형질도입 단계와 관련이 있는 복수개의 티로신-특이적 단백질 키나제 중 하나 이상을 억제시키는 데 민감한 그러한 병리학적 증상의 예방 또는 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

상기 설명한 바와 같이, T 세포 매개 질환의 치료 또는 예방 처치에 요구되는 투여량의 크기는 치료하고자 하는 호스트, 투여 경료 및 치료하고자 하는 병의 심각도에 따라 반드시 달라진다. 단위 투여량은, 예를 들면 0.1 mg/kg(체중) 내지 75 mg/kg 범위, 바람직하게는 0.1 mg/kg(체중) 내지 30 mg/kg 범위로 존재하고, 필요한 경우 분할 투여량으로 제공된다.

본 발명의 화합물은 T 세포 매개된 질환의 치료에 사용된 다른 약물 및 치료제와 함께 사용할 수 있다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물은 자가면역 증상 또는 질환, 예컨대 염증성 질환(예, 류마티스양 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염 및 폐 섬유증), 다발성 경화성, 건선, 피부의 과민감성 반응, 아테롬성 동맥경화증, 재발협착증, 알레르기성 천식 및 인슐린-의존성 당뇨병의 치료에 사용된 약물 및 치료제와 함께 사용할 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은 이식된 기관의 급성 거부증의 예방 또는 치료에 사용된 시클로스포린 A와 같은 약물 및 치료제와 함께 사용할 수 있다.

예를 들면, 화학식 I의 화합물은 시클로옥시게나제-억제 비스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID), 예컨대 인도메타신, 케토롤락, 아세틸살리시클릭산, 이부프로펜, 술린닥, 톨메틴 및 피록시캄에 의해 현행 치료되고 있는 특정 염증성 및 비염증성 질환의 치료에 유용하다. 화학식 I의 화합물을 NSAID와 함께 동시-투여하는 것은 치료 효과를 생성시키는 데 요구되는 후자 약물 양의 감소를 유도할 수 있다. 따라서, NSAID로부터 유래하는 부작용, 예컨대 위장 작용의 가능성이 감소된다. 따라서, 본 발명의 추가 특성에 따르면, 본 발명은 시클로옥시게나제 억제 비스테로이드성 항-염증성 약물과 병용하거나 또는 혼합한 상태의 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물은 항-염증성 약물, 예컨대 효소 -리폭시게나제의 억제제와 함께 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 항-염증성 약물, 예컨대 셀레콕시브(celecoxib) 또는 로페콕시브(rofecoxib)와 같은 효소 COX-2의 억제제와 함께 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 항관절염 약물, 예컨대 금, 메토트렉세이트, 스테로이드 및 페니실린아민과 함께 류마티스양 관절염과 같은 증상의 치료에 사용할 수 있고, 스테로이드와 함께 골관절염과 같은 증상의 치료에 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 연골 보호 약물, 항-퇴화성 약물 및/또는 회복성 약물, 예컨대 디아세르하인(Diacerhein), 히알루론산 제제, 예컨대 히알란(Hyalan), 루말론(Rumalon), 아테파론(Ateparon) 및 글루코스아민염, 예컨대 안트릴(Antril)와 함께 퇴화성 질환, 예를 들면 골관절염의 치료에 투여할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 항천식 약물, 예컨대 기관지확장제 및 루코트리엔 길항물질과 함께 천식의 치료에 사용할 수 있다.

고정된 투여량으로서 제제화되는 경우, 그러한 조합 생성물은 본 발명의 화합물을 본 명세서에 설명된 투여량 범위 내에서 사용하고, 다른 약학 활성 약물을 그 승인된 투여량 범위 내에서 사용한다. 조합 제제가 부적당한 경우에는 순차적인 사용도 가능하다.

화학식 I의 화합물이 주로 온혈 동물(사람을 포함함)에 사용하기 위한 치료제로서 유용하지만, 또한 상기 화합물은 T 세포 활성화의 작용을 억제시키는 데 필요한 모든 경우에 유용하다. 따라서, 상기 화합물은 신규한 생물학적 시험의 개발 및 신규한 약리학적 약물의 조사에 사용하기 위한 약리학적 표준물질로서 유용하다.

본 발명은 달리 특별한 언급이 없는 한 다음과 같이 설명되는 이하 실시예에 예시되어 있는데, 이들 실시예에 국한되는 것이 아니다.

(i) 조작은 실온, 즉 17℃ 내지 25℃ 범위에서 달리 언급이 없는 한 아르곤과 같은 불활성 기체의 대기 하에 수행하였다.

(ii) 증발은 진공 하에 회전식 증발에 의해 수행하였고, 후처리(work-up) 절차는 여과에 의해 잔류 고형물을 제거한 후 수행하였다.

(iii) 컬럼 크로마토그래피(플래쉬 절차에 의함) 및 중간압 액상 크로마토그래피(MPLC)는 Merck Kieselgel 실리카(Art. 9385) 또는 Merck Lichroprep RP-18(Art. 9303) 역상 실리카(독일 다므슈트라트에 소재하는 E. Merck 제품) 상에서 수행하거나, 또는 고압 액상 크로마토그래피(HPLC)는 C18 역상 실리카, 예를 들면 Dynamix C-18 60Å 정제용 역상 컬럼 상에서 수행하였다.

(iv) 수율은, 존재하는 경우, 단지 예시만을 목적으로 제시한 것이고, 얻을 수 있는 최대치를 반드시 의미하지는 않는다.

(v) 일반적으로, 화학식 I의 최종 생성물은 만족스러운 미량분석을 갖는데, 상기 생성물의 구조를 핵자기 공명(NMR) 및/또는 질량 스펙트럼 기법에 의해 확인하였고, 급속-원자 충격(FAB) 질량 스펙트럼 데이터를 플랫폼(Platform) 분광계를 사용하여 얻었으며, 적당한 경우, 양이온 데이터 또는 음이온 데이터를 수집하였고, NMR 화학 이동 값을 델타 등급으로 측정하였으며[양성자 자기 공명 스펙트럼은 장 세기 400 MHz에서 작동하는 Joel JNM EX 400 분광계, 장 세기 300 MHz에서 작동하는 Varian Gemini 2000 분광계 또는 장 세기 300 MHz에서 작동하는 Bruker AM 300 분광계를 사용하여 측정함], 다음과 같은 약어, 즉 s, 단일 피크; d, 이중 피크; t, 삼중 피크; q, 사중 피크; m, 다중 피크; br, 넓은 피크를 사용하였다.

(vi) 중간체는 일반적으로 충분히 특성화하지 않았고, 순도는 박층 크로마토그래피 분석, HPLC 분석, 적외선(IR) 분석 및/또는 NMR 분석에 의해 평가하였다.

(vi) 융점은 보정하지 않았고, 메틀러(Mettler) SP62 자동 융점 장치 또는 유조(oil-bath) 장치를 사용하여 측정하였으며, 화학식 I의 최종 생성물에 대한 융점은 통상의 유기 용매, 예컨대 에탄올, 메탄올, 아세톤, 에테르 또는 헥산을 단독 상태 또는 혼합 상태로 사용하여 결정화시킨 후 측정하였다.

(viii) 다음과 같은 약어를 사용하였다.

DMFN,N-디메틸포름아미드

DMSO 디메틸설폭사이드

THF 테트라히드로푸란

실시예

실시예 1

1-(2,6-디클로로페닐)-3-[6-메톡시-7-(NN-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아

염화메틸렌(2 ml)과 DMF(0.1 ml)의 혼합물 중의 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(0.093 g)의 용액에 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트(0.075 g)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 염화메틸렌과 메탄올의 20:1 혼합물에 재용해시킨 다음, 염화메틸렌, 메탄올 및 1% 수산화암모늄 수용액으로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 표제 화합물을 백색 고형물(0.029 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.3-1.4(m,2H), 1.7-1.8(m,4H), 1.85(t,1H), 2.1(s,3H), 2.8(d,2H), 3.9(s,3H), 4.0(br d,2H), 7.3(br s,1H), 7.4(d,1H), 7.5(s,1H), 7.6(s,1H), 8.0(br s,1H), 8.7(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490, 492 및 494.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

에틸 아세테이트(75 ml) 중의 디-t-부틸 디카르보네이트(41.7 g)의 용액을 빙조에서 0℃ 내지 5℃로 냉각시켜 놓은 에틸 아세테이트(150 ml) 중의 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트(30 g)의 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 48 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물(300 ml)에 부어 넣었다. 유기 층을 분리하고, 물(200 ml), 0.1N 염산 수용액(200 ml), 중탄산나트륨 포화 수용액(200 ml) 및 염수(200 ml)의 순서로 세정한 다음, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 이로써N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-카르복실레이트(48 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.25(t,3H), 1.45(s,9H), 1.55-1.7(m,2H), 1.8-2.0(d,2H), 2.35-2.5(m,1H), 2.7-2.95(t,2H), 3.9-4.1(br s,2H), 4.15(q,2H).

이렇게 얻어진 물질의 THF(180 ml) 용액을 0℃로 냉각시키고, 수소화알루미늄리튬(THF 중의 1M 용액; 133 ml)을 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 물(30 ml) 및 2N 수산화나트륨 수용액(10 ml)을 순서대로 첨가하고, 이 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 규조토에 여과하고, 고형물을 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여과액을 물과 염수의 순서로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 이로써N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시메틸피페리딘(36.3 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.05-1.2(m,2H), 1.35-1.55(m,10H), 1.6-1.8(m,2H), 2.6-2.8(t,2H), 3.4-3.6(t,2H), 4.0-4.2(br s,2H).

t-부틸 메틸 에테르(525 ml) 중의N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시메틸피페리딘(52.5 g)의 용액에 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄(42.4 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 빙조에서 5℃로 냉각시키고, t-부틸 메틸 에테르(525 ml) 중의 4-톨루엔설포닐 클로라이드(62.8 g)의 용액을 2 시간에 걸쳐 적가하고, 동시에 반응 온도를 약 0℃로 유지하였다. 생성된 혼합물을 실온로 가온시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 페트롤륨 에테르(b.p. 60 80℃, 1L)를 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 증발시켜 고형 잔류물을 얻고, 이것을 디에틸 에테르에 용해시켰다. 유기 용액을 0.5N 염산 수용액, 물, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수의 순서로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 이로써N-t-부톡시카르보닐-4-(4-톨루엔설포닐옥시메틸)피페리딘(76.7 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.0-1.2(m,2H), 1.45(s,9H), 1.65(d,2H), 1.75-1.9(m,2H), 2.45(s,3H), 2.55-2.75(m,2H), 3.85(d,1H), 4.0-4.2(br s,2H), 7.35(d,2H), 7.8(d,2H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(40 g)를 DMF(200 ml) 중의 에틸 4-히드록시-3-메톡시벤조에이트(19.6 g) 및 탄산칼륨(28 g)의 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반한 후, 2.5 시간 동안 95℃로 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트와 디에틸 에테르의 혼합물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 물과 염수의 순서로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 중발시켰다. 생성된 오일을 페트롤륨 에테르(b.p. 60 80℃)로 결정화시키고, 현탁액을 5℃에서 밤새 보관하였다. 생성된 고형물을 여과에 의해 수집하고, 페트롤륨 에테르로 세정한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 에틸 4-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-3-메톡시벤조에이트(35 g, m.p. 81 83℃)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.2-1.35(m,2H), 1.4(t,3H), 1.48(s,9H), 1.8-1.9(d,2H), 2.0-2.15(m,2H), 2.75(t,2H), 3.9(d,2H), 3.95(s,3H), 4.05-4.25(br s,2H), 4.35(q,2H), 6.85(d,1H), 7.55(s,1H), 7.65(d,1H).

이렇게 생성된 물질을 포름산(35 ml)에 용해시키고, 포름알데히드(12M, 수 중의 37%, 35 ml)를 첨가한 후, 이 혼합물을 교반하고, 3 시간 동안 95℃로 가열하였다. 생성된 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고, 염화수소(디에틸 에테르 중의 3M 용액; 40 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 혼합물을 고형물이 형성될 때까지 분쇄하였다. 고형물을 수집하고, 디에틸 에테르로 세정한 후, 진공 하에 밤새 50℃에서 건조시켰다. 이로써 에틸 3-메톡시-4-(N-메틸피페리리딘-4-일메톡시)벤조에이트(30.6 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.29(t,3H), 1.5-1.7(m,2H), 1.95(d,2H), 2.0-2.15(br s,1H), 2.72(s,3H), 2.9-3.1(m,2H), 3.35-3.5(br s,2H), 3.85(s,3H), 3.9-4.05(br s,2H), 4.3(q,2H), 7.1(d,1H), 7.48(s,1H), 7.6(d,1H).

이렇게 생성된 물질을 염화메틸렌(75 ml)에 용해시키고, 이 용액을 빙조에서 0 5℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(37.5 ml)을 첨가하고, 이어서 염화메틸렌(15 ml) 중의 발연 질산(24M; 7.42 ml)의 용액을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 실온로 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌(50 ml)에 용해시키고, 이 용액을 빙조에서 0 5℃로 냉각시켰다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 침전물을 수집한 후, 50℃에서 진공 하에 건조시켰다. 고형물을 염화메틸렌(500 ml)에 용해시키고, 염화수소(디에틸 에테르 중의 3M 용액; 30 ml)를 첨가한 다음, 디에틸 에테르(500 ml)를 첨가하였다. 생성된 고형물을 수집하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. 이로써 에틸 5-메톡시-4-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)-2-니트로벤조에이트(28.4 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.3(t,3H), 1.45-1.65(m,2H), 1.75-2.1(m,3H), 2.75(s,3H), 2.9-3.05(m,2H), 3.4-3.5(d,2H), 3.95(s,3H), 4.05(d,2H), 4.3(q,2H), 7.32(s,1H), 7.66(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(3.89 g), 10% 백금/활성탄(50% 습윤, 0.389 g) 및 메탄올(80 ml)의 혼합물을 수소의 1.8 대기압 하에 수소의 흡입을 중단할 때까지 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 물(30 ml)에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액의 첨가에 의해 pH 10의 염기성으로 만들었다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트와 디에틸 예테르의 1:1 혼합물로 희석시키고, 유기 층을 분리하였다. 수 층을 에틸 아세테이트와 디에틸 에테르의 1:1 혼합물로 더 추출하고, 유기 추출물을 합한 후, 물과 염수의 순서로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 증발시켰다. 잔류물을 페트롤륨 에테르(b.p. 60 80℃)와 디에틸 에테르의 혼합물 하에 분쇄하였다. 이렇게 얻어진 고형물을 분리하고, 페트롤륨 에테르로 세정한 후, 진공 하게 60℃에서 건조시켰다. 이로써 에틸 2-아미노-5-메톡시-4-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)벤조에이트(2.58 g, m.p. 111 112℃)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.35(t,3H), 1.4-1.5(m,2H), 1.85(m,3H), 1.95(t,2H), 2.29(s,3H), 2.9(d,2H), 3.8(s,3H), 3.85(d,2H), 4.3(q,2H), 5.55(br s,2H), 6.13(s,1H), 7.33(s,1H).

에틸 2-아미노-5-메톡시-4-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)벤조에이트(16.1 g), 포름아미딘 아세트산염(5.2 g) 및 2-메톡시에탄올(160 ml)의 혼합물을 교반하고, 2 시간 동안 115℃에서 가열하였다. 포름아미딘 아세트산염(10.4 g)을 4 시간 동안 30 분 마다 조금씩 더 첨가하고, 최종 첨가 후 30 분 동안 가열을 계속하였다. 생성된 혼합물을 증발시켰다. 고형 잔류물을 염화메틸렌(50 ml)과 에탄올(100 ml)의 혼합물 하에 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 최종 부피 100 ml가 되도록 농축하였다. 생성된 현탁액을 5℃로 냉각시켰다. 이렇게 얻어진 물질을 수집하고, 차가운 에탄올과 디에틸 에테르로 세정한 다음, 진공 하에 60℃에서 건조시켰다. 이로써 6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(12.7 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.25-1.4(m,2H), 1.75(d,2H), 1.9(1,H), 1.9(s,3H), 2.16(s,2H), 2.8(d,2H), 3.9(s,3H), 4.0(d,2H), 7.11(s,1H), 7.44(s,1H), 7.97(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(2.8 g), 염화티오닐(28 ml) 및 DMF(0.28 ml)의 혼합물을 가열하여 1 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 증발시키고, 침전물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 디에틸 에테르로 세정하였다. 이어서, 고형물을 염화메틸렌에 용해시키고, 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세정하였다. 유기 층을 물과 염수의 순서로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 이로써 4-클로로-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린

(2.9 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.3-1.5(m,2H), 1.75-1.9(m,4H), 2.0(t,1H), 2.25(s,3H), 2.85(d,2H), 4.02(s,3H), 4.12(d,2H), 7.41(s,1H), 7.46(s,1H), 8.9(s,1H).

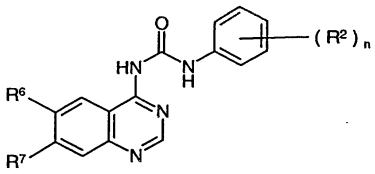
4-클로로-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(11.17 g,), 4-브로모-2-플루오로페놀(4.57 ml), 탄산칼륨(7.19 g) 및 DMF(110 ml)의 혼합물을 교반하고, 100℃에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 물과 얼음의 혼합물(1 L)에 부어 넣었다. 침전물을 수집하고, 물로 세정한 후, 건조시켰다. 고형물을 염화메틸렌, 메탄올 및 1% 수산화암모늄 수용액으로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물(20:1:0 내지 10:1:0 내지 10:1:1)을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(13.1 g)을 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.3-1.4(m,2H), 1.7-1.8(m,4H), 1.9(t,1H), 2.15(s,3H), 2.5(br s,2H), 4.0(s,3H), 4.1(d,2H), 7.4(s,1H), 7.45-7.6(m,3H), 7.8(d,1H), 8.5(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 476 및 478.

이렇게 얻어진 물질의 일부(9.4 g)를 이소프로판올(150 ml) 중의 암모니아의 2M 용액에 용해시켰다. 액상 암모니아(10 ml)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 카리우스관(Carius tube) 내에 밀봉하였다. 이 반응 혼합물을 130℃로 16 시간 동안 가열하였다. 카리우스관을 냉각시키고, 개봉한 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 2N 수산화나트륨 수용액 하에 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 물과 메틸 t-부틸 에테르의 순서로 세정하였다. 이로써 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(5.55 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.2-1.4(m,2H), 1.7-1.8(m,4H), 1.85(t,1H), 2.1(s,3H), 2.8(d,2H), 3.8(s,3H), 3.9(d,2H), 7.0(s,1H), 7.3(br s,2H), 7.5(s,1H), 8.2(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 303.

실시예 2

달리 특별한 언급이 없는 한, 반응 용매로서 염화메틸렌 대신에 클로로포름을 사용하는 경우를 제외하고는 실시예 1에서 설명한 것과 유사한 절차를 이용하여, 적당한 4-아미노퀴나졸린을 적당한 이소시아네이트와 반응시켜 하기 표 I에 기재된 화합물들을 얻었다. 일반적으로, 달리 특별한 언급이 없는 한, 상기 적당한 이소시아네이트는 시중에서 구입할 수 있다. 대안으로, 적당한 이소시아네이트는 4-디메틸아미노피리딘 및 용매, 예컨대 염화메틸렌의 존재 하에 적당한 아닐린을 디-t-부틸 디카르보네이트와 반응시킴으로써 제조할 수 있었다.

[표 I]



[표 1]

번호	R^6	R^7	$(R^2)_n$	주
1	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-클로로	[1]
2	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,3-디클로로	[2]
3	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,4-디클로로	[3]
4	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-플루오로	[4]
5	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디플루오로	[5]
6	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-브로모	[6]
7	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-트리플루오로메틸	[7]
8	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-메틸	[8]
9	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디메틸	[9]
10	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-t-부틸	[10]
11	메톡시	3-피페리디노프로폭시	2,6-디메틸	[11]
12	수소	3-모르폴리노프로폭시	2,6-디클로로	[12]
13	수소	3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시	2,6-디클로로	[13]
14	수소	4-모르폴리노부트-2-이닐옥시	2,6-디클로로	[14]
15	수소	(E)-4-모르폴리노부트-2-에닐옥시	2,6-디클로로	[15]
16	메톡시	2-피페리디노에톡시	2,6-디클로로	[16]
17	메톡시	3-모르폴리노프로폭시	2,6-디클로로	[17]
18	메톡시	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	2,6-디클로로	[18]
19	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디클로로	[19]
20	메톡시	3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시	2,6-디클로로	[20]
21	메톡시	2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시	2,6-디클로로	[21]
22	메톡시	3-메실프로폭시	2,6-디클로로	[22]
23	메톡시	3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시	2,6-디클로로	[23]
24	메톡시	2-(4-피리딜)에톡시	2,6-디클로로	[24]
25	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,4,6-트리클로로	[25]
26	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,5-디클로로	[26]
27	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,4-디플루오로	[27]
28	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,5-디메톡시	[28]
29	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,4-디메톡시	[29]
30	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디이소프로필	[30]

[표 2]

31	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,4,6-트리메틸	[31]
32	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,5-디메틸	[32]
33	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,5-디에틸	[33]
34	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-에틸-6-메틸	[34]
35	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	4-브로모-2,6-디메틸	[35]
36	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-클로로-6-메틸	[36]
37	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,4,6-트리클로로	[37]
38	메톡시	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	2,4,6-트리클로로	[38]
39	메톡시	3-피페리디노프로폭시	2,6-디클로로	[39]
40	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디플루오로	[40]
41	메톡시	3-피페리디노프로폭시	2,6-디플루오로	[41]
42	메톡시	3-모르폴리노프로폭시	2,6-디플루오로	[42]
43	메톡시	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	2,6-디플루오로	[43]
44	메톡시	2-피페리디노에톡시	2,6-디플루오로	[44]
45	메톡시	2-피페리디노에톡시	2,4,6-트리클로로	[45]
46	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-플루오로-6-트리플루오로메틸	[46]
47	메톡시	2-디메틸아미노에톡시	2,6-디플루오로	[47]
48	메톡시	2-디메틸아미노에톡시	2,6-디클로로	[48]
49	메톡시	2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시	2,6-디플루오로	[49]
50	메톡시	2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시	2,6-디클로로	[50]
51	메톡시	2-피롤리딘-1-일에톡시	2,6-디클로로	[51]
52	메톡시	2-피롤리딘-1-일에톡시	2,6-디플루오로	[52]
53	메톡시	2-모르폴리노에톡시	2,6-디클로로	[53]
54	메톡시	2-모르폴리노에톡시	2,6-디플루오로	[54]
55	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디메틸	[55]
56	메톡시	3-모르폴리노프로폭시	2,6-디메틸	[56]
57	메톡시	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	2,6-디메틸	[57]
58	메톡시	2-피롤리딘-1-일에톡시	2,6-디메틸	[58]
59	메톡시	2-피페리디노에톡시	2,6-디메틸	[59]
60	메톡시	2-모르폴리노에톡시	2,6-디메틸	[60]

[표 3]

61	메톡시	2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시	2,6-디메틸	[61]
62	메톡시	2-디메틸아미노에톡시	2,6-디메틸	[62]
63	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	4-브로모-2,6-디메틸	[63]
64	메톡시	3-피페리디노프로폭시	4-브로모-2,6-디메틸	[64]
65	메톡시	3-모르폴리노프로폭시	4-브로모-2,6-디메틸	[65]
66	메톡시	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	4-브로모-2,6-디메틸	[66]
67	메톡시	2-피페리디노에톡시	4-브로모-2,6-디메틸	[67]
68	메톡시	2-모르폴리노에톡시	4-브로모-2,6-디메틸	[68]
69	메톡시	2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시	4-브로모-2,6-디메틸	[69]
70	메톡시	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	2,6-디클로로	[70]
71	메톡시	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	2,6-디플루오로	[71]
72	메톡시	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	2,6-디메틸	[72]
73	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-플루오로-6-트리플루오로메틸	[73]
74	수소	2-피롤리딘-1-일에톡시	2,6-디클로로	[74]
75	수소	2-피롤리딘-1-일에톡시	2-클로로-6-메틸	[75]
76	수소	2-피롤리딘-1-일에톡시	2-클로로	[76]
77	수소	2-피롤리딘-1-일에톡시	2,4,6-트리클로로	[77]
78	수소	2-피페리디노에톡시	2,6-디클로로	[78]
79	수소	2-피페리디노에톡시	2,6-디플루오로	[79]
80	수소	2-피페리디노에톡시	2-클로로-6-메틸	[80]
81	수소	2-피페리디노에톡시	2-클로로	[81]
82	수소	2-피페리디노에톡시	2,4,6-트리클로로	[82]
83	수소	2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시	2,6-디클로로	[83]
84	수소	2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시	2-클로로-6-메틸	[84]
85	수소	2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시	2-클로로	[85]
86	수소	2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시	2,4,6-트리클로로	[86]
87	수소	N-메틸피페리딘-3-일메톡시	2,6-디클로로	[87]
88	수소	N-메틸피페리딘-3-일메톡시	2,6-디플루오로	[88]
89	수소	N-메틸피페리딘-3-일메톡시	2-클로로-6-메틸	[89]
90	수소	N-메틸피페리딘-3-일메톡시	2-클로로	[90]

[표 4]

91	수소	N-메틸피페리딘-3-일메톡시	2,4,6-트리클로로	[91]
92	수소	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디클로로	[92]
93	수소	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디플루오로	[93]
94	수소	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-클로로-6-메틸	[94]
95	수소	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-클로로	[95]
96	수소	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,4,6-트리클로로	[96]
97	수소	3-모르폴리노프로폭시	2,6-디플루오로	[97]
98	수소	3-모르폴리노프로폭시	2-클로로-6-메틸	[98]
99	수소	3-모르폴리노프로폭시	2,4,6-트리클로로	[99]
100	수소	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	2,6-디클로로	[100]
101	수소	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	2-클로로	[101]
102	수소	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	2,4,6-트리클로로	[102]
103	수소	3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시	2,6-디플루오로	[103]
104	수소	3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시	2-클로로-6-메틸	[104]
105	수소	3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시	2,4,6-트리클로로	[105]
106	수소	3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시	2,4,6-트리클로로	[106]
107	수소	(E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-에닐옥시	2,6-디플루오로	[107]
108	수소	(E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-에닐옥시	2-클로로-6-메틸	[108]
109	수소	(E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-에닐옥시	2-클로로	[109]
110	메톡시	3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시	2,6-디클로로	[110]
111	메톡시	3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시	2,6-디플루오로	[111]
112	메톡시	3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시	2,6-디메틸	[112]
113	메톡시	3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시	2-클로로-6-메틸	[113]
114	수소	3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐	2,6-디클로로	[114]
115	메톡시	3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐	2,6-디클로로	[115]
116	메톡시	6-모르폴리노-1-헥시닐	2,6-디클로로	[116]
117	메톡시	6-모르폴리노-1-헥시닐	2,6-디플루오로	[117]
118	메톡시	6-(2-메틸이미다졸-1-일)-1-헥시닐	2,6-디클로로	[118]
119	메톡시	6-(2-메틸이미다졸-1-일)-1-헥시닐	2,6-디플루오로	[119]
120	메톡시	3-디메틸아미노-1-프로피닐	2,6-디플루오로	[120]

[표 5]

121	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-니트로	[121]
122	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-메틸-3-플루오로	[122]
123	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,5-디클로로	[123]
124	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-메틸-5-니트로	[124]
125	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-클로로-5-트리플루오로메틸	[125]
126	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	5-클로로-2-메톡시	[126]
127	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-메톡시-5-메틸	[127]
128	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	5-클로로-2-메틸	[128]
129	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-메틸-5-플루오로	[129]
130	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-클로로-5-메틸	[130]
131	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,5-디플루오로	[131]
132	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,5-디클로로	[132]
133	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	5-클로로-2-메틸	[133]
134	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	5-플루오로-2-메틸	[134]
135	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-메틸-5-니트로	[135]
136	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-클로로-5-메틸	[136]
137	메톡시	6-(N-메틸피페라진-1-일)-1-헥시닐	2,6-디클로로	[137]
138	메톡시	벤질옥시	3-디메틸카르바모일-2,6-디메틸	[138]
139	메톡시	시클로프로필메톡시	2,6-디메틸	[139]
140	매톡시	6-(N-메틸피페라진-1-일)헥실	2,6-디클로로	[140]
141	메톡시	3-(피롤리딘-1-일)프로필	2,6-디클로로	[141]
142	메톡시	N-[3-(N-메틸피페라진-1-일)프로필]카르바모일	2,6-디클로로	[142]
143	메톡시	N-[3-(이미다졸-1-일)프로필]카르바모일	2,6-디클로로	[143]
144	메톡시	N-메틸피페라진-1-일	2,6-디클로로	[144]
145	메톡시	N-(t-부톡시카르보닐)피페라진-1-일	2,6-디클로로	[145]
146	메톡시	3-모르폴리노프로필아미노	2,6-디클로로	[146]
147	메톡시	3-이미다졸-1-일프로필아미노	2,6-디클로로	[147]
148	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	3-디메틸카르바모일-2,6-디메틸	[148]
149	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-클로로-6-메틸	[149]
150	메톡시	3-메톡시프로필아미노	2,6-디클로로	[150]
151	메톡시	2-아미노에틸아미노	2,6-디클로로	[151]
152	메톡시	N-(2-디에틸아미노에틸)-N-메틸아미노	2,6-디클로로	[152]

[주]

[1] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.36(m,2H), 1.74(d,3H), 1.86(t,2H), 2.14(s,3H), 2.87(d,2H), 3.96(s,3H), 4.03(d,2H), 7.11(t,1H), 7.29(s,3H), 7.38(t,1H), 7.56(d,1H), 8.08(s,1H), 8.41(d,1H), 8.73(s,1H), 10.59(s,1H), 13.2(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 456 및 458.

[2] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.87(m,2H), 2.11(m,3H), 2.78(m,2H), 2.78(s,3H), 3.68(d,2H), 4.07(s,3H), 4.1(s,2H), 7.12(m,2H) 7.43(s,1H), 7.78(s,1H), 8.28(m,1H), 8.75(s,1H), 13.2(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490 및 492.

[3] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.83(m,2H), 2.1(m,3H), 2.63(m,2H), 2.7(s,3H), 3.6(d,2H), 4.08(s,3H), 4.1(d,2H), 7.23(m,1H), 7.33(s,1H), 7.46(s,1H), 7.72(s,1H), 8.31(d,1H), 8.74(s,1H), 13.3(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490 및 492.

[4] 염화메틸렌을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.34(q,2H), 1.74(d,3H), 1.86(t,2H), 2.15(s,3H), 2.78(d,2H), 3.96(s,3H), 4.02(d,2H), 7.08-7.16(m,1H), 7.19-7.36(m,3H), 8.06(s,1H), 8.27(s,1H), 8.69(s,1H), 10.56(s,1H), 12.81(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 440.

[5] DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.35(m,2H), 1.8(m,5H), 2.15(s,3H), 2.79(d,2H), 2.94(s,3H), 4.03(d,2H), 7.1-7.35(m,5H), 8.03(s,1H), 8.66(s,1H), 10.6(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 458.

[6] DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.3-1.5(m,2H), 1.7-1.8(m,4H), 1.85(t,1H), 2.2(s,3H), 2.8(d,2H), 3.9(s,3H), 4.1(br d,2H), 7.0(t,1H), 7.3(br s,1H), 7.4(t,1H), 7.7(d,1H), 8.1(br s,1H), 8.4(d,1H), 8.8(s,1H), 10.5(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 500 및 502.

[7] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (CDCl $_3$) 1.47(m,

2H), 1.97(m,5H), 2.3(s,3H), 2.88(d,2H), 3.61(s,3H), 4.01(d,2H), 7.24(s, CHCl $_3$ 피이크에 의해 부분적으로 불명료해짐), 7.25(t,CHCl $_3$ 피이크에 의해 부분적으로 불명료해짐), 7.37(s,1H), 7.56(t,1H), 7.7(d,1H), 8.17(d,1H), 8.7(s,1H), 9.36(s,1H), 13.2(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 490.

[8] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (CDCl $_3$) 1.38-1.55(m,2H), 1.8-2.04(m,5H), 2.3(s,3H), 2.47(s,3H), 2.91(d,2H), 3.66(s,3H), 4.01(d,2H), 7.05-7.14(m,1H), 7.17-7.28(m,4H), 7.4(s,1H), 7.96(d,1H), 8.7(s,1H), 9.24(s,1H), 12.34(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 436.

[9] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CD_3COOH) 1.5-1.67(q,2H), 1.93-2.17(m,3H), 2.24(s,6H), 2.71(s,3H), 2.93(t,2H), 3.37(d,2H), 3.95(s,3H), 4.0(d,2H), 7.1(s,3H), 7.31(s,1H), 8.07(s,1H), 8.66(d,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 450.

[10] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (CDCl $_3$) 1.43(m,2H), 1.5(s,9H), 1.82(m,5H), 2.28(s,3H), 2.89(d,2H), 3.32(s,3H), 4.0(d,2H), 7.2(m,3H), 7.5(m,2H), 7.57(s,1H), 8.62(s,1H), 9.9(s,1H), 12.35(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 478.

[11] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (CDCl $_3$) 1.45(m,2H), 1.59(m,4H), 2.11(m,2H), 2.33(s,6H), 2.4(br s,4H), 2.5(t,2H), 3.23(s,3H), 4.22(t,2H), 7.14(m,3H), 7.28(s,1H), 7.62(s,1H), 8.66(s,1H), 10.16(s,1H), 12.08(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 513.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다:

수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 현탁액, 1.44 g)을 DMF(70 ml) 중의 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(국제 특허 출원 WO 97/22596, 이것의 실시예 1; 8.46 g)의 용액에 20 분 동안 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 클로로메틸 피발레이트(5.65 g)을 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml)로 희석시키고, 2N 수성 염산(4 ml)을 함유하고 있는 얼음과 물의 혼합물(400 ml)에 부어 넣었다. 유기 층을 분리하고, 수 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출액을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르와 페트롤륨 에테르(b.p. 60 80℃)의 혼합물 하에 분쇄하고, 생성된 고형물을 수집한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 7-벤질옥시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-히드로퀴나졸린-4-온(10 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.11(s,9H), 3.89(s,3H), 5.3(s,2H), 5.9(s,2H), 7.27(s,1H), 7.35(m,1H), 7.47(t,2H), 7.49(d,2H), 7.51(s,1H), 8.34(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(7 g), 10% 팔라듐/활성탄 촉매(0.7 g), DMF(50 ml), 메탄올(50 ml), 아세트산(0.7 ml) 및 에틸 아세테이트(250 ml)의 혼합물을 수소의 대기압 하에 40 분 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하고, 생성된 고형물을 수집한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4.36 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.1(s,9H), 3.89(s,3H), 5.89(s,2H), 7.0(s,1H), 7.48(s,1H), 8.5(s,1H).

디에틸 아조디카르복실레이트(3.9 ml)를 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(5 g), 3-브로모프로판올(2.2 ml), 트리페닐포스핀(6.42 g) 및 염화메틸렌(50 ml)의 교반된 혼합물에 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 19:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.12(s,9H), 2.32(t,2H), 3.7(t,2H), 3.9(s,3H), 4.25(t,2H), 5.9(s,2H), 7.20(s,1H), 7.61(s,1H), 8.36(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(2.89 g)와 피페리딘(10 ml)의 혼합물을 교반하고, 100℃로 1 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 염화메틸렌과 염화암모늄 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세정하고, 황산마네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 이로써 6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2.4 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.15(s,9H), 1.35-1.5(m,1H), 1.6-1.8(m,3H), 1.8-1.9(d,2H), 2.2-2.3(m,2H), 2.95(t,2H), 3.25(t,2H), 3.55(d,2H), 3.95(s,3H), 4.25(t,2H), 5.94(s,2H), 7.24(s,1H), 7.56(s,1H), 8.36(s,1H).

이렇게 얻어진 물질과 메탄올(50 ml) 중의 암모니아의 7N 용액으로 이루어진 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 디에틸 에테르와 디에틸 에테르와 염화메틸렌의 1:1 혼합물의 순서로 세정한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온

(1.65 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.3-1.4(m,2H), 1.4-1.55(m,4H), 1.85-1.95(m,2H), 2.35(br s,4H), 2.4(t,2H), 3.9(s,3H), 4.15(t,2H), 7.11(s,1H), 7.44(s,1H), 7.9(s,1H),

이렇게 얻어진 물질, 염화티오닐(15 ml) 및 DMF(1.5 ml)의 혼합물을 가열하여 3 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 이 혼합물을 다시 증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌과 중탄산나트륨 포화 수용액(이것의 염기도는 6N 수성 수산화나트륨의 첨가에 의해 pH 10으로 조정됨) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 이로써 4-클로로-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린(1.2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.35-1.45(m,2H), 1.5-1.6(m,4H), 1.9-2.05(m,2H), 2.4(br s,4H), 2.45(t,2H), 4.0(s,3H), 4.29(t,2H), 7.41(s,1H), 7.46(s,1H), 8.9(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(0.5 g)를 이소프로판올(10 ml) 중의 암모니아의 1M 용액에 용해시켰다. 액상 암모니아(1 ml)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 카리우스관 내에 밀봉하였다. 반응 혼합물을 120℃로 16 시간 동안 가열하였다. 이 카리우스관을 냉각시키고, 개봉한 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 2N 수산화나트륨 수용액 하에 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 물과 메틸 t-부틸 에테르의 순서로 세정하였다. 이로써 4-아미노-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린(0.225 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.37(d,2H), 1.49(t,4H), 1.91(m,2H), 2.3(s,4H), 2.37(t,2H), 3.86(s,3H), 4.1(t,2H), 7.04(s,1H), 7.38(s,2H), 7.54(s,1H), 8.22(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 317.

[12] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.1(m,2H), 2.5(br s,4H), 2.7(t,2H), 3.75(t,4H), 4.25(t,2H), 7.15(d,1H), 7.3(m,2H), 7.5(d,2H), 8.1(d,1H), 8.85(s,1H), 9.05(s,1H), 12.1(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 476 및 478.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다:

포름아미드(30 ml) 중의 2-아미노-4-플루오로벤조산(3 g)의 용액을 150℃로 6 시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 얼음과 물의 1:1 혼합물(250 ml)에 부어 넣고, 침전된 고형물을 수집한 후, 물로 세정하고, 건조시켜 7-플루오로-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2.6 g)을 얻었다.

나트륨 금속(4.4 g)을 벤질 알콜(100 ml)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 80℃로 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 40℃로 냉각시키고, 7-플루오로-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(7.8 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 130℃로 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고, 18 시간 동안 더 교반하였다. 용액을 물(800 ml)로 급냉시키고, 진한 염산의 첨가에 의해 pH 3의 산성으로 만들었다. 생성된 침전물을 수집하고, 물과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 다음, 진공 하에 60℃에서 4 시간 동안 건조시켰다. 이로써 7-벤질옥시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(7.02 g)을 얻었다.

이렇게 얻어진 물질, 포스포러스 펜타설파이드(phosphorus pentasulfide)(12.5 g)과 피리딘(350 ml)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 8 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 물(1 L)에 부어 넣었다. 침전물을 수집하고, 물로 세정하였다. 이렇게 얻어진 고형물을 6N 수산화나트륨 수용액에 용해시키고, 용액을 여과하였다. 여과액을 6N 수성 염산의 첨가에 의해 pH 2의 산성으로 만들었다. 생성된 침전물을 수집하고, 물로 세정한 후, 진공 하에 60℃에서 건조시켰다. 이로써 7-벤질옥시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-티온(7.42 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 5.32(s,2H), 7.25(d,1H), 7.32(m,1H), 7.4(m,1H), 7.45(t,2H), 7.55(d,2H), 8.15(s,1H), 8.5(d,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(3.45 g)를 THF(13 ml)에 용해시키고, 1N 수산화나트륨 수용액(25.7 ml)을 첨가하였다. 요오드화메틸렌(0.97 ml)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 2N 수성 염산의 첨가에 의해 중성으로 만들고, 혼합물을 물의 첨가에 의해 희석시켰다. 생성된 고형물을 수집하고, 물로 세정한 후, 진공 하에 건조시켜 7-벤질옥시-4-메틸티오퀴나졸린(3.3 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 2.67(s,3H), 5.32(s,2H), 7.3-7.45(m,5H), 7.5(d,2H), 8.05(d,1H), 8.9(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(3 g)와 트리플루오로아세트산(30 ml)의 혼합물을 가열하여 5 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 물에 현탁시키고, 완전 용해가 될 때까지 고체 중탄산나트륨을 첨가하였다. 이 용액을 디에틸 에테르로 추출하였다. 수 층을 2N 수성 염산의 첨가에 의해 pH 2의 산성으로 만들고, 생성된 침전물을 수집한 후, 물과 디에틸 에테르의 순서로 세정하고, 진공 하에 증발시켰다. 이로써 7-히드록시-4-메틸티오퀴나졸린(2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 2.7(s,3H), 7.15(d,1H), 7.25(m,1H), 8.0(d,1H), 8.9(s,1H).

디에틸 아조디카르복실레이트(2.92 g)를 7-히드록시-4-메틸티오퀴나졸린(2.5 g), 4-(3-히드록시프로필)모르폴린(Bull. Soc. Chim. Fr.,1992, 1117; 2.47 g), 트리페닐포스핀(4.45 g) 및 염화메틸렌(65 ml)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 디에틸 에테르의 1:1 혼합물과 1N 염산 수용액 사이에 분배시켰다. 수 층을 분리하고, 고체 중탄산나트륨의 첨가에 의해 pH 9의 염기성으로 만든 후, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물과 염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌, 에틸 아세테이트 및 메탄올로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물(6:3:1 내지 5:3:2 내지 75:0:25)을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마트그래피로 정제하였다. 이로써 4-메틸티오-7-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린(2.03 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.2-2.3(m,2H), 2.7(s,3H), 3.05-3.25(m,2H), 3.35(t,2H), 3.55(d,2H), 3.7(t,2H), 4.05(d,2H), 4.32(t,2H), 7.38(d,1H), 7.4(s,1H), 8.1(d,1H), 9.05(d,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 320.

이렇게 얻어진 물질의 일부(0.5 g)와 메탄올 중의 암모니아 기체 용액(7M; 50 ml)로 이루어진 혼합물을 압력 용기에 넣고 밀봉한 후, 120℃로 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌, 메탄올 및 1% 수산화암모늄 수용액으로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질을 디에틸 에테르 하에 분쇄하고, 생성된 고형물을 분리한 후, 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 4-아미노-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(0.35 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.0-2.15(m,2H), 2.5(br s,4H), 2.6(t,2H), 3.75(br s,4H), 4.2(t,2H), 5.65(br s,2H), 7.1(d,1H), 7.2(s,1H). 7.65(d,1H), 8.55(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 280.

[13] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.05(m,2H), 2.75(t,2H), 3.0-3.15(m,8H), 4.2(t,2H), 7.1(d,1H), 7.2-7.35(m,2H), 7.5(d,2H), 8.2(d,1H), 8.8(s,1H), 9.45(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 524 및 526; 원소 분석: 실험치 C,50.0; H,4.4; N,13.3; $C_{22}H_{23}N_5O_4Cl_2S$ 이론치 C,50.39; H,4.42; N,13.35%.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진

-4-일)프로폭시}퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

3-아미노프로판-1-올(0.650 ml)과 디비닐 설폰(1 g)의 혼합물을 110℃로 45 분 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염화메틸렌과 메탄올의 1:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올(0.8 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.7-1.8(m,2H), 2.73(t,2H), 3.06(br s,8H), 3.25(s,1H), 3.78(t,2H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 194.

디에틸 아조디카르복실레이트(3.3 ml)를 7-히드록시-4-메틸티오퀴나졸린

(1.34 g), 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올(2.03 g), 트리페닐포스핀(5.51 g) 및 염화메틸렌(100 ml)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 초기에는 에틸 아세테이트를, 그리고 나중에는 에틸 아세테이트와 에탄올의 24:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시]-4-메틸티오퀴나졸(1.79 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.05(m,2H), 2.7(s,3H), 2.73(t,2H), 3.05(m,8H), 4.2(t,2H), 7.15(m,1H), 7.2(d,1H), 8.0(d,1H), 8-9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 368.

바로 상기 주[12]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 이렇게 얻어진 물질의 일부(0.5 g)를 메탄올 중에서 암모니아 기체와 반응시켰다. 이 반응 생성물은 클로로포름과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-아미노-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시]퀴나졸린(0.45 g)을 얻었다; MR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.05(m,2), 2.75(t,2H), 3.0-3.1(m,8H), 4.2(t,2H), 5.5(br s,2H), 7.15(m,1H), 7.2(s,1H), 7.65(d,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 337.

[14] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$ 및 CF_3CO_2D) 3.0-3.4(m,2H), 3.4(br d,2H), 3.6-3.7(m,2H), 3.95(br d,2H), 4.25(s,2H), 5.2(s,2H), 7.32(t,1H), 7.5(d,2H), 7.5-7.6(m,2H), 8.9(d,1H), 9.2(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 486 및 488; 원소 분석: 실험치 C,55.4; H,4.3; N,14.1; $C_{23}H_{21}N_5O_3Cl_2 0.6H_2O$ 이론치 C, 55.57; H,4.50; N,14.09%.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

디에틸 아조디카르복실레이트(2.46 ml)를 7-히드록시-4-메틸티오퀴나졸린

(1.2 g), 4-모르폴리노부트-2-인-1-올(J. Amer. Chem. Soc.,1957,79, 6186; 1.26 g), 트리페닐포스핀(4.09 g) 및 염화메틸렌(35 ml)의 교반된 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 초기에는 염화메틸렌을, 이후에는 염화메틸렌과 메탄올의 19:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 얻어진 물질을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 생성된 고형물을 수집하고, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 4-메틸티오-7-(4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시)퀴나졸린(1.3 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.5(t,4H), 2.7(s,3H); 3.32(t,2H), 3.7(t,4H), 4.9(t,2H), 7.2(d,1H), 7.35(d,1H), 8.0(d,1H), 8.9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 330.

상기 주[12]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 이렇게 얻어진 물질의 일부(0.5 g)를 메탄올 중의 암모니아 기체의 포화 용액과 반응시켰다. 반응 생성물은 염화메틸렌, 메탄올 및 1% 수산화암모늄 수용액으로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-아미노-7-(4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시)퀴나졸린

(0.283 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.4(m,4H), 3.3(t,2H), 3.5(m,4H), 5.0(s,2H), 7.15(m,1H), 7.18(d,1H), 7.6(br s,2H), 8.15(d,1H), 8.32(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+Na^+$ 321; 원소 분석: 실험치 C,63.8; H,6.1; N,18.7; $C_{16}H_{18}N_4O_2 0.2H_2O$ 이론치 C,63.65; H,6.14; N,18.55%.

[15] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 3.0-3.1(m,2H), 3.4(d,2H), 3.65(t,2H), 3.85(d,2H), 4.0(d,2H), 4.95(br s,2H), 6.0(m,1H), 6.3(m,1H), 7.4(t,1H), 7.45(s,1H), 7.55(m,1H), 7.6(d,2H), 8.85(d,1H), 9.17(s,1H); 질량 스펙트럼: M+Na $^+$ 510 및 512; 원소 분석: 실험치 C,56.2; H,4.7; N,14.2; $C_{23}H_{23}N_5O_3Cl_2$ 이론치 C. 56.57; H,4.75; N,14.34%.

상기 주[12]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여,E)-4-모르폴리노부트-2-엔-1-올(J. Med. Chem., 1972,15, 110-112; 1.27 g)을 7-히드록시-4-메틸티오퀴나졸린(1.2 g)과 반응시켜 4-메틸티오-7-[(E)-4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시]퀴나졸린(1.15 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.45(br s,4H), 2.7(s,3H), 3.05(d,2H), 3.7(t,4H), 4.7(d,2H), 5.9(m,2H), 7.15-7.25(m,2H), 7.95(d,1H), 8.9(d,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 332.

상기 주[12]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-메틸티오-7-[(E)-4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시]퀴나졸린(0.5 g)을 메탄올 중의 암모니아 기체의 포화 용액과 반응시켰다. 반응 생성물은 염화메틸렌, 메탄올 및 1% 수산화암모늄 수용액으로 이루어지는 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-아미노-7-[(E)-4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시]퀴나졸린(0.327 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.35(br s,4H), 3.0(br s,2H), 3.56(t,4H), 4.7(br s,2H), 5.9(br s,2H), 7.05(s,2H), 7.1(m,1H), 7.6(br s,2H), 8.12(d,1H), 8.3(s,1H); 질량 스펙트럼: M+Na $^+$ 323; 원소 분석: 실험치 C,63.1; H,6.7; N,18.4; $C_{16}H_{20}N_4O_2 0.2H_2O$ 이론치 C,63.22; H,6.76; N,18.51%.

[16] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.4(m,1H), 1.7(m,3H), 1.9(m,2H), 3.1(t,2H), 3.65(m,4H), 4.05(s,3H), 4.65(t,2H), 7.45(t,1H), 7.52(s,1H), 7.62(d,2H), 8.3(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 490 및 492.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(2-피페리디노에톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(25.1 g), 염화티오닐(450 ml) 및 DMF(1 ml)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 2 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 톨루엔에 용해시킨 후, 용액을 증발시켰다. 생성된 고형물을 염화메틸렌(500 ml)에 현탁시키고, 고체 탄산칼륨(39 g)을 첨가한 후, 이 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 물(500 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 10 분 동안 더 교반하였다. 염화메틸렌 층을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 에틸 아세테이트의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 7-벤질-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(21.54 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 4.0(s,3H), 5.36(s,2H), 7.31-7.46(m,4H), 7.51(d,2H), 7.58(s,1H), 8.88(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(3 g)를 이소프로판올(50 ml) 중의 암모니아의 1M 용액에 용해시켰다. 액상 암모니아(5 ml)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 카리우스관 내에 밀봉하였다. 반응 혼합물을 120℃로 16 시간 동안 가열하였다. 카리우스관을 냉각시키고, 개봉한 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 2N 수산화나트륨 수용액 하에 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고형물을 물과 메틸 t-부틸 에테르의 순서로 세정하였다. 이로써 4-아미노-7-벤질옥시-6-메톡시퀴나졸린(2.65 g)을 얻었다; MR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 3.88(s,3H), 3.9(s,3H), 7.2(s,1H), 7.63(s,2H), 7.69(s,1H), 8.38(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 230.

4-아미노-7-벤질옥시-6-메톡시퀴나졸린(4.15 g) 및 트리플루오로아세트산(35 ml)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 1 시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 염화메틸렌과 톨루엔의 혼합물에 재용해시킨 후, 용매를 증발시켰다. 이렇게 얻어진 고형물을 물에 현탁시키고, 2N 수산화나트륨 수용액의 첨가에 의해 pH 11의 염기성으로 만들었다. 이어서, 혼합물을 1N 염산 수용액의 첨가에 의해 pH7의 중성으로 만들었다. 생성된 고형물을 수집하고, 물과 아세토니트릴의 순서로 세정한 후, 진공 하에 오산화인으로 건조시켰다. 이로써 4-아미노-7-히드록시-메톡시퀴나졸린(2.55 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 3.9(s,3H), 7.05(s,1H), 7.65(s,1H), 8.0(br s,2H), 8.35(s,1H), 10.0-11.0(br s,1H).

이렇게 생성된 물질의 일부(0.15 g)와 트리페닐포스핀(0.31 g)을 DMF(3 ml)에 용해시켰다. THF(3 ml)를 첨가하여 출발물질을 부분 침전시켰다. THF(1 ml) 중의N-(2-히드록시에틸)피페리딘(0.111 g)의 용액을 첨가한 다음, 디에틸 아조디카르복실레이트(0.186 ml)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에 30 분 동안 교반하였다. 트리페닐포스핀의 일부(0.105 g),N-(2-히드록시에틸)피페리딘(0.02 g) 및 디에틸 아조디카르복실레이트(0.062 ml)를 더 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 더 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 필요한 출발물질(0.18 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.4(m,1H), 1.7(m,3H), 1.8(m,2H), 3.15(m,2H), 3.65(m,4H), 3.95(s,3H), 4.55(t,2H), 7.3(s,1H), 7.9(s,1H), 8.75(s,1H), 9.45(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 303.

[17] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃에서 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.3(m,2H), 3.15(m,2H), 3.35(m,2H), 3.55(m,2H), 3.7(t,2H), 4.0(s,3H), 4.05(m,2H), 4.35(t,2H), 7.45(t,1H), 7.63(d,2H), 8.25(s,1H), 8.3(s,1H), 8.95(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 506 및 508.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 설명한 것과 유사한 절차를 이용하여 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과N-(3-히드록시프로필)모르폴린을 반응시킴으로써 제조하였다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.25(m,2H), 3.15(m,2H), 3.35(m,2H), 3.55(m,2H), 3.7(t,2H), 3.95(s,3H), 4.05(m,2H), 4.3(t,2H), 7.35(s,1H), 7.85(s,1H), 8.75(s,1H), 9.4(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 319.

[18] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3COOD) 2.3(m,2H), 2.95(s,3H), 3.2-3.8(br s,8H), 3.45(m,2H), 4.05(s,3H), 4.35(t,2H), 7.45(t,1H), 7.47(s,1H), 7.62(d,2H), 8.3(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 519 및 521.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과 1-(3-히드록시프로필)-4-메틸피페라진을 반응시킴으로써 제조하였다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.3(m,2H), 2.95(s,3H), 3.2-3.8(br s,8H), 3.4(m,2H), 3.95(s,3H), 4.3(t,2H), 7.25(s,1H), 7.85(s,1H), 8.75(s,1H), 9.4(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 332.

[19] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.9(m,2H), 2.05(m,2H), 2.25(m,2H), 3.1(m,2H), 3.35(m,2H), 3.65(m,2H), 4.05(s,3H), 4.35(t,2H), 7.45(t,1H), 7.47(s,1H), 7.63(d,2H), 8.3(s,1H), 9.1(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490 및 492.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과N-(3-히드록시프로필)피롤리딘을 반응시킴으로써 제조하였다. 이로써 필요한 출발 물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.9(m,2H), 2.05(m,2H), 2.25(m,2H), 3.05(m,2H), 3.35(m,2H), 3.65(m,2H), 3.95(s,3H), 4.3(t,2H), 7.25(s,1H), 7.85(s,1H), 8.75(s,1H), 9.4(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 303.

[20] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.3(m,2H), 3.5(t,2H), 3.65(m,4H), 3.85(m,4H), 4.05(s,3H), 4.35(t,2H), 7.43(t,1H), 7.46(s,1H), 7.65(d,2H), 8.3(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 554 및 556.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진

-4-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과N-(3-히드록시프로필)-1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진을 반응시킴으로써 제조하였다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.3(m,2H), 3.5(m,2H), 3.65(m,4H), 3.85(m,4H), 3.95(s,3H), 4.25(t,2H), 7.25(s,1H), 7.85(s,1H), 8.75(s,1H), 9.4(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 367.

[21] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.95(s,3H), 3.35(s,3H), 3.4(m,1H), 3.55(m,1H), 3.75(m,4H), 4.05(s,3H), 4.65(t,2H), 7.45(t,1H), 7.50(s,1H), 7.65(d,2H), 8.3(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 494 및 496.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-{2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시}-퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에탄올을 반응시킴으로써 제조하였다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.95(s,3H), 3.35(s,3H), 3.4(m,1H), 3.55(m,1H), 3.75(br m,4H), 3.95(s,3H), 4.55(t,2H), 7.25(s,1H), 7.85(s,1H), 8.75(s,1H), 9.45(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 307.

출발물질로 사용된 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에탄올은 다음과 같이 제조하였다:

2-메틸아미노에탄올(5.4 g), 2-브로모에틸 메틸 에테르(10 g), 트리에틸아민(10 ml) 및 아세토니트릴(70 ml)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 16 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 유기 용액을 분리하고, 증발시켜 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에탄올(3 g, 31%)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.35(s,3H), 2.6(t,2H), 2.65(t,2H), 3.35(s,3H), 3.5(t,2H), 3.6(t,2H).

[22] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.3(m,2H), 3.05(s,3H), 3.35(t,2H), 4.05(s,3H), 4.4(t,2H), 7.45(m,2H), 7.65(d,2H), 8.29(s,1H), 9.1(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 499 및 501.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-메실프로폭시)퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과 3-메실프로판올을 반응시킴으로써 제조하였다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.3(m,2H), 3.05(s,3H), 3.3(t,2H), 3.95(s,3H), 4.3(t,2H), 7.2(s,1H), 7.85(s,1H), 8.75(s,1H), 9.45(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 312.

출발물질로 사용된 3-메실프로판올은 다음과 같이 제조하였다:

3-클로로퍼옥시벤조산(25 g)을 조금씩 염화메틸렌(100 ml) 중의 3-메틸티오프로판올(5 ml)의 용액에 첨가하고, 동시에 반응 온도를 25℃로 유지하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 수(200 ml) 중의 아황산나트륨(6.5 g)의 수용액으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 증발시켰다. 백색 잔류물을 아세톤 하에 분쇄하고, 생성된 용액을 증발시켜 고형물을 얻은 후, 이것을 염화메틸렌에 용해시켰다. 산화알루미늄(90 Å 메쉬)을 첨가하고, 이 혼합물을 15 분 동안 방치하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 3-메실프로판올을 무색 오일(4.46 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.9-2.1(br s,1H), 2.15(m,2H), 2.95(s,3H), 3.2(t,2H), 3.85(t,2H).

[23] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.45(m,2H), 4.0(s,3H), 4.25(t,2H), 4.6(t, 2H), 7.38(s,1H), 7.43(t,1H), 7.63(d,2H), 7.77(s,1H), 8.22(s,1H), 8.26(s,1H), 9.03(s,1H); 질량 스펙트럼 : $M+H^+$ 488 및 490.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시]퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과 N^1-(3-히드록시프로필)-1,2,3-트리아졸(후술하는 주[106] 참조)을 반응시킴으로써 제조하였다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.4(m,2H), 3.95(s,3H), 4.15(t,2H), 4.6(t,2H), 7.15(s,1H), 7.75(s,1H), 7.85(s,1H), 8.2(s,1H), 8.75(s,1H), 9.45(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 301.

[24] 아세토니트릴을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 35℃로 7 시간 동안 가열한 후, 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 아세토니트릴과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$ 및 CF_3CO_2D) 3.55(t,2H), 4.0(s,3H), 4.65(t,2H), 7.45(t,1H), 7.5(s,1H), 7.65(d,2H), 8.15(d,2H), 8.3(s,1H), 8.95(d,2H), 9.1(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 484 및 486.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[2-(4-피리딜)에톡시]퀴나졸린은 상기 주[16]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 4-아미노-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과 4-(2-히드록시에틸)피리딘(Zhur. Obshchei. Khim., 1958,28,103-110)을 반응시킴으로써 제조하였다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$ 및 CF_3CO_2D) 3.5(t,2H), 3.9(s,3H), 4.6(t,2H), 7.3(s,1H), 7.85(s,1H), 8.15(d,2H), 8.75(s,1H), 8.95(d,2H), 9.4(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 297.

[25] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: ($CDCl_3+CD_3CO_2D$) 1.78-1.9(m,2H), 2.05-2.3(m,3H), 2.64(t,2 H), 2.7(s,3H), 3.59(d,2H), 4.04(s,3H), 4.1(d,2H), 7.25(s,1H), 7.44(s,2H), 7.74(s,1H), 8.2-8.6(m, CD_3CO_2H에 의해 부분적으로 불명료해짐), 8.71(s,1H), 12.4(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 524 및 526.

[26] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.41-1.56(m,2H), 1.85-2.05(m,5H), 2. 3(s,3H), 2.91(d,2H), 3.96(s,3H), 4.03(d,2H), 6.74(m,1H), 7.1(m,1H), 7.18(s,1H), 7.28(s,1H), 8.11(m,1 H), 8.46(s,1H), 8.88(s,1H), 12.86(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 458.

[27] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.58(m,2H), 1.87-2.08(m,5H), 2. 31(s,3H), 2.93(d,2H), 3.84(s,3H), 4.02(d,2H), 6.9(m,2H), 7.28(m,2H), 8.16(m,1H), 8.76(s,1H), 8.86(s, 1H), 12.65(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 458.

[28] 염화메틸렌을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물을 DMF와의 1:1 부가물로서 얻었고, 이 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.55(m,2H), 1.9-2.1(m,5H), 2.3(s,3H), 2.88(s,3H), 2.93(s, 3H), 2.9(m, DMF 시그날에 의해 부분적으로 불명료해짐), 3.72(s,3H), 3.85(s,3H), 3.91(s,3H), 4.01(d,2H), 6. 6(m,1H) 6.86(d,1H), 7.28(s,1H), 7.36(s,1H), 7.98(d,1H), 8.02(s,1H), 8.55(s,1H), 8.87(s,1H), 12.75(s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 482(모(母) 이온에 상대적인 것임).

[29] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.55(m,2H), 1.85-2.1(m,5H), 2.29 (s,3H), 2.9(d,2H), 3.8(s,3H), 3.82(s,3H), 3,96(s,3H), 4.03(d,2H), 6.48(m,1H), 6.56(d,1H), 7.25(s,1H), 7.38(s,1H), 8.08(d,1H), 8.72(s,1H), 9.07(s,1H), 12.4(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 482.

[30] 염화메틸렌을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.1 7(br s,12H), 1.4-1.6(m,2H), 1.7(br s,2H), 1.85-2.1(m,5H), 2.3(s,3H), 2.91(d,2H), 3.3(s,3H), 4.01(d,2 H), 7.2-7.22(m,3H) 7.3-7.4(m,1H), 7.5(s,1H), 8.62(s,1H), 9.7(s,1H), 11.4(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 506.

[31] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.55(m,2H), 1.85-2.1(m,5H), 2.28(s,6H), 2.3(s,3H), 2.34(s,3H), 2.9(d,2H), 3.37(s,3H), 4.01(d,2H), 6.91(s,2H), 7.22(s,1H), 7.3(s,1H), 8.64(s,1H), 8.7(s,1H), 11.8(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 64.

[32] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.44-1.59(m,2H), 1.86-2.08(m,5H), 2.32(d,6H), 2.41(s,3H), 2.94(d,2H), 3.68(s,3H), 4.02(d,2H), 6.92(d,1H), 7.14(d,1H), 7.26(m,1H), 7.46(s,1H), 7.77(s,1H), 8.69(s,1H), 9.31(s,1H), 12.27(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

[33] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.18(t,6H), 1.4-1.55(m,2H), 1.85-2.06(m,5H), 2.3(s,3H), 2.69(q,4H) 2.9(d,2H), 3.3(s,3H), 4.03(d,2H), 7.1-7.3(m,4H), 7.51(s,1H), 8.63(s,1H), 9.73(s,1H), 11.87(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 478.

[34] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.2(t,3H), 1.4-1.6(m,2H), 1.85-2.06(m,5H), 2.3(s,6H), 2.7(q,2H), 2.92(d,2H), 3.32(s,3H), 4.02(d,2H), 7.1-7.3(m,4H), 7.51(s,1H), 8.65(s,1H), 9.77(s,1H), 11.97(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 464.

[35] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.51(m,2H), 1.9-2.1(m,5H), 2.3(s,9H), 2.95(d,2H), 3.52(s,3H), 4.02(d,2H), 7.23(s,1H), 7.25(s,2H), 7.37(s,1H), 8.67(s,1H), 9.32(s,1H), 11.82(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 528 및 530.

[36] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.56(m,2H), 1.81-2.05(m,5H), 2.3(s,3H), 2.38(s,3H), 2.9(d,2H), 3.44(s,3H), 4.03(d,2H), 7.19(d,2H), 7.22(s,1H), 7.33(t,1H), 7.47(s,1H), 8.70(s,1H), 9.67(s,1H), 12.21(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 470.

[37] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.81(s,4H), 2.17(m,2H), 2.57(s,4H), 2.7(t,2H), 3.77(s,3H), 4.26(t,2H), 7.23-7.45(m,2H), 7.38-7.45(m,2H), 8.7(s,1H), 8.96(s,1H), 12.23(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 524 및 526.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

하기 주[38]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 3-피롤리딘-1-일프로필 클로라이드(화학 초록, 128권, 번호 227441; PCT 특허 출원 WO 98/13354)와 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.8(m,4H), 2.18(m,2H), 2.57(s,4H), 2.69(t,2H), 4.05(s,3H), 4.3(t,2H), 7.16(m,1H), 7.28-7.36(m,2H), 7.44(m,1H), 7.57(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 476 및 478.

이렇게 얻어진 물질은 하기 주[38]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.8(m,4H), 2.14(m,2H), 2.54(t,4H), 2.67(t,2H), 3.96(s,3H), 4.23(t,2H), 5.54(s,2H), 6.91(s,1H), 7.23(s,1H), 8.52(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 303.

[38] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.68(s,4H), 2.11(m,2H), 2.3(s,3H), 2.4-2.6(m,6H), 3.72(s,3H), 4.24(t,2H), 7.31(s,2H), 7.43(s,2H), 8.71(s,1H), 9.07(s,1H), 12.27(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 553, 555 및 557.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

7-아세톡시-6-메톡시퀴나졸린-4-온(국제 특허 출원 WO 96/15118, 이것의 실시예 17; 15 g), 염화티오닐(225

ml) 및 DMF(5 ml)의 혼합물을 교반하고, 90℃로 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고, 염화티오닐을 증발시켰다. 이렇게 얻어진 물질을 톨루엔에 용해시키고, 이 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세정하였다. 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 이로써 7-아세톡시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(13.2 g)을 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

이렇게 얻어진 혼합물은 출발물질의 제조에 관한 상기 실시예 1의 일부분인 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 2-브로모-4-플루오로페놀과 반응시켰다. 이로써 7-아세톡시-4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시퀴나졸린(14.7 g)을 얻었다.

이렇게 얻어진 물질의 일부(3 g), 진한 수산화암모늄 용액(0.88 g/ml, 약 14M; 60 ml) 및 메탄올(20 ml)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 이로써 4-(2-브로로-4-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(2.2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 3.99(s,3H), 7.25(s,1H), 7.39(m,1H), 7.54(m,2H), 7.78(m,1H), 8.47(s,1H), 10.82(s,1H); 질량 스펙트럼: M-H$^-$ 363 및 365.

4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(0.94 g), 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 클로라이드(0.5 g), 탄산칼륨(1.42 g) 및 DMF(20 ml)의 혼합물을 교반하고, 65℃로 16 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 여과하고 증발시켰다. 생성된 오일은 염화메틸렌과 2M 메탄올성 암모이나 용액으로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린(0.84 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.72(s,4H), 2.13(m,2H), 2.31(s,3H), 2.4-2.6(m,6H), 4.05(s,3H), 4.29(t,2H), 7.16(m,1H), 7.3(s,1H), 7.35(s,1H), 7.44(m,1H), 7.57(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 505 및 507.

이렇게 얻어진 물질, 액상 암모니아(1 ml) 및 이소프로판올(15 ml) 중의 암모니아의 2M 용액으로 이루어진 혼합물을 카리우스관 내에 밀봉한 후, 120℃로 16 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 증발시켰다. 잔류물을 2N 수산화나트륨 수용액(200 ml) 하에 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 물(400 ml)과 메틸 t-부틸 에테르의 순서로 세정하였다. 이로써 필요한 출발물질(0.55 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.81(s,4H), 2.1(m,2H), 2.29(s,3H), 2.4-2.6(m,6H), 3.96(s,3H), 4.22(t,2H), 5.46(s,2H), 6.9(s,1H), 7.22(s,1H), 8.51(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 332.

중간체로서 사용된 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 클로라이드는 3-모르폴리노프로필 클로라이드의 제조에 관하여 후술하는 주[42]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 1-메틸피페라진과 1-브로모-3-클로로프로판을 반응시킴으로써 제조하였다.

[39] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42(q,2H), 1.58(m,4H), 2.09(m,2H), 2.38(s,4H), 2.49(t,2H), 3.63(s,3H), 4.23(t,2H), 7.18-7.27(m,2H), 7.37(m,2H), 7.41(s,1H), 8.71(s,1H), 9.3(s,1H), 12.34(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 504 및 506.

[40] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.84(m,4H), 2.17(m,2H), 2.56(s,4H), 2.68(t,2H), 3.69(s,3H), 4.28(t,2H), 6.99(t,2H), 7.2-7.3(m,2H), 7.38(s,1H), 8.71(s,1H), 9.3(s,1H), 12.04(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 458.

[41] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.43(m,2H), 1.57-1.76(m,4H), 2.12(m,2H), 2.47(s,4H), 2.54(t,2H), 3.7(s,3H), 4.23(t,2H), 6.94-7.03(m,2H), 7.2-7.31(m,2H), 7.37(s,1H), 8.71(s,1H), 9.26(s,1H), 12.03(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 472.

[42] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.11(m,2H), 2.49(br s,4H), 2.57(t,2H), 3.73(m,7H), 4.26(t,2H), 7.0(t,2H), 7.27(m,1H), 7.3(s,1H), 7.38(s,1H), 8.73(s,1H), 9.24(s,1H), 12.04(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 474.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[38]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 3-모르폴리노프로필 클로라이드와 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.13(m,2H), 2.49(t,4H), 2.58(t,2H), 3.74(t,4H), 4.06(s,3H), 4.29(t,2H), 7.15(m,1H), 7.31(m,1H), 7.37(s,1H), 7.43(m,1H), 8.58(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 492 및 494.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[38]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.09(m,2H), 2.48(t,4H), 2.55(t,2H), 3.61(t,4H), 3.96(s,3H), 4.24(t,2H), 5.44(s,2H), 6.9(s,1H), 7.24(s,1H), 8.52(s,1H).

중간체로서 사용된 3-모르폴리노프로필 클로라이드는 다음과 같이 제조하였다:

모르폴린(52.2 ml)과 1-브로모-3-클로로프로판(30 ml)을 무수 톨루엔(180 ml)에 흡수시킨 다음, 교반하고 70℃로 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 오렌지색 오일을 얻은 후, 이것을 62℃/5 mmHg 및 58℃/2 mmHg에서 진공 증류 수집 분획에 의해 정제하였다. 필요한 화합물을 오일(37.9 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: 1.85(m,2H), 2.3(t,4H), 2.38(t,2H), 3.53(t,4H), 3.65(t,2H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 164.

[43] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.71(s,4H), 2.12(m,2H), 2.31(s,3H), 2.42-2.62(m,6H), 3.7(s,3H), 4.27(t,2H), 7.0(m,2H), 7.21-7.32(m,2H), 7.38(s,1H), 8.73(s,1H), 9.62(s,1H), 12.08(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 487.

[44] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.46(m,2H), 1.64(m,4H), 2.55(t,4H), 2.9(t,2H), 3.68(s,3H), 4.3(t,2H), 6.95-7.04(m,3H), 7.28(m,1H), 7.4(s,1H), 8.73(s,1H), 9.38(s,1H), 12.1(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 458.

[45] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.49(m,2H), 1.63(m,4H), 2.56(t,4H), 2.8(t,2H), 3.7(s,3H), 4.32(t,2H), 7.3(s,1H), 7.34(s,1H), 7.43(s,2H), 8.72(s,1H), 9.22(s,1H), 12.32(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 524 및 526.

[46] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.8(m,4H), 2.15(m,2H), 2.53(s,4H), 2.66(t,2H), 3.58(s,3H), 4.25(t,2H), 7.29(s,1H), 7.32-7.45(m,3H), 7.54(d,1H), 8.68(s,1H), 9.38(s,1H), 12.55(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 507.

[47] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.38(s,6H), 2.88(t,2H), 3.57(s,3H), 4.27(t,2H), 6.98(t,3H), 7.27(s,1H), 7.51(s,1H), 8.71(s,1H), 9.81(s,1H), 12.25(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 418.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(2-디메틸아미노에톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[38]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 2-디메틸아미노에틸 클로라이드와 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-7-(2-디메틸아미노에톡시)-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.39(s,6H), 2.9(t,2H), 4.04(s,3H), 4.31(t,2H), 7.22(t,1H), 7.32(s,1H), 7.41(m,2H), 7.52(s,1H), 8.6.(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 436 및 438.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[38]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.21(s,6H), 2.68(t,2H), 3.87(s,3H), 4.14(t,2H), 7.07(s,1H), 7.37(s,2H), 7.55(s,1H), 8.22(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 263.

[48] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.38(s,6H), 2.87(t,2H), 3.49(s,3H), 4.26(t,2H), 7.24(s,2H), 7.4(d,2H), 7.53(s,1H), 8.72(s,1H), 9.8(s,1H), 12.47(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450 및 452.

[49] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.47(t,2H), 3.74(m,4H), 3.89(s,3H), 4.33(t,2H), 4.42(s,1H), 7.01(t,3H), 7.28(m,2H), 8.0(s,1H), 8.73(s,1H), 11.9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 459.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[38]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 2-(2-옥소이미다졸린-1-일)에틸 클로라이드(Indian J. Chem. Sect. B, 1982,21B, 928-940)와 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[2-(2-옥소이미다졸린-1-일)에톡시]퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.47(t,2H), 3.75(m,4H), 4.05(s,3H), 4.35(t,2H), 4.47(s,1H), 7.21(t,1H), 7.30(s,1H), 7.41(t,2H), 7.54(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 477 및 479.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[38]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.23(t,2H), 3.48(m,4H), 3.87(s,3H), 4.2(t,2H), 6.4(s,1H), 7.1(s,1H), 7.4(s,2H), 7.58(s,1H), 8.23(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 304.

[50] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.48(t,2H), 3.73(m,7H), 4.32(t,2H), 4.48(s,1H), 7.13(m,2H), 7.44(t,3H), 8.74(s,1H), 9.1(s,1H), 12.27(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 491 및 493.

[51] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.87(m,4H), 2.71(s,4H), 3.06(t,2H), 3.58(s,3H), 4.33(t,2H), 7.1-7.27(m,2H), 7.36-7.46(m,3H), 8.73(s,1H), 9.5(s,1H), 12.37(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 476 및 478.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일에톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[38]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 2-피롤리딘-1-일에틸 클로라이드와 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(2-피롤리딘

-1-일에톡시)퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.83(m,4H), 2.69(m,4H), 3.06(t,2H), 4.04(s,3H), 4.34(t,2H), 7.21(t,1H), 7.31(s,1H), 7.4(t,2H), 7.53(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 462 및 464.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[38]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.7(s,4H), 2.5(m,4H), 2.83(t,2H), 3.87(s,3H), 4.19(t,2H), 7.07(s,1H), 7.39(s,2H), 7.56(s,1H), 8.23(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 289.

[52] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.87(s,4H), 2.73(s,4H), 3.07(t,2H), 3.65(s,3H), 4.34(t,2H), 6.99(t,3H), 7.28(m,1H), 7.43(s,1H), 8.75(s,1H), 9.47(s,1H), 12.11(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 444.

[53] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.6(t,4H), 2.92(t,2H), 3.58(s,3H), 3.74(t,4H), 4.28(t,2H), 7.11-7.27(m,2H), 7.37-7.45(m,3H), 8.73(s,1H), 9.47(s,1H), 12.36(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 492 및 494.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(2-모르폴리노에톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[38]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 2-모르폴리노에틸 클로라이드와 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(2-모르폴리노에톡시)퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.63(t,4H), 2.98(t,2H), 3.76(t,4H), 4.06(s,3H), 4.34(t,2H), 7.22(t,1H), 7.32(s,1H), 7.41(t,2H), 7.52(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 478 및 480.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[38]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.5(m,4H), 2.75(t,2H), 3.58(t,4H), 3.87(s,3H), 4.2(t,2H), 7.09(s,1H), 7.39(s,2H), 7.58(s,1H), 8.24(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 305.

[54] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.63(t,4H), 3.04(t,2H), 3.61(s,3H), 3.76(t,4H), 4.33(t,2H), 6.99(t,2H), 7.27(m,2H), 7.45(s,1H), 8.74(s,1H), 9.57(s,1H), 12.15(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 460.

[55] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.8(m,4H), 2.15(m,2H), 2.33(s,6H), 2.57(br s,4H), 2.69(t,2H), 3.41(s,3H), 4.26(t,2H), 7.14(m,3H), 7.28(s,1H), 7.5(s,1H), 8.66(s,1H), 9.66(s,1H), 11.95(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

[56] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.09(m,2H), 2.32(s,6H), 2.46(t,4H), 2.55(t,2H), 3.4(s,3H), 3.71(t,2H), 4.25(t,2H), 7.11(m,3H), 7.28(s,1H), 7.49(s,1H), 8.66(s,1H), 9.61(s,1H), 11.91(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

[57] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.72(s,4H), 2.1(m,2H), 2.3(s,3H), 2.33(s,6H), 2.4-2.6(m,6H), 3.4(s,3H), 4.23(t,2H), 7.16(m,3H), 7.28(s,1H), 7.49(s,1H), 8.66(s,1H), 9.64(s,1H), 11.91(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 479.

[58] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.85(m,4H), 2.34(s,6H), 2.68(s,4H), 3.05(t,2H), 3.31(s,3H), 4.3(t,2H), 7.14(m,3H), 7.26(s,1H), 7.56(s,1H), 8.65(s,1H), 9.87(s,1H), 11.98(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 436.

[59] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.47(s,2H), 1.64(m,4H), 2.32(s,6H), 2.55(s,4H), 2.91(t,2H), 3.36(s,3H), 4.32(t,2H), 7.14(m,3H), 7.26(s,1H), 7.54(s,1H), 8.66(s,1H), 9.79(s,1H), 11.98(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

[60] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.31(s,6H), 2.61(m,4H), 2.94(t,2H), 3.27(s,3H), 3.76(t,4H), 4.31(t,2H), 7.15(m,3H), 7.26(s,1H), 7.59(s,1H), 8.67(s,1H), 9.97(s,1H), 12.01(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 452.

[61] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.33(s,6H), 3.35(s,3H), 3.46(t,2H), 3.72(m,4H), 4.28(t,2H), 4.67(s,1H), 7.14(m,3H), 7.25(s,1H), 7.61(s,1H), 8.67(s,1H), 9.91(s,1H), 11.98(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 451.

[62] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.33(s,6H), 2.39(s,6H), 2.87(t,2H), 3.28(s,3H), 4.26(t,2H), 7.12(m,3H), 7.26(s,1H), 7.58(s,1H), 8.66(s,1H), 9.97(s,1H), 12.02(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 410.

[63] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.81(m,4H), 2.16(m,2H), 2.31(s,6H), 2.59(s,4H), 2.7(t,2H), 3.52(s,3H), 4.26(t,2H), 7.27(m,3H), 7.39(s,1H), 8.67(s,1H), 9.34(s,1H), 11.83(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 528 및 530.

[64] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.45(q,2H), 1.6(m,4H), 2.13(m,2H), 2.3(s,6H), 2.44(s,4H), 2.54(t,2H), 3.53(s,3H), 4.25(t,2H), 7.29(m,3H), 7.37(s,1H), 8.68(s,1H), 9.27(s,1H), 11.81(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 542 및 544.

[65] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.12(m,2H), 2.3(s,6H), 2.5(t,4H), 2.58(t,2H), 3.5(s,3H), 3.5(t,4H), 4.27(t,2H), 7.22-7.29(m,3H), 7.41(s,1H), 8.67(s,1H), 9.44(s,1H), 11.87(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 544 및 546.

[66] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.66(s,1OH), 2.11(m,2H), 2.3(s,3H), 2.4-2.6(m,6H), 3.58(s,3H), 4.24(t,2H), 7.25(s,3H), 7.34(s,1H), 8.67(s,1H), 9.2(s,1H), 11.79(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 557 및 559.

[67] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.49(m,2H), 1.66(m,4H), 2.31(s,6H), 2.54(t,4H), 2.9(t,2H), 3.5(s,3H), 4.32(t,2H), 7.28(m,3H), 7.41(s,1H), 8.69(s,1H), 9.44(s,1H), 11.9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 528 및 530.

[68] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.3(s,6H), 2.64(t,4H), 2.95(t,2H), 3.41(s,3H), 3.77(t,4H), 4.33(t,2H), 7.27(s,3H), 7.48(s,1H), 8.69(s,1H), 9.71(s,1H), 11.97(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 530 및 532.

[69] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.29(s,6H), 3.47(t,2H), 3.62(s,3H), 3.75(m,4H), 4.33(t,2H), 4.44(s,1H), 7.28(m,3H), 7.39(s,1H), 8.68(s,1H), 9.18(s,1H), 11.77(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 529 및 531.

[70] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.39(s,3H), 3.54(s,3H), 3.6(m,2H), 3.75(m,2H), 3.98(t,2H), 4.33(t,2H), 7.24(m,2H), 7.41(m,2H), 7.48(s,1H), 8.73(s,1H), 9.68(s,1H), 12.46(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 481 및 483.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[38]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 2-(2-메톡시에톡시)에틸 토실레이트(이것은 2-(2-메톡시에톡시)에탄올과 토실 클로라이드로 제조함)와 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.4(s,3H), 3.6(m,2H), 3.76(m,2H), 4.03(m,5H), 4.39(t,2H), 7.21(m,1H), 7.34(s,1H), 7.41(t,2H), 7.51(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 467 및 469.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[38]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.23(s,3H), 3.46(m,2H), 3.6(m,2H), 3.79(t,2H), 3.88(s,3H), 4.2(t,2H), 7.08(s,1H), 7.39(s,2H), 7.57(s,1H), 8.23(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 294.

[71] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.39(s,3H), 3.6(m,5H), 3.77(m,2H), 4.01(t,2H), 4.36(s,1H), 7.01(t,3H), 7.26(m,2H), 7.46(s,1H), 8.72(s,1H), 9.58(s,1H), 12.16(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 449.

[72] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.31(s,6H), 3.27(s,3H), 3.4(s,3H), 3.6(m,2H), 3.75(m,2H), 3.97(t,2H), 4.34(t,2H), 7.14(m,3H), 7.26(s,1H), 7.57(s,1H), 8.66(s,1H), 9.95(s,1H), 12.03(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 441.

[73] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.54(m,2H), 1.82-2.03(m,5H), 2.3(s,3H), 2.91(d,2H), 3.53(s,3H), 4.02(d,2H), 7.26(m,1H), 7.31-7.47(m,3H), 7.55(d,1H), 8.68(s,1H), 9.49(s,1H), 12.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 508.

[74] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.82(m,4H), 2.66(m,4H), 3.0(t,2H), 4.27(t,2H), 7.2-7.4(m,3H), 7.5(d,2H), 8.05(d,1H), 8.78(s,1H), 9.1(br s,1H), 12.07(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 446 및 448.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(2-피롤리딘-1-일에톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

7-히드록시-4-메틸티오퀴나졸린(6 g)과 메탄올(225 ml) 중의 암모니아 기체의 포화 용액으로 이루어진 혼합물을 압력 용기에 넣고 밀봉한 다음, 120℃에서 40 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-아미노-7-히드록시퀴나졸린(4.9 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 6.9(s,1H), 6.9(d,1H), 9.5(br s,2H), 8.04(d,1H), 8.24(s,1H).

디에틸 아조디카르복실레이트(3.3 ml)를 0℃로 냉각시켜 놓은 4-아미노-7-히록시퀴나졸린(5.16 g), 트리페닐포스핀(16.8 g) 및 염화메틸렌(260 ml)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌, 에틸 아세테이트 및 메탄올의 50:45:5 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드(9.7 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 6.85(s,1H), 7.05(m,1H), 7.5-7.95(m,15H), 8.12(s,1H), 8.5(d,1H), 10.3(br s,1H).

3,3-디메틸-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥사이드(J. Med. Chem.,1994,37,3023; 0.39 g)를 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드(0.2 g),N-(2-히드록시에틸)피롤리딘(0.081 g) 및 염화메틸렌(5 ml)의 교반된 혼합물에 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(10 ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 규조토에 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌, 에틸 아세테이트 및 메탄올 중의 암모니아 포화 용액으로 이루어진 48:50:2 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 트리페닐포스핀N-[7-(2-피롤리딘-1-일에톡시)퀴나졸린-4-일]이미드(0.084 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$ + CF_3CO_2D) 1.93(m,2H), 2.08(m,2H), 3.66(m,2H), 3.73(m,2H), 4.5(m,2H), 7.16(s,1H), 7.42(m,1H), 7.6-8.0(m,15H), 8.62(s,1H), 8.71(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 519.

이렇게 얻어진 물질의 일부(0.42 g), 1N 아세트산 수용액(2 ml) 및 에탄올(2 ml)의 혼합물을 교반하고, 100℃로 15 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켰다. 이로써 4-아미노-7-(2-피롤리딘-1-일에톡시)퀴나졸린을 정량적인 수율로 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[75] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 426 및 428.

[76] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 412 및 414.

[77] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 480 및 482.

[78] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.7(m,6H), 2.55(br s,4H). 2.85(t,2H), 4.25(t,2H), 7.1-7.38(m,4H), 7.48(d,2H), 8.05(d,2H), 8.8(s,1H), 9.02(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 460 및 462.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(2-피페리디노에톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를N-(2-히드록시에틸)피페리딘과 반응시켜 트리페닐포스핀N-[7-(2-피페리디노에톡시)퀴나졸린-4-일]이미드를 21% 수율로 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 533. 이렇게 얻어진 물질은 상기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 수성 아세트산과 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 273.

[79] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) I.45(br m,2H), 1.55-1.75(m,4H), 2.55(br s,4H), 2.85(t,2H), 4.28(t,2H), 7.05(m,2H), 7.12-7.4(m,4H), 8.15(d,1H), 8.8(s,1H), 9.2(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 428.

[80] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.72(m,6H), 2.42(s,3H), 2.55(br s,4H), 2.85(t,2H), 4.3(t,2H), 7.12-7.32(m,5H), 8.35(d,1H), 7.95(d,1H), 8.6(s,1H), 8.8(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 440 및 442.

[81] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 426 및 428.

[82] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 494 및 496.

[83] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.32(s,3H), 2.5(br s,4H), 2.7(br s,4H), 2.9(t,2H), 4.3(t,2H), 7.2(d,1H), 7.25-7.4(m,3H), 7.47(d,2H), 8.05(d,1H), 8.8(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 475 및 477.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를 1-(2-히드록시에틸)-4-메틸피페라진과 반응시켜 트리페닐포스핀N-{7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린-4-일}이미드를 30% 수율로 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 548. 이렇게 얻어진 물질은 상기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 수성 아세트산과 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 288.

출발물질로 사용된 1-(2-히드록시에틸)-4-메틸피페라진은 다음과 같이 제조하였다:

2-브로모에탄올(2.36 g),N-메틸피페라진(1.26 g), 탄산칼륨(5.0 g) 및 에탄올(150 ml)의 혼합물을 교반하고, 80 ℃로 가열하여 18 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 염화메틸렌과 아세톤의 혼합물 하에 분쇄하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 필요한 출발물질을 오일(0.87 g)로서 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.18(s,3H), 2.3-2.7(br m,8H), 2.56(t,2H), 3.61(t,2H).

[84] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: $M+H^+$ 455 및 457.

[85] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.3(s,3H), 2.48(br s,4H), 2.65(br s,4H), 2.9(t,2H), 4.3(t,2H), 7.1(m,1H), 7.2-7.4(m,4H), 7.45(d,1H), 7.97(d,1H), 8.35(br s,1H), 8.45(d,1H), 8.85(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 441 및 443.

[86] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 509 및 511.

[87] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 460 및 462.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(N-메틸피페리딘-3-일메톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를 3-히드록시메틸-N-메틸피페리딘과 반응시켜 트리페닐포스핀N-[7-(N-메틸피페리딘-3-일메톡시)퀴나졸린-4-일]이미드를 49% 수율로 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 533. 이렇게 얻어진 물질은 상기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 수성 아세트산과 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 273.

[88] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 428.

[89] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 440 및 442.

[90] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 426 및 428.

[91] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 494 및 496.

[92] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.85(br s,4H), 2.1(m,2H), 2.6(br s,4H), 2.7(t,2H), 4.2(t,2H), 7.15(d,1H), 7.2-7.4(m,3H), 7.5(d,2H), 8.1(d,1H), 8.8(s,1H), 9.2(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 460 및 462.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를N-(3-히드록시프로필)피롤리딘과 반응시켜 트리페닐포스핀N-[7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린-4-일]이미드를 42% 수율로 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 533. 이렇게 얻어진 물질은 상기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 거과 유사한 절차를 이용하여 수성 아세트산과 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 273.

출발물질로 사용된N-(3-히드록시프로필)피롤리딘은 다음과 같이 제조하였다:

3-클로로프로판올(66 g), 피롤리딘(50 g), 탄산칼륨(145 g) 및 아세토니트릴(1 L)의 혼합물을 교반하고 가열하여 20 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 증류에 의해 정제하여 필요한 출발물질을 오일(62 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.6-1.8(m,6H), 2.55(br s,4H), 2.75(t,2H), 3.85(t,2H), 5.5(br s,1H).

[93] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 428.

[94] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 440 및 442.

[95] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.82(br s,4H), 2.1(m,2H), 2.55(br s,4H), 2.65(t,4H), 4.25(t,2H), 7.1(m,1H), 7.2-7.45(m,4H), 7.5(d,1H), 7.95(d,1H), 8.15(s,1H), 8.45(d,1H), 8.85(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 426 및 428.

[96] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 7.2(m,1H), 7.25-7.4(m,3H), 7.5(s,1H), 8.0(d,1H), 8.8(s,1H), 8.95(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 494 및 496.

[97] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 444.

출발 물질로서 사용된 4-아미노-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를N-(3-히드록시프로필)모르폴린과 반응시켜 트리페닐포스핀N-[7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-일]이미드를 얻었고, 이렇게 얻어진 물질은 하기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 필요한 출발 물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 289.

[98] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 456 및 458.

[99] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 510 및 512.

[100] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.1(m,2H), 2.35(s,3H), 2.35-2.75(m,8H), 2.6(t,2H), 4.22(t,2H), 7.12(m,1H), 7.2-7.38(m,3H), 7.5(d,2H), 8.15(d,1H), 8.8(s,1H), 9.5(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 489 및 491.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를 1-(3-히드록시프로필)-4-메틸피페라진과 반응시켜 트리페닐포스핀N-{7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린-4-일}이미드를 44% 수율로 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 562. 이렇게 얻어진 물질은 상기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 수성 아세트산과 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 302.

출발물질로 사용된 1-(3-히드록시프로필)-4-메틸피페라진은 다음과 같이 제조하였다:

3-브로모프로판올(20 ml),N-메틸피페라진(29 ml), 탄산칼륨(83 g) 및 에탄올(20 ml)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 20 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 디에틸에테르 하에 분쇄하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 증류에 의해 정제하여 필요한 출발물질을 오일로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 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).

[101] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.07(t,2H), 2.32(s,3H), 2.3-2.75(m,8H), 2.6(t,2H), 4.22(t,2H), 7.1(m,1H), 7.2-7.45(m,4H), 7.5(d,1H), 8.05(d,1H), 8.45(d,1H), 8.55(s,1H), 8.85(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 455 및 457.

[102] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.1(m,2H), 2.3(s,3H), 2.35-2.7(m,8H), 2.6(t,2H), 4.2(t,2H), 7.15(m,1H), 7.2-7.4(m,3H), 7.5(s,1H), 8.05(d,1H), 8.8(s,1H), 9.02(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 523 및 525.

[103] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 492.

[104] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 504 및 506.

[105] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 558 및 560.

[106] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.55(m,2H), 4.15(t,2H), 4.7(t,2H), 7.2-7.4(m,4H), 7.5(s,1H), 7.58(s,1H), 7.65(s,1H), 7.95(d,1H), 8.55(d,1H), 8.8(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 492 및 494.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를N^1-(3-히드록시프로필)-1,2,3-트리아졸과 반응시켜 트리페닐포스핀N-{7-[3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시]퀴나졸린-4-일}이미드를 18% 수율로 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 531. 이렇게 얻어진 물질은 상기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 수성 아세트산과 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 271.

출발물질로 사용된 N^1-(3-히드록시프로필)-1,2,3-트리아졸은 다음과 같이 제조하였다:

1,2,3-트리아졸(5 g), 에틸 아크릴레이트(7.8 ml) 및 피리딘(50 방울)의 혼합물을 교반하고 90℃로 4 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 디에틸 에테르의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 에틸 1,2,3-트리아졸-1-일프로판에이트(8.96 g)를 얻었다; 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).

이렇게 얻어진 물질의 THF(50 ml)의 용액을 0℃로 냉각시켜 놓은 THF(250 ml) 중의 수소화알루미늄리튬(3 g)의 현탁액에 적가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 1 시간 더 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 4N 수산화나트륨 수용액(30 ml)을 적가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 47:3 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 N^1-(3-히드록시프로필)-1,2,3-트리아졸(6.2 g)을 얻었다; 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).

[107] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: $M+H^+$ 440.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[(E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-엔-1-일옥시]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[74]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드를 (E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-

엔-1-올과 반응시켜 트리페닐포스핀N-{7-[(E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-엔-1-일옥시]퀴나졸린-4-일}이미드를 38% 수율로 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 545. 이렇게 얻어진 물질은 상기 주[74]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 수성 아세트산과 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 285.

출발물질로 사용된 (E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-엔-1-올은 다음과 같이 제조하였다:

염화티오닐(9.3 ml)을 0℃로 냉각시켜 놓은 2-부티렌-1,4-디올(10 g), 피리딘(10.3 ml) 및 톨루엔(15 ml)의 교반된 용액에 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하고, 물과 얼름의 혼합물에 부어 넣었다. 이 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 중탄산나트륨 포화 수용액과 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 잔류물은 페트롤륨 에테르(b.p. 40 60℃)와 디에틸 에테르의 7:3 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-클로로부트-2-인-1-올(4.74 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.68(t,1H), 4.18(d,2H), 4.33(d,2H).

피롤리딘(7.8 ml)을 톨루엔(40 ml) 중의 4-클로로부트-2-인-1-올(4.74 g)의 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 교반하고 60℃로 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 24:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-피롤리딘-1-일부트-2-인-올(4.3 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.82(t,4H), 2.63(t,4H), 3.44(t,2H), 4.29(t,2H).

이렇게 얻어진 물질의 THF(20 ml)의 용액을 THF(8 ml) 중의 수소화알루미늄리튬(2.35 g)의 현탁액에 적가하고, 이 혼합물을 교반하고 60℃로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 2N 수산화나트륨 수용액(28 ml)을 서서히 첨가하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시키고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 97:3 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 (E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-엔-1-올(3.09 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.82(m,4H), 2.61(m,4H), 3.17(m,2H), 4.13(s,2H), 5.84(m,2H).

[108] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 452 및 454.

[109] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 438 및 440.

[110] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.5-1.65(m,2H), 1.68-1.74(m,2H), 1.92(t,2H), 1.97(t,2H), 2.05(m,1H), 2.45(t,2H), 2.88(d,2H), 3.98(s,3H), 4.22(t,2H), 6.68(s,1H), 7.18(s,1H), 7.3(s,1H), 7.4(t,1H), 7.61(d,2H), 8.07(s,1H), 8.7(s,1H), 10.62(s,1H), 12.08(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 547 및 549.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

디옥산(100 ml) 중의 2-아미노-4-벤질옥시-5-메톡시벤즈아미드(J. Med. Chem.,1977,20,146-149; 10 g) 및 골드 시약(Gold's reagent)(7.4 g)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 24 시간 동안 환류시켰다. 아세트산나트륨(3.02 g)과 아세트산(1.65 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 3 시간 동안 더 가열하였다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 물을 잔류물에 첨가한 후, 고형물을 여과하고, 물로 세정한 다음, 건조시켰다. 고형물을 아세트산으로 재결정화시켜 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(8.7 g, 84%)을 얻었다.

7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(20.3 g)을 염화티오닐(440 ml)과 DMF(1.75 ml)에 흡수시키고, 가열하여 4 시간 동안 환류시켰다. 염화티오닐을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 톨루엔으로 3회 공비시켰다. 이로써 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다; NMR 스펙트럼: 4.88(s,3H), 5.25(s,2H), 7.44(s,1H), 7.49(s,1H), 7.32-7.52(m,5H), 8.83(s,1H).

DMF(500 ml) 중의 미정제 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린, 탄산칼륨(50 g) 및 4-브로모-2-플루오로페놀(10 ml)의 혼합물을 교반하고, 100℃로 5 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온로 냉각시키고, 물(2 L)에 부어 넣었다. 생성된 고형물을 분리하고, 물로 세정하였다. 고형물을 염화메틸렌에 용해시키고, 여과하였다. 여과액을 활성탄으로 탈색시키고, 수 분 동안 끓인 후, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 고형 잔류물을 얻었고, 이것을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 이로써 7-벤질옥시-4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다.

이렇게 얻어진 물질과 트리플루오로아세트산(15 ml)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 3 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 톨루엔을 첨가한 후, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(20.3 g)을 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(18.2 g), 1,3-디브로모프로판(80 ml), 탄산칼륨(42 g) 및 DMF(1.2 L)의 혼합물을 교반하고, 45℃로 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 얻어진 생성물을 디에틸 에테르(150 ml) 하에 교반하고, 생성된 고형물을 분리하였다. 이로써 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-(3-브로모프로폭시)-6-메톡시퀴나졸린(14.4 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 2.35(m,2H), 3.69(t,2H), 3.98(s,3H), 4.31(t,2H), 7.4-7.6(m,4H), 7.78(d,1H), 8.78(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 485, 487 및 489.

이렇게 얻어진 물질의 일부(2.4 g), 피페리딘-4-카르복사미드(0.82 g), 탄산칼륨(3.46 g) 및 DMF(40 ml)의 혼합물을 교반하고, 45℃로 20 시간 동안 가열하였다. 생성된 고형물을 분리하고, DMF와 물의 순서로 세정한 후, 건조시켰다. 이로써 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-[3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린(2.5 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.45-1.7(m,4H), 1.82-2.1(m,5H), 2.22(t,2H), 2.86(m,2H), 3.96(s,3H), 4.03(t,2H), 6.65(s,1H), 7.14(s,1H), 7.38(s,1H), 7.42-7.55(m,3H), 7.78(d,1H), 8.53(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 533 및 535.

이렇게 얻어진 물질과 이소프로판올(100 ml) 중의 암모니아의 포화 용액으로 이루어진 혼합물을 카리우스관 내에 밀봉한 다음, 130℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 2N 수산화나트륨(20 ml)과 함께 1 시간 동안 교반하였다. 고형물을 분리하고, 물과 메탄올의 순서로 세정하였다. 이로써 4-아미노-7-[3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린(0.85 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.4-1.7(m,4H), 1.8-2.1(m,5H), 2.4(t,2H), 2.68(d,2H), 3.86(s,3H), 4.1(t,2H), 6.66(s,1H), 7.03(s,1H), 7.15(s,1H), 7.33(s,2H), 7.53(s,1H), 8.23(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 360.

[111] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.5-1.7(m,4H), 1.8-2.1(m,5H), 2.4(t,2H), 2.88(d,2H), 2.94(s,3H), 4.0(t,2H), 6.65(s,1H), 7.1-7.5(m,5H), 8.05(s,1H), 8.66(s,1H), 10.6(s,1H), 11.8(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 515.

[112] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.6-2.3(m,9H), 2.35(s,6H), 2.53(t,2H), 2.99(d,2H), 3.42(s,3H), 4.25(t,2H), 5.55(s,2H), 7.11(s,3H), 7.29(s,1H), 7.55(s,1H), 8.64(s,1H), 9.7(s,1H), 11.9(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 507.

[113] DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 DMF와의 1:1 부가물로서 반응 혼합물로부터 침전되었다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.7-2.3(m,9H), 2.37(s,3H), 2.54(t,2H), 2.88(s,3H), 2.95(s,3H), 3.0(m,DMF에 의해 부분적으로 불명료해짐), 3.5(s,3H), 4.25(t,2H), 5.61(br d,2H), 7.16-7.32(m,4H), 7.55(s,1H), 8.02(s,1H), 8.67(s,1H), 9.8(s,1H), 12.4(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 527 및 529.

[114] 아세토니트릴 + DMF 몇 방울을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 45℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물로부터 침전된 생성물을 분리하고, 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세정한 후, 진공 하에 건조시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 440 및 442.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

0℃로 냉각시켜 놓은 트리페닐포스핀N-(7-히드록시퀴나졸린-4-일)이미드

(0.1 g), 피리딘(0.5 ml) 및 염화메틸렌(1 ml)의 교반된 혼합물에 트리플루오로메탄설폰산 무수물(0.05 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물의 제2 일부(0.012 ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 에틸 아세테이트의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 트리페닐포스핀N-(7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린-4-일)이미드(0.078 g)을 얻었다.

DMF(0.2 ml) 중의 3-(피롤리딘-1-일)-1-프로핀[참조:J. Amer. Chem. Soc.,80, 4069 (1958); 0.08 g] 용액을 트리페닐포스핀N-(7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린-4-일)이미드(0.2 g), 요오드화 제일 구리(0.004 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)(0.02 g), 트리에틸아민(0.201 ml) 및 DMF(8 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 조심스럽게 탈기하고, 아르곤 분위기 하에 방치하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 2.5 시간 동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 9:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 트리페닐포스핀N-{7-[(3-피롤리딘-1-일)-1-프로피닐]퀴나졸린-4-일}이미드(0.18 g)를 얻었다.

이렇게 얻어진 물질, 아세트산(4 ml) 및 물(4 ml)의 혼합물을 교반하고, 100℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물를 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 물과 염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 9:1 혼합물, 이어서 염화메틸렌과 메탄올 중의 암모니아 포화 용액으로 이루어진 19:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-아미노-7-[3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐]퀴나졸린(0.038 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.75(m,4H), 2.6(m,4H), 3.65(s,2H), 7.45(m,1H), 7.25(d,1H), 7.85(br s,2H), 8.2(d,1H), 8.4(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 253.

[115] DMF를 반응 용매로서 사용하였고, 4-디메틸아미노피리딘(0.1 당량)을 첨가하여 반응을 촉매화시켰다. 생성물은 디에틸 에테르와 물의 혼합물의 첨가에 의해 반응 혼합물로부터 침전되었다. 상기 생성물을 분리하고, 진공 하에 건조시켜, 다음 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.72(m,4H), 2.6(m,4H), 3.69(s,2H), 3.97(s,3H), 7.4(m,1H), 7.58(m,2H), 7.9(s,1H), 8.15(s,1H), 8.75(s,1H), 10.8(s,1H), 11.95(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 470 및 472.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

빙조에서 0 5℃로 냉각시켜 놓은 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(2.6 g) 및 염화메틸렌(40 ml)의 교반된 혼합물에 피리딘(1.13 ml)과 염화메틸렌(10 ml) 중의 트리플루오로메탄설폰산 무수물(2.36 ml) 용액을 차례로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 묽은 수성 시트르산, 물 및 중탄산나트륨 포화 수용액의 순서로 세정하였다. 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산 및 디에틸 에테르의 1:1 혼합물 하에 분쇄하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린(2.85 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 4.13(s,3H), 7.14-7.5(m,3H), 7.81(s,1H), 7.91(s,1H), 8.7(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 497 및 499.

이렇게 얻어진 물질의 일부(0.8 g), 3-(피롤리딘-1-일)-1-프로핀(0.57 g), 트리에틸아민(0.8 ml), 트리페닐포스핀(0.03 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(0.06 g), 요오드화 제일 구리(0.06 g) 및 THF(5 ml)의 혼합물을 교반하고, 3 시간 동안 가열하여 환류시켰다. 묽은 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 이 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 에탄올의 10:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐]퀴나졸린(0.55 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.75(m,4H), 2.64(m,4H), 3.71(s,2H), 4.01(s,3H), 7.38-7.81(m,3H), 7.66(s,1H), 8.0(s,1H), 8.62(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 456 및 458.

이렇게 얻어진 물질과 이소프로판올(10 ml) 중의 2M 암모니아 용액의 혼합물을 카리우스관 내에 밀봉하고, 18 시간 동안 130℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 1N 탄산칼륨 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 용액은 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 생성된 고형물을 분리하고, 건조시켰다. 이로써 4-아미노-6-메톡시-7-[3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐]퀴나졸린(0.24 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 283.

[116] DMF를 반응 용매로서 사용하였고, 4-디메틸아미노피리딘(0.1 당량)을 첨가하여 반응을 활성화시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.6(m,4H), 2.35(m,6H), 2.55(m,2H), 3.6(m,4H), 3.97(s,3H), 7.3-7.6(m,3H), 7.83(s,1H), 8.11(s,1H), 8.72(s,1H), 10.78(s,1H), 11.95(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 528 및 530.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(6-모르폴리노-1-헥시닐)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[115]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 6-모르폴리노-1-헥신과 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린을 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(6-모르폴리노-1-헥시닐)퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.63(m,4H), 2.33(m,6H), 2.55(m,2H), 3.56(m,4H), 4.0(s,3H), 7.35-7.8(m,3H), 7.65(s,1H), 7.96(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 514 및 516.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

6-모르폴리노-1-헥신은 문헌[J. Heterocyclic Chemistry, 31:1421 (1994)]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 6-메실옥시-1-헥신과 모르폴린을 반응시킴으로써 얻었다.

[117] DMF를 반응 용매로서 사용하였고, 4-디메틸아미노피리딘(0.1 당량)을 첨가하여 반응을 활성화시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.6(m,4H), 2.32(m,6H), 2.55(m,2H), 3.55(m,4H), 3.98(s,3H), 7.1-7.4(m,3H), 7.82(s,1H), 8.11(s,1H), 8.7(s,1H), 10.78(s,1H), 11.68(s,1H); 질량 스펙트럼 : $M+H^+$ 496.

[118] DMF를 반응 용매로서 사용하였고, 4-디메틸아미노피리딘(0.1 당량)을 첨가하여 반응을 활성화시켰다. 반응 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.55(m,2H), 1.85(m,2H), 2.28(s,3H), 2.56(m,2H), 3.9(m,2H), 3.96(s,3H), 6.7(s,1H), 7.07(s,1H), 7.36-7.62(m,3H), 7.85(s,1H), 8.13(s,1H), 8.71(s,1H) 10.8(s,1H), 11.95(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 523 및 525.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[6-(2-메틸이미다졸-1-일)-1-헥시닐]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[115]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 6-(2-메틸이미다졸-1-일)-1-헥신과 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린을 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[6-(2-메틸이미다졸-1-일)-1-헥시닐]퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼 : ($DMSOd_6$) 1.56(m,2H), 1.85(m,2H), 2.28(s,3H), 2.56(m,2H), 3.9(m,2H), 3.98(s,3H), 6.75(br m,1H), 7.1(br m,1H), 7.36-7.82(m,3H), 7.63(s,1H), 7.98(s,1H), 8.61(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 509 및 511.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

6-(2-메틸이미다졸-1-일)-1-헥신은 문헌[참조:J. Heterocyclic Chemistry, 31,1421 (1994)]에 기재 것과 유사한 절차를 이용하여 6-메실옥시-1-헥신과 2-메틸이미다졸을 반응시킴으로써 얻었다.

[119] DMF를 반응 용매로서 사용하였고, 4-디메틸아미노피리딘(0.1 당량)을 첨가하여 반응을 활성화시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.58(m,2H), 1.82(m,2H), 2.28(s,3H), 2.55(m,2H), 3.95(m,5H), 6.7(s,1H), 7.05(s,1H), 7.1-7.4(m,3H), 7.85(s,1H), 8.12(s,1H), 8.74(s,1H), 10.79(s,1H), 11.69(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 491.

[120] DMF를 반응 용매로서 사용하였고, 4-디메틸아미노피리딘(0.1 당량)은을 첨가하여 반응을 활성화시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.28(s,6H), 3.54(s,2H), 3.98(s,3H), 7.18-7.47(m,3H), 7.92(s,1H), 8.15(s,1H), 8.74(s,1H), 10.8(s,1H), 11.68(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 412.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-디메틸아미노-1-프로피닐)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[115]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 3-디메틸아미노-1-프로판과 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린을 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(3-디메틸아미노-1-프로피닐)퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.29(s,6H), 3.55(s,2H), 4.0(s,3H), 7.38-7.83(m,3H), 7.67(s,1H), 8.05(s,1H), 8.63(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 430 및 432.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

[121] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 467

[122] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 454.

[123] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.56(m,2H), 1.84-2.06(m,5H), 2.3(s,3H), 2.86-2.99(m,2H), 3.92(s,3H), 4.04(d,2H), 7.02(m,1H), 7.22(s,1H), 7.28(s,1H), 7.36(d,1H), 8.44(d,1H), 8.64(s,1H), 8.76(s,1H), 13.12(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490 및 492.

[124] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.58(m,2H), 1.84-2.06(m,5H), 2.3(s,3H), 2.58(s,3H), 2.86-2.96(m,2H), 3.86(s,3H), 4.04(d,2H), 7.22-7.28(m,2H), 7.36(d,1H), 7.92(m,1H), 8.6(s,1H), 8.76(s,1H), 9.06(d,1H), 12.62(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 481.

[125] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.56(m,2H), 1.84-2.04(m,5H), 2.3(s,3H), 2.84-2.94(m,2H), 3.94(s,3H), 4.06(d,2H), 7.1(s,1H), 7.76-7.36(m,2H), 7.56(d,1H), 8.22(s,1H), 8.78(m,2H), 13.16(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 524 및 526.

[126] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.56(m,2H), 1.86-2.06(m,5H), 2.3(s,3H), 2.8-2.96(m,2H), 3.94(s,3H), 3.98(s,3H), 4.04(d,2H), 6.84(d,1H), 7.04(m,1H), 7.2(s,1H), 7.28(s,1H), 8.3-8.38(m,2H), 8.76(s,1H), 12.74(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 486 및 488.

[127] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.44-1.56(m,2H), 1.86-2.06(m,5H), 2.3-2.34(m,6H), 2.84-2.96(m,2H), 3.86(s,3H), 3.98(s,3H), 4.04(d,2H), 6.82-6.9(m,2H), 7.24(s,1H), 7.36(s,1H), 8.06(s,1H), 8.76(s,1H), 8.9(s,1H), 12.64(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

[128] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.54(m,2H), 1.84-2.04(m,5H), 2.3(s,3H), 2.44(s,3H), 2.84-2.96(m,2H), 3.8(s,3H), 4.04(d,2H), 7.04(m,1H), 7.16(d,1H), 7.26(s,1H), 7.38(s,1H), 8.1(s,1H), 8.7(s,1H), 9.08(s,1H), 12.46(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 470 및 472.

[129] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.56(m,2H), 1.84-2.04(m,5H), 2.3(s,3H), 2.44(s,3H), 2.86-2.96(m,2H), 3.86(s,3H), 4.04(d,2H), 6.8(m,1H), 7.18-7.22(m,1H), 7.24(s,1H), 7.28(s,1H), 7.96(m,1H), 8.58(s,1H), 8.72(s,1H), 12.4(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 454.

[130] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.56(m,2H), 1.84-2.04(m,5H), 2.28(s,3H), 2.34(s,3H), 2.86-2.96(m,2H), 3.86(s,3H), 4.04(d,2H), 6.88(m,1H), 7.22-7.32(m,3H), 8.12(s,1H), 8.76(m,2H), 12.78(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 470 및 472.

[131] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.78-1.84(m,4H), 2.16(m,2H), 2.5-2.58(m,4H), 2.66(t,2H), 3.98(s,3H), 4.28(t, 2H), 6.72-6.8(m,1H), 7.16-7.18(m,1H), 7.2(s,1H), 7.34(s,1H), 8.06-8.16(m,1H), 8.38(s,1H), 8.76(s,1H), 12.76(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 458.

[132] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.78-1.84(m,4H), 2.16(m,2H), 2.48-2.58(m,4H), 2.66(t,2H), 3.96(s,3H), 4.28(t,2H), 7.02(m,1H), 7.14(s,1H), 7.32-7.4(m,2H), 8.3(s,1H), 8.46(d,1H), 8.78(s,1H), 13.06(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490 및 492.

[133] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.78-1.84(m,4H), 2.16(m,2H), 2.44(s,3H), 2.54-2.6(m,4H), 2.68(t,2H), 3.84(s,3H), 4.28(t,2H), 7.04(m,1H), 7.16(d,1H), 7.3(s,1H), 7.34(s,1H), 8.14(d,1H), 8.7(s,1H), 8.8(s,1H), 12.4(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 470 및 472.

[134] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.78-1.84(m,4H), 2.16(m,2H), 2.44(s,3H), 2.5-2.6(m,4H), 2.66(t,2H), 3.86(s,3H), 4.28(t,2H), 6.72-6.8(m,1H), 7.16-7.2(m,2H), 7.34(s,1H), 7.96(m,1H), 8.46(s,1H), 8.72(s,1H), 12.4(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 454.

[135] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.78-1.84(m,4H), 2.06-2.22(m,2H), 2.46-2.6(m,7H), 2.68(t,2H), 3.84(s,3H), 4.28(t,2H), 7.28(m,2H), 7.36(d,1H), 7.92(d,1H), 8.7(s,1H), 8.8(s,1H), 9.08(s,1H), 12.66(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 481.

[136] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.78-1.84(m,4H), 2.14(m,2H), 2.3(s,3H), 2.5-2.6(m,4H), 2.64(t,2H), 3.84(s,3H), 4.28(t,2H), 6.88(m,1H), 7.28-7.36(m,3H), 8.14(d,1H), 8.78(s,1H), 8.88(s,1H), 12.9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 470 및 472.

[137] DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 디히드로클로라이드 염으로서 얻었으며, 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.6-1.7(m,2H), 1.82-1.96(m,2H), 2.58-2.62(t,2H), 2.8(s,3H), 3.3-3.9(m,10H), 4.02(s,3H), 7.4-7.6(m,3H), 7.95(s,1H), 8.21(s,1H), 8.8(s,1H), 11.6-12.0(m,2H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 541 및 543.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[6-(N-메틸피페라진-1-일)-1-헥시닐]퀴나졸론은 다음과 같이 제조하였다:

상기 주[115]의 마지막 두번째 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 6-(N-메틸피페라진-1-일)-1-헥신과 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린을 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[6-(N-메틸피페라진-1-일)-1-헥시닐]퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.55-1.65(m,4H), 2.16(s,3H), 2.3-2.45(m,10H), 2.5-2.6(m,2H), 4.0(s,3H), 7.4-7.8(m,3H), 7.65(s,1H), 7.98(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 527 및 529.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

6-(N-메틸피페라진-1-일)-1-헥신은 문헌[참조:J. Heterocyclic Chemistry, 31, 1421 (1994)]에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 6-메실옥시-1-헥센과N-메틸피페라진과의 반응에 의해 얻었다.

[138] 반응물을 20 시간 동안 45℃로 가열하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.24(s,3H), 2.34(s,3H), 2.78(s,3H), 3.08(s,3H), 3.58(s,3H), 5.3(s,2H), 7.06(d,1H), 7.18(d,1H); 7.3-7.52(m,7H), 8.64(s,1H), 9.4(s,1H), 11.87(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 500.

출발물질로 사용된 3-(N,N-디메틸카르바모일)-2,6-디메틸페닐이소시아네이트는 다음과 같이 제조하였다:

염화메틸렌(0.4 ml) 중의 4-디메틸아미노피리딘(0.004 g) 용액에 염화메틸렌(1.6 ml) 중의 디-t-부틸 디카르보네이트(0.081 g) 용액 및 염화메틸렌(1.0 ml) 중의 3-아미노-N,N-2,4-테트라메틸벤즈아미드[문헌:J. Chem. Soc. Perkin Trans.I, 1-4 (1973); 0.072 g] 용액을 차례로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 이로써 3-(N,N-디메틸카르바모일)-2,6-디메틸페닐이소시아네이트 용액을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[139] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 0.37(m,2H), 0.62(m,2H), 1.32(m,1H), 2.25(s,6H), 3.94(s,3H), 4.03(d,2H), 7.12(s,3H), 7.22(s,1H), 8.07(s,1H), 8.66(s,1H), 10.38(s,1H), 11.68(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 393.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-시클로프로필메톡시-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(6.99 g), 시클로프로필메틸 클로라이드(2.16 g), 요오드화 칼륨(0.043 g), 탄산칼륨(12 g) 및 DMF(200 ml)의 혼합물을 교반하고, 16 시간 동안 45℃로 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-시클로프로필메톡시-6-메톡시퀴나졸린(7.6 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 0.43(m,2H), 0.68(m,2H), 1.37(m,1H), 4.0(s,3H), 4.1(d,2H), 7.4(s,1H), 7.45(m,1H), 7.57(m,2H), 7.82(m,1H), 8.58(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 421 및 423.

출발물질과 관련된 실시예 1 부분의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-시클로프로필메톡시-6-메톡시퀴나졸린(1.75 g)과 이소프로판올 중의 암모니아를 반응시켰다. 이로써 4-아미노-7-시클로프로필메톡시-6-메톡시퀴나졸린(1.75 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 0.36(m,2H), 0.58(m,2H), 1.3(m,1H), 3.88(s,3H), 3.94(d,2H), 6.97(s,1H), 7.39(br s,2H), 7.55(s,1H), 8.25(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 246.

[140] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.23-1.46(m,6H), 1.55-1.69(m,2H), 2.1(s,3H), 2.1-2.4(m,10H), 2.7-2.8(m,2H), 3.97(s,3H), 7.3-7.6(m,3H), 7.65(s,1H), 8.05(s,1H), 8.7(s,1H), 10.7(s,1H), 12.05(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 545 및 547.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[6-(N-메틸피페라진-1-일)헥실]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

4-아미노-6-메톡시-7-[6-(N-메틸피페라진-1-일)-1-헥시닐]퀴나졸린(0.145 g), 10% 팔라듐/활성탄 촉매(0.02 g) 및 에탄올(10 ml)의 혼합물을 실온에서 수소 대기압 하에 수소 흡수가 중지될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액은 증발시켰다. 이로써 고형 물질로 표제의 화합물(0.142 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 358.

[141] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (CDCl $_3$) 1.8-2.0(m,6H), 2.5-2.7(m,6H), 2.79-2.85(t,2H), 3.6(s,3H), 7.2-7.4(m,3H), 7.4(s,1H), 7.73(s,1H), 8.72(s,1H), 9.3-9.45(s,1H), 12.3(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 474 및 476.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]퀴나졸린은 상기 주[139]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 4-아미노-6-메톡시-7-[3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐]퀴나졸린의 수소화를 통해 제조하였다.

[142] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다:NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.6-1.75(m,2H), 2.1(s,3H), 2.2-2.4(m,10H), 3.3(m,2H), 4.0(s,3H), 7.25-7.6(m,3H), 7.94(s,1H), 8.19(s,1H), 8.5(br t,1H), 8.77(s,1H), 10.87(s,1H), 11.96(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 546 및 548.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-{N-[3-(N-메틸피페라진-1-일)프로필]카르바모일}퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린(9.7 g), 팔라듐 아세테이트(0.137 g), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(0.402 g), 트리에틸아민(5.5 ml), DMF(60 ml) 및 메탄올(1.2 L)의 혼합물은 교반하고, 일산화탄소 10 대기압 하에 2 시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온로 냉각시키고, 고형물을 분리한 후, 메탄올로 세정하고, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-메톡시카르보닐퀴나졸린

(5.96 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 3.91(s,3H), 4.02(s,3H), 7.4-7.8(m,3H), 7.8(s,1H), 8.2(s,1H), 8.69(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 407 및 409.

이렇게 얻어진 생성물의 일부(2 g), 2,4,6-트리메톡시벤질아민 히드로클로라이드(2.34 g), 무수 탄산칼륨(2.76 g) 및 DMF(20 ml)의 혼합물을 교반하고, 2 시간 동안 70℃로 가열하였다. 혼합물을 실온로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 물과 디에틸 에테르로의 순서로 세정하고, 80℃에서 진공 하에 건조시켰다. 이로써 6-메톡시-7-메톡시카르보닐-4-(2,4,6-트리메톡시벤질아미노)퀴나졸린(1.9 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO d_6) 3.75-3.85(m,15H), 4.55(d,2H), 6.3(s,2H), 7.8(m,2H), 7.9(m,t,H), 8.45(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 414.

이렇게 얻어진 물질의 일부(0.81 g)를 THF(27 ml), 메탄올(14 ml) 및 물(14 ml)의 혼합물에 현탁시키고, 수산화리튬(0.945 g)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 농축시키고, 2 N 수성 염산의 첨가에 의해 pH 4의 산성으로 만들었다. 생성된 고형물을 분리하고, 물과 디에틸 에테르의 순서로 세정한 후, 80℃에서 건조시켰다. 이로써 7-카르복시-6-메톡시-4-(2,4,6-트리메톡시벤질아미노)퀴나졸린(1.68 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.7-3.9(m,12H), 4.55(s,2H), 6.28(s,2H), 7.7-7.9(m,3H), 8.42(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 400.

이렇게 얻어진 물질의 부분(0.3 g), 3-(N-메틸피페라진-1-일)프로필아민(0.33 g),N-히드록시벤조트리아졸(0.13 g), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(0.287 g) 및 DMF(3 ml)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 묽은 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 생성된 고형물을 분리한 후, 물과 디에틸 에테르의 순서로 세정하고, 60℃에서 진공 하에 건조시켰다. 이로써 6-메톡시-7-{N-[3-(N-메틸피페라진-1-일)프로필]카르바모일}-4-(2,4,6-트리메톡시벤질아미노)퀴나졸린(0.285 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.58-1.7(m,2H), 2.11(s,3H), 2.2-2.4(m,10H), 3.2-3.4(m,2H), 3.7-3.92(m,12H), 4.51(m,2H), 6.3(s,2H), 7.7-7.86(m,3H), 8.3-8.4(br t,1H), 8.42(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 539.

이렇게 얻어진 물질, 트리플루오로아세트산(2 ml), 아니솔(0.2 ml) 및 진한 황산(0.2 ml)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르와 2M 탄산칼륨 수용액 사이에 분배시켰다. 수용액을 증발시키고, 잔류물을 메탄올로 추출하였다. 메탄올 추출물을 증발시키고, 생성된 고형물을 진공 하에 건조시켰다. 이로써 4-아미노-6-메톡시-7-{N-[3-(N-메틸피페라진-1-일)프로필]카르바모일}퀴나졸린(0.06 g)을 얻었다; $M+H^+$ 359.

[143] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.88-2.02(m,2H), 3.18-3.25(m,2H), 4.0(s,3H), 4.0-4.08(m,2H), 6.88(s,1H), 7.22(s,1H), 7.3-7.6(m,4H), 7.98(s,1H), 8.22(s,1H), 8.55-8.6(br t,1H), 8.8(s,1H), 10.9(s,1H), 11.98(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 514 및 516.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-{N-[3-(N-메틸피페라진-1-일)프로필]카르바모일}퀴나졸린은 상기 주[142]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 7-카르복시-6-메톡시-4-(2,4,6-트리메톡시벤질아미노)퀴나졸린과 3-(1-이미다졸릴)프로필아민을 반응시킨 후, 2,4,6-트리메톡시벤질기를 분해함으로써 제조하였다.

[144] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.2(s,3H), 3.18-3.24(m,4H), 3.3-3.4(m,4H), 3.97(s,3H), 7.18(s,1H), 7.3-7.6(m,3H), 7.98(s,1H), 8.65(s,1H), 10.6(s,1H), 12.12(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 461 및 463.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린(0.8 g), 1-메틸피페라진(0.35 ml), 탄산세슘(0.78 g), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(0.088 g), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0.046 g) 및 톨루엔(12 ml)의 혼합물을 교반하고, 6 시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물은을 실온로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(N-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린(0.26 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.4(s,3H), 2.66-2.68(m,4H), 3.34-3.38(m,4H), 4.05(s,3H), 7.1-7.44(m,3H), 7.38(s,1H), 7.55(s,1H), 8.58(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 447 및 449.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

[145] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.43(s,9H), 3.13-3.19(m,4H), 3.45-3.55(m,4H), 4.0(s,3H), 7.2(s,1H), 7.35-7.6(m,3H), 8.02(s,1H), 8.65(s,1H), 10.65(s,1H), 12.1(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 547 및 549.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[N-(t-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

출발물질 제조에 관한 상기 주[144]의 첫번째 문단에 기재된 절차를 반복하였고, 예외로 1-메틸피페라진 대신에 1-(t-부톡시카르보닐)피페라진을 사용하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[N-(t-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]퀴나졸린을 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.5(s,9H), 3.22(m,4H), 3.66(m,4H), 4.08(s,3H), 7.1-7.46(m,3H), 7.35(s,1H), 7.57(s,1H), 8.58(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 533 및 535.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

[146] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.75-1.85(m,2H), 2.3-2.45(m,6H), 3.25-3.35(m,2H), 3.6-3.68(m,4H), 4.0(s,3H), 6.7(s,1H), 6.89(t,1H), 7.35-7.6(m,3H), 7.88(s,1H), 8.51(s,1H), 10.3(s,1H), 12.25(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 505 및 507.

출발물질로 사용된 4-아미노-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로필아미노)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

출발물질 제조와 관련된 상기 주[144]의 첫번째 문단에 기재된 절차를 반복하였고, 예외로 1-메틸피페라진 대신에 3-모르폴리노프로필아민을 사용하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로필아미노)퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.9-2.0(m,2H), 2.48-2.6(m,6H), 3.35-3.42(m,2H), 3.78-3.82(m,4H), 4.07(s,3H), 6.4-6.48(t,1H), 6.86(s,1H), 7.1-7.42(m,3H), 7.43(s,1H), 8.5(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 491 및 493.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

[147] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.0-2.12(m,2H), 3.15-3.25(m,2H), 4.0(s,3H), 4.05-4.12(m,2H), 6.45-6.5(t,1H), 6.68(s,1H), 6.9(s,1H), 7.22(s,1H), 7.35-7.6(m,3H), 7.65(s,1H), 7.88(s,1H), 8.55(s,1H), 10.35(s,1H), 12.22(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 486 및 488.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(3-이미다졸-1-일프로필아미노)-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

출발물질 제조와 관련된 상기 주[144]의 첫번째 문단에 기재된 절차를 반복하였고, 예외로 1-메틸피페라진 대신에 3-이미다졸-1-일프로필아민을 사용하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-7-(3-이미다졸-1-일프로필아미노)-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.2-2.3(m,2H), 3.3-3.4(m,2H), 4.05(s,3H), 4.1-4.15(m,2H), 5.04-5.13(br t,1H), 6.88(s,1H), 6.96(s,1H), 7.1(s,1H), 7.15-7.5(m,3H), 7.45(s,1H), 7.52(s,1H), 8.55(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 472 및 474.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.2-1.4(m,2H), 1.66-1.94(m,5H), 2.14(s,3H), 2.16(s,3H), 2.26(s,3H), 2.7(m,2H), 2.78(s,3H), 2.98(s,3H), 3.94(s,3H), 4.04(d,2H), 7.0(d,1H), 7.18(d,1H), 7.24(s,1H), 8.02(s,1H), 8.64(s,1H), 10.36(s,1H), 11.72(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 521.

[149] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.73(m,4H), 2.09(m,2H), 2.28(s,3H), 2.48(br m,4H), 2.57(t,2H), 3.35(s,3H), 4.18(t,2H), 5.24(s,1H), 7.08(d,2H), 7.19(s,1H), 7.27(t,1H), 7.42(s,1H), 8.61(s,1H), 9.72(s,1H), 12.19(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 470 및 472.

[150] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙스럼: $M+H^+$ 450 및 452.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(3-메톡시프로필아미노)-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

출발물질 제조와 관련된 상기 주[144]의 첫번째 문단에 기재된 절차를 반복하였고, 예외로 1-메틸피페라진 대신에 3-메톡시프로필아민을 사용하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-7-(3-메톡시프로필아미노)-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

[151] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 421 및 423.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-(2-아미노에틸아미노)-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

출발물질 제조와 관련된 상기 주[144]의 첫번째 문단에 기재된 절차를 반복하였고, 예외로 1-메틸피페라진 대신에 에틸렌디아민을 사용하였다. 이로써 7-(2-아미노에틸아미노)-4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다.

이렇게 얻어진 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

[152] 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 491 및 493.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[N-(2-디에틸아미노에틸)-N-메틸아미노]-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

출발물질 제조와 관련된 상기 주[144]의 첫번째 문단에 기재된 절차를 반복하였고, 예외로 1-메틸피페라진 대신에N-(2-디에틸아미노에틸)-N-메틸아민을 사용하였다. 이로써 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-7-[N-(2-디에틸아미노에틸)-N-메틸아미노]-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다.

이럴게 얻은 물질은 상기 주[115]의 마지막 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니아와 반응시켜 필요한 출발물질을 얻었다.

실시예 3

1-(7-벤질옥시-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-3-(2,6-디클로로페닐)우레아

클로로포름(10 ml) 중의 4-아미노-7-벤질옥시-6-메톡시퀴나졸린(0.279 g) 용액에 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트(0.745 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과를 통해 분리하였다. 이로써 표제 화합물(0.343 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.96(s,3H), 5,32(s,2H), 7.35-7.60(m,10H), 8.1(s,1H), 8.69(s,1H), 10.65(s,1H), 12.09(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 467 및 469.

실시예 4

1-(2,6-디클로로페닐)-3-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)우레아

실시예 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트를 4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린(유럽 특허 출원 제30156호, 화학 초록 95권, 번호 187290)과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.96(s,3H), 7.31(m,2H), 7.38(t,1H), 7.5(d,2H), 7.6(d,2H), 8.43(s,1H), 8.7(s,1H), 10.61(s,1H), 12.09(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 393 및 395.

실시예 5

1-(2,6-디클로로페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-메틸우레아

6-메톡시-4-메틸아미노-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(0.195 g)을 아르곤 하에 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트(0.3 g)에 첨가하고, 고형물을 주걱을 사용하여 함께 혼합하였다. 이 혼합물을 40 분 동안 부드럽게 혼합하면서 85℃로 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 클로로포름(15 ml)과 메탄올(5 ml)의 혼합물에 용해시킨 후, 염화메틸렌과 1% 수산화암모늄 수용액의 극성 증가 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 표제 화합물(0.016 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.5(m,2H), 1.98(m,5H), 2.3(s,3H), 2.91(d,2H), 3.6(s,3H), 4.02(s,3H), 4.03(d,2H), 7.1(t,1H), 7.28(s,2H), 7.37(d,2H), 8.61(s,1H), 8.96(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 504.

출발물질로 사용된 6-메톡시-4-메틸아미노-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

4-클로로-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(1 g)과 메틸아민

(THF 중의 1M 용액; 20 ml)의 혼합물을 카리우스관 내에서 120℃ 하에 교반하면서 16 시간 동안 가열하였다. 카리우스관을 냉각시키고, 개봉한 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물은 클로로포름과 2N 수산화나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 클로로포름 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시킨 후, 생성된 고형물은 메틸 t-부틸 에테르(20 ml)로 세정하였다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다(0.48 g). NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.33(m,2H), 1.8(m,5H), 2.14(s,3H), 2.76(d,2H), 2.96(d,3H), 3.85(s,3H), 3.92(d,2H), 7.03(s,1H), 7.51(s,1H), 7.84(q,1H), 8.31(s,1H).

실시예 6

1-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-(2-메틸벤질)우레아

실시예 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 2-메틸벤질 이소시아네이트를 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린과 반응시켰다. 생성된 고형물은 염화메틸렌, 메탄올과 1% 수산화암모늄 수용액의 극성 증가 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.39-1.56(m,2H), 1.84-2.04(m,5H), 2.29(s,3H), 2.39(s,3H), 2.9(d,2H). 3.92(s,3H), 4.03(d,2H), 4.66(d,2H), 7.21(m,4H), 7.34(m,2H), 8.6(s,1H), 8.74(s,1H), 10.44(t,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

실시예 7

1-(2,6-디클로로페닐)-3-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)우레아

4-아미노티에노[3,2-d]피리미딘(Tetrahedron, 1971, 27, 487; 0.201 g)과 아세토니트릴(16 ml)의 혼합물에 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트(0.075 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 분리하고, 디에틸에테르와 메탄올의 순서로 세정하였다. 이로써 표제 화합물(0.31 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼($DMSOd_6$) 7.25(t,1H), 7.45(d,1H), 7.55(d,1H), 7.95(d,1H), 8.4(s,1H), 8.8(s,1H), 11.7(br s,1H): $M+H^+$ 339 및 341; 원소 분석: 실험치 C,45.8; H12.4; N,16.5; $C_{13}H_8Cl_2N_4OS$ 이론치 C,46.03; H,2.38; N,16.52%

실시예 8

(EE)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일}아크릴산

염화수소 기체를 빙조에서 0℃로 냉각시켜 놓은 염화메틸렌(200 ml) 중의 t-부틸(E)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]아크릴레이트(1.4 g)의 교반 용액을 통해 3 시간 동안 버블링하였다. 이 혼합물을 증발시켜, 표제 화합물(1.3 g)을 염산염 형태로 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3COOD) 6.6(d,1H,J=16Hz), 7.4(t,1H), 7.65(d,2H), 7.95(d,1H), 7.96(s,1H), 8.9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 409 및 413.

출발물질로 사용된 t-부틸(E)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노 [3,2-d]피리미딘-6-일}아크릴레이트는 다음과 같이 제조하였다:

메틸 3-아미노티오펜-2-카르복실레이트(94 g), 포름아미딘 아세트산염(187 g)과 2-히드록시에틸 메틸 에테르(1 L)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 3 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(400 ml)을 첨가하였다. 생성된 고형물을 분리하고, 물 및 디에틸 에테르로 철저히 세정한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 3,4-디히드로티에노[3,2-d]피리미딘-4-온(65 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 7.4(d,1H), 8.15(s,1H), 8.18(d,2H); 질량 스펙트럼: $M+Na^+$ 175.

이로써 얻어진 물질의 일부(20 g), 염화티오닐(250 ml)과 DMF(1 ml)의 혼합물을 가열하여 2 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 증발시키고, 톨루엔을 첨가한 후, 증발시켰다. 잔류 고형물은 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 물과 염수의 순서로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 증발시켰다. 이로써 얻어진 고형물은 페트롤륨 에테르(b.p. 60 80℃) 하에 분쇄하고, 재분리한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 4-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(18.5 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 7.65(d,1H), 8.1(d,1H), 9.0(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 170 및 172.

이로써 얻어진 물질의 일부(17 g)를 DMF(100 ml)에 용해시키고, 나트륨 메틸티올레이트(9.1 g)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층은 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 염화메틸렌과 에틸 아세테이트의 9:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-메틸티오티에노[3,2-d]피리미딘을 얻었다(16.5 g). NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.76(s,3H), 7.5(d,1H), 7.85(d,1H), 8.97(s,1H).

이로써 얻어진 물질의 일부(5.5 g)를 THF(20 ml)에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 리튬 디이소프로필아미드[디이소프로필아민(10.5 ml)과 n-부틸리튬(THF 중의 2.5 M; 30 ml)을 사용하여 제조함]의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 1 시간 동안 -78℃에서 교반하였다. DMF(7 ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온으로 가온한 후, 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물은 에틸 아세테이트와 염화암모늄 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 에틸 아세테이트의 9:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 6-포르밀-4-메틸티오티에노[3,2-d]피리미딘(4.1 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.78(s,3H), 8.13(s,1H), 9.04(s,1H), 10.23(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 211.

염화메틸렌(500 ml) 중의 6-포르밀-4-메틸티오티에노[3,2-d]피리미딘(9.6 g) 용액에 t-부톡시카르보닐메틸렌트리페닐포스포란(20.6 g)을 조금씩 첨가하고, 이 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 그 원래 부피의 절반으로 농축시키고, 실리카의 컬럼 상에 부었다. 상기 컬럼은 염화메틸렌으로 먼저 용출시킨 후, 염화메틸렌과 에틸 아세테이트의 19:1 혼합물로 용출시켰다. 이로써 얻어진 물질은 페트롤륨 에테르(bp 60 80℃) 하에 분쇄하고, 재분리한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 t-부틸(E)-3-(4-메틸티오티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)아크릴레이트(12 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.54(s,9H), 2.76(s,3H), 6.42(d,1H,J=15Hz), 7.53(s,1H), 7.8(d,1H), 8.94(s,1H); 질량 스펙트럼 $M+H^+$ 308.

이로써 얻어진 물질의 일부(2.9 g)를 염화메틸렌(200 ml)에 용해시키고, m-클로로퍼옥시벤조산(70%, 9.25 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 중아황산나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기 층은 묽은(5%) 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 증발시켰다. 이로써 t-부틸(E)-3-(4-메틸설포닐티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)아크릴레이트(3.1 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.55(s,9H), 3.39(s,3H), 6.6(d,1H,J=16Hz), 7.71(s,1H), 7.85(d,1H), 9.3(s,1H).

이로써 얻어진 설폰(3 g)의 THF(100 ml) 중의 용액을 0℃로 냉각시키고, 기체 암모니아를 상기 용액을 통해 2 시간 동안 버블링하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 이로써 얻어진 고형물은 염화메틸렌과 메탄올의 49:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 t-부틸(E)-3-(4-아미노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)아크릴레이트(1.7 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.55(s.9H), 5.25(br s,2H), 6.38(d,1H,J=16Hz), 7.51(s,1H), 7.76(d,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 277.

이로써 얻어진 물질, 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트(1.41 g) 및 염화메틸렌(250 ml)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기 층은 분리하고, 물과 염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 49:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 t-부틸(E)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일}아크릴레이트(1.5 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.57(s,9H), 6.29(d,1H,J=16Hz), 7.3(t,1H), 7.53(d,2H), 7.55(s,1H), 7.74(d,1H), 8.8(s,1H), 9.95(br s,1H), 11.8(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 465, 467 및 469.

실시예 9

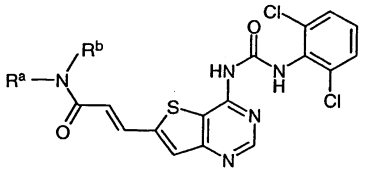
(EE)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일}-N-N-(2-피페리디노에틸)아크릴아미드

(E)-3-[4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일}아크릴산 염산염(0.11 g), 2-피페리디노에틸아민(0.064 g), 트리에틸아민(0.07 ml) 및 DMF(1.5 ml)의 혼합물에 디페닐포스포릴 아지드(0.085 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 극성 증가 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 얻어진 물질을 디에틸 에테르 하에 분쇄하고, 분리하여, 디에틸 에테르로 세정한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물을 얻었다(0.087 g). NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$ 및 CF_3COOD) 1.3-1.5(m,1H), 1.6-1.8(m,4H), 1.85(d,2H), 2.95(t,2H), 3.2(t,2H), 3.55(d,2H), 3.6(t,2H), 6.82(d,1H,J=16Hz), 7.4(t,1H), 7,6(d,1H), 7.86(s,1H), 7.86(d,1H), 8.95(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 519 및 521.

실시예 10

실시예 9에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 적당한 아민을 (E)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일}아크릴산과 반응시켜 표 II에 기재된 화합물을 얻었다.

[표 II]



[표 6]

	R^a	R^b	주
1	2-디메틸아미노에틸	수소	(a)
2	3-디메틸아미노프로필	수소	(b)
3	2-피롤리딘-1-일에틸	수소	(c)
4	3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필	수소	(d)
5	3-모르폴리노프로필	수소	(e)
6	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필	수소	(f)
7	3-이미다졸-1-일프로필	수소	(g)
8	4-피리딜메틸	수소	(h)
9	2-(2-피리딜)에틸	수소	(i)
10	2-(2-피리딜)에틸	메틸	(j)

[주]

(a) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.9(s,6H), 3.25(G2H), 3.6(t,2H), 6.9(d,t,H,J=16Hz), 7.42(t,1H), 7.65(d,2H), 7.85(d,1H), 7.88(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼 $M+H^+$ 479 및 481.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.8-1.9(m,2H), 2.81(s,3H), 3.15(m,2H), 3.3(t,2H), 6.84(d,1H,J=19Hz), 7.45(t,1H), 7.6(d,2H), 7.81(d,1H), 7.85(s,1H), 9.02(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 493 및 495.

(c) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.8-1.95(m,2H), 1.95-2.1(m,2H), 3.0-3.15(m,2H), 3.3(t,2H), 3.55(t,2H), 3.55-3.7(m,2H), 6.8(d,1H), 7.42(t,1H), 7.6(d,2H), 7.82(d,1H), 7.84(s,1H), 8.9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 505 및 507.

(d) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.65-1.75(m,2H), 1.9-2.0(m,2H), 2.3(t,2H), 3.25(t,2H), 3.3(t,2H), 3.4(t,2H), 6.25(d,1H.J=16Hz), 7.42(t,1H), 7.62(d,2H), 7.81(d,1H), 7.85(s,1H), 9.12(s,1H): 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 533 및 535.

(e) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.85-2.0(m,2H), 3.0-3.25(m,4H), 3.3(t,2H), 3.5(d,2H), 3.7(t,2H), 4.0(d,2H), 6.9(d,1H,J=16Hz), 7.45(t,1H), 7.61(d,2H), 7.85(d,1H), 7.87(s,1H), 9.08(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 535 및 537.

(f) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.85-2.0(m,2H), 2.95(s,3H), 3.2-3.4(m,6H), 3.4-4.0(br m,6H), 6.85(d,1H,J=14Hz), 7.42(t,1H), 7.65(d,2H), 7.82(d,1H), 7.85(s,1H), 9.0(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 548 및 550.

(g) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.0-2.1(m,2H), 3.25(t,2H), 4.25(t,2H), 6.75(d,1H,J=15Hz), 7.2-7.3(d,1H), 7.4(t,2H), 7.65(d,2H), 7.85(m,2H), 8.9(s,1H), 9.2(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 516.

(h) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 4.75(br s,2H), 6.95(d,1H,J=15Hz), 7.4(t,1H), 7.6(d,1H), 7.85(s,1H), 7.87(d,1H), 8.05(d,2H), 8.9(d,2H), 8.93(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 499 및 501.

(i) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 3.25(t,2H), 3.7(t,2H), 6.8(d,1H,J=15Hz), 7.42(t,1H), 7.62(d,2H), 7.75(d,1H), 7.83(s,1H), 8.0(t,1H), 8.05(d,1H), 8.58(t,1H), 8.9(d,1H), 9.0(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 513 및 515.

(j) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$ 및 CF_3CO_2D) 3.4(s,3H), 5.0(s,2H), 7.35-7.5(m,2H), 7.61(d,2H), 7.8(d,1H), 7.98(s,1H), 7.85-8.1(m,2H), 8.6(t,1H), 8.9(d,1H), 9.0(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 513 및 515.

실시예 11

1-벤질-3-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아

반응 혼합물을 16 시간 동안 35℃로 가열한 점을 제외하고는 실시예 1에 기재되니 바와 유사한 절차를 이용하여, 벤질 이소시아네이트를 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 1.3-1.5(m,2H), 1.8-1.9(m,4H). 1.95(t,1H), 2.2(s,3H), 2.8(br d,2H), 3.9(br s,3H), 4.0(br d,2H), 4.5(br d,2H), 7.2-7.3(m,2H), 7.3-7.4(m,4H), 8.0(br s,1H), 8.55(br s,1H), 10.2-10.5(br s,1H), 10.4(t,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 436.

실시예 12

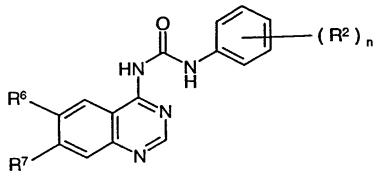
1-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-펜에틸우레아

실시예 3에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 펜에틸 이소시아네이트를 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.48(m,2H), 1.98(m,5H), 2.29(s,3H), 2.91(m,4H), 3.7(q,2H), 4.02(d,5H), 7.28(m, $CHCl_3$ 피크에 의해 부분적으로 불명료해짐), 8.47(s,1H), 8.65(s,1H), 10.1(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

실시예 13

특별한 언급이 없는 한, 반응 용매로서 염화메틸렌 대신 클로로포름을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 1에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여 적당한 4-아미노퀴나졸린을 적당한 이소시아네이트와 반응시켜 하기 표 III에 기재된 화합물을 얻었다.

[표 III]



[표 7]

번호	R^6	R^7	$(R^2)_n$	주
1	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	4-클로로	(a)
2	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	3,4-디클로로	(b)
3	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	3,5-디클로로	(c)
4	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	4-브로모	(d)
5	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	4-니트로	(e)

[주]

(a) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.48(m,2H), 1.97(m,5H), 2.29(s,3H), 2.91(m,2H), 3.84(s,3H), 4.04(d,2H), 7.25(s,2H), 7.3(d,2H), 7.57(d,2H), 8.73(s,1H), 8.91(s,1H), 12.5(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 456 및 458.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.51(m,2H), 1.92(m,5H), 2.3(s,3H), 2.92(d,2H), 3.9(s,3H), 4.03(d,2H), 7.2(s,1H), 7.24(s,$CHCl_3$ 피크에 의해 부분적으로 불명료해짐), 7.41(m,2H), 7.82(s,1H), 8.55(s,1H), 8.74(s,1H), 12.55(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490 및 492.

(c) 반응 용매로서 염화메틸렌 대신 DMF를 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.48(m,2H), 1.95(m,5H), 2.28(s,3H), 2.95(d,2H), 3.91(s,3H), 4.03(d,2H), 7.11(s,1H), 7.26(s,2H), 7.58(s,2H), 8.63(s,1H), 8.75(s,1H), 12.7(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490 및 492.

(d) 반응 용매로서 염화메틸렌을 사용하고, 반응 혼합물을 35℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.2-1.4(m,2H), 1.7-1.8(m,4H), 1.85(t,1H), 2.1(s,3H), 2.8(d,2H), 3.9(br s,3H), 4.0(br d,2H), 7.2(s,1H), 7.4-7.45(m,2H), 7.5-7.55(m,2H), 7.6-7.7(m,2H), 8.0(br s,1H), 8.7(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 500 및 502.

(e) 반응 용매로서 염화메틸렌을 사용하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 35℃로 가열하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.3-1.4(m,2H), 1.7-1.8(m,4H), 1.85(t,1H), 2.1(s,3H), 2.7(d,2H), 3.9(s,3H), 4.0(br d,2H), 7.2(s,1H), 7.8(d,2H), 7.9(s,1H), 8.1(d,2H), 8.6(br s,1H), 10.2-10.5(br s,1H), 12.3-12.7(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 467.

실시예 14

1-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-(트랜스-2-페닐시클로프로필)우레아

4-아미노-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(0.1 g)과 클로로포름(3 ml)의 교반된 혼합물에 트랜스-2-페닐시클로프로필 이소시아네이트(0.2 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름(3 ml)으로 희석하고, 트리스(2-아미노에틸)아민 폴리스티렌 수지(0.5 g)를 첨가하였다. 이 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여과액은 증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌과 2M 메탄올 암모니아의 극성 증가 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 표제 화합물(0.11 g)을 얻었다. NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.24-1.38(m,2H), 1.41-1.57(m,2H), 1.87-2.05(m,5H), 2.21(m,1H), 2.3(s,3H), 2.91(d,2H), 3.05(m,1H), 3.97(s,3H), 4.04(d,2H), 7.1-7.26(m,$CHCl_3$ 피크에 의해 부분적으로 불명료해진 6H), 7.34(m,1H), 8.66(s,1H), 8.72(s,1H), 10.31(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 462.

실시예 15

1-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-[(S)-(-)-α-메틸벤질]우레아

실시예 14에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, (S)-(-)-α-메틸벤질 이소시아네이트를 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.45-1.56(m,2H), 1.61(d,3H), 1.84-2.05(m,5H), 2.31(s,3H), 2.91(d,2H), 3.88(s,3H), 4.04(d,2H), 5.2(m,1H), 7.23(d,2H), 7.3-7.41(m,5H), 8.66(s,1H), 8.7(s,1H), 10.58(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

실시예 16

1-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-[(R)-(+)-α-메틸벤질]우레아

실시예 14에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, (R)-(+)-α-메틸벤질 이소시아네이트를 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.39-1.56(m,2H), 1.64(d,3H), 1.86-2.05(m,5H), 2.3(s,3H), 2.9(d,2H), 3.9(s,3H), 4.01(d,2H), 5.19(m,1H), 7.24(d,2H), 7.32-7.41(m,5H), 8.44(s,1H), 8.67(s,1H), 10.5(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

실시예 17

1-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-[1-(1-나프틸)에틸]우레아

실시예 14에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 1-(1-나프틸)에틸 이소시아네이트를 4-아미노-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.41-1.57(m,2H), 1.76(m, 물 피크에 의해 부분적으로 불명료해짐), 1.86-2.05(m,5H). 2.02(s,3H), 2.91(s,2H), 3.87(s,3H), 4.02(d,2H), 5.95(s,1H), 7.19(s,1H), 7.23(s,1H), 7.39-7.52(m,3H), 7.6(d,1H), 7.71(d,1H), 7.84(m,1H), 8.12(m,1H), 8.57(s,1H), 8.64(s,1H), 10.67(t,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 500.

실시예 18

1-(3-시아노-6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-(2,6-디클로로페닐)우레아

DMF(2 ml) 중의 4-아미노-3-시아노-6,7-디메톡시퀴나졸린(0.115 g) 용액을 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 50% 분산액; 0.04 g)과 DMF(3 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 20 분 동안 실온에서 교반하였다. 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트(0.17 g)를 첨가하고, 이 혼합물을 20 시간 동안 실온에서 교반하였다. 수소화나트륨 분산액의 제2 부(0.08 g)를 첨가하고, 20 분 후, 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트(0.3 g)를 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 2 시간 동안 교반하였다. 메탄올(1 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml)와 물(10 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 층은 증발시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트와 메탄올의 극성 증가 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래그래피로 정제하였다. 이로써 표제 화합물(0.03 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 4.05(s,6H), 7.4-7.8(m,4H), 8.08(s,2H), 9.22(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 417 및 419.

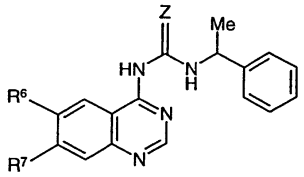
출발물질로 사용된 4-아미노-3-시아노-6,7-디메톡시퀴놀린은 다음과 같이 제조하였다:

4-클로로-3-시아노-6,7-디메톡시퀴놀린(국제 특허 출원 WO98/43960; 1.24 g)과 이소프로판올(20 ml) 중의 1 M 암모니아 기체 용액과의 혼합물을 카리우스관 내에 밀봉한 후 120℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액(50 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 침전물을 분리하고, 물(50 ml)로 세정한 후, 건조시켰다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다(0.93 g). NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.88(s,3H), 3.9(s,3H), 7.2(s,1H), 7.63(s,2H), 7.69(s,1H), 8.38(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 230.

실시예 19

실시예 14에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 특별한 언급이 없는 한, 적당한 4-아미노퀴나졸린을 (R)-(+)-α-메틸벤질 이소시아네이트와 반응시켜 하기 표 IV에 기재된 화합물을 얻었다.

[표 IV]



[표 8]

번호	R^6	R^7	Z	주
1	메톡시	2-피롤리딘-1-일에톡시	O	(a)
2	메톡시	2-피페리디노에톡시	O	(b)
3	메톡시	2-피페리디노에톡시	O	(c)
4	메톡시	2-모르폴리노에톡시	O	(d)
5	메톡시	2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시	O	(e)
6	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	O	(f)
7	메톡시	3-피페리디노프로폭시	O	(g)
8	메톡시	3-모르폴리노프로폭시	O	(h)
9	메톡시	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	O	(i)
10	메톡시	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	O	(j)
11	3-피페리디노프로폭시	메톡시	O	(k)
12	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	S	(l)

[주]

(a) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.63(d,3H), 1.87(s,4H), 2.74(s,4H), 3.07(t,2H), 3.98(s,3H), 4.34(t,2H), 5.I8(m,1H), 7.19-7.4(m,7H), 8.6(d,2H), 10.54(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 436.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.47(m,2H), 1.66(d,7H), 2.54(t,4H), 2.9(t,2H), 3.89(s,3H), 4.3(t,2H), 5.19(m,1H), 7.2-7.4(m,7H), 8.68(s,1H), 8.8(s,1H), 10.55(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

(c) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.47(m,2H), 1.62(m,7H), 2.56(s,4H), 2.9(t,2H), 3.88(s,3H), 4.31(t,2H), 5.17(m,1H), 7.19-7.41(m,7H), 8.68(s,1H), 8.8(s,1H), 10.55(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

(d) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4(d,3H), 2.65(t,4H), 3.05(t,2H), 3.75(t,4H), 3.87(s,3H), 4.31(t,2H), 5.18(m,1H), 7.14(d,2H). 7.19-7.41(m,5H), 8.68(s,1H), 8.85(s,1H), 10.54(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 452.

(e) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.63(d,3H), 3.46(t,2H), 3.75(m,4H), 3.93(s,3H), 4.29(t,2H), 4.61(s,1H), 5.17(m,1H), 7.2-7.41(m,7H), 8.57(s,1H), 8.67(s,1H), 10.5(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 451.

(f) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.62(d,3H), 1.87(s,4H), 2.2(m,2H), 2.7(s,4H), 2.8(t,2H), 3.91(s,3H), 4.24(t,2H), 5.18(m,1H), 7.2-7.27(m,2H), 7.29-7.32(m,5H), 8.44(s,1H), 8.67(s,1H), 10.47(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 450.

(g) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.39(m,2H), 1.62(d,3H), 1.9(s,4H), 2.39(t,2H), 2.8-3.01(br m,6H), 3.9(s,3H), 4.24(t,2H), 5.14(m,1H), 7.1-7.44(m,7H), 8.45(s,1H), 8.65(s,1H), 10.45(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 464.

(h) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.62(d,3H), 2.13(m,2H), 2.59(m,6H), 3.8S(t,4H), 3.91(s,3H), 4.26(t,2H), 5.18(m,1H), 7.2-7.4(m,7H), 8.5(s,1H), 8.77(s,1H), 10.5(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

(i) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.62(d,3H), 1.76(s,4H), 2.1(m,2H), 2.31(s,3H), 2.4-2.6(m,6H), 3.92(s,3H), 4.24(t,2H). 5.19(m,1H), 7.21-7.41(m,7H), 8.49(s,1H), 8.68(s,1H), 10.5(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 479.

(j) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.59(d,3H), 3.39(s,3H), 3.6(m,2H), 3.76(m,2H), 3.87(s,3H), 4.0(t,2H), 4.36(t,2H), 5.21(m,1H), 7.19-7.39(m,7H), 8.69(s,1H), 8.97(s,1H), 10.58(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 441.

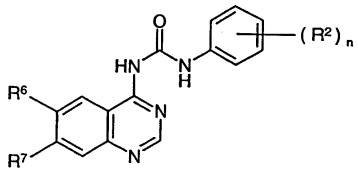
(k) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.38(br s,2H), 1.53(m,6H), 2.0(m,2H), 3.3-3.53(br s,6H), 3.95(s,3H), 4.17(t,2H), 5.04(m,1H), 7.25(s,1H), 7.37(br m,5H), 8.02(s,1H), 8.65(s,1H), 10.1(s,1H), 10.5(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 464.

(l) 4-아미노퀴나졸린을 (R)-(+)-α-메틸벤질 이소티오시아네이트와 반응시켰다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.42-1.57(m,2H), 1.71(d,3H), 1.86-2.06(m,5H), 2.31(s,3H), 2.92(d,2H), 4.02(m,5H), 5.69(m,1H), 6.98(s,1H), 7.24-7.31(m,2H), 7.34-7.47(m,4H), 8.54(s,1H), 8.65(s,1H), 12.57(d,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

실시예 20

실시예 5에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 적당한 4-아미노퀴나졸린을 적당한 이소시아네이트와 반응시켜, 하기 표 V에 기재된 화합물을 얻었다.

[표 V]



[표 9]

번호	R^6	R^7	$(R^2)_n$	주
1	메톡시	3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시	2,6-디클로로	(a)
2	메톡시	3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시	2,6-디플루오로	(b)
3	메톡시	3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시	2,6-디메틸	(c)
4	메톡시	3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시	2-클로로-6-메틸	(d)

[주]

(a) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.2-1.35(m,2H), 1.43(s,9H), 1.6-1.72(m,3H), 1.94(t,2H), 2.0-2.15(m,2H), 2.52(t,2H), 2.9(d,2H), 3.02(t,2H), 3.6(s,3H), 4.23(t,2H), 4.6(s,1H), 7.1-7.3(m,3H), 7.38-7.43(m,2H), 8.7(s,1H), 9.38(s,1H), 12.38(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 633 및 635.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-(3-브로모프로폭시)-6-메톡시퀴나졸린(0.486 g), 4-(t-부톡시카르보닐아미노메틸)피페리딘(화학 초록 등록 번호 135632-53-0, 예를 들어 미국 특허 제5,864,039호; 0.252 g), 탄산칼륨(0.7 g)과 DMF(10 ml)의 혼합물을 45℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물(20 ml)과 함께 교반하였다. 생성된 고형물은 분리하고, 염화메틸렌과 메탄올 중의 2N 암모니아 용액의 극성 증가 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-7-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린을 수지 고형물(0.4 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.22-1.4(m,2H), 1.44(s,9H), 1.69(m,3H), 1.98(t,2H), 2.12(m,2H), 2.56(t,2H), 2.9-3.1(m,4H), 4.04(s,3H), 4.26(t,2H), 4.6(br s,1H), 7.22(m,1H), 7.3-7.45(m,3H), 7.51(s,1H), 8.67(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 619 및 621.

이로써 얻어진 물질의 일부(0.2 g)와 이소프로판올 중의 포화 암모니아 용액(32 ml)과의 혼합물을 카리우스관 내에 밀봉한 후, 20 시간 동안 110℃에서 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매는 증발시켰다. 잔류물을 2N 수산화나트륨 수용액(5 ml), 염화메틸렌(18 ml)과 메탄올(2 ml)의 혼합물과 함께 1 시간 동안 교반하였다. 고형물을 분리하고 건조시켰다. 이로써 필요한 출발물질(0.046 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.0-1.15(m,2H), 1.4(m,1H), 1.45(s,9H), 1.56(d,2H), 1.75-1.85(m,4H), 2.39(d,2H), 2.74-2.9(m,4H), 3.85(s,3H), 4.09(t,2H), 6.75(br s,1H), 7.02(s,1H), 7.32(s,2H), 7.54(s,1H), 8.24(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 446.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.0-1.2(m,2H), 1.25-1.3(m,1H), 1.35(s,9H), 1.58(d,2H), 1.8-2.0(m,4H), 2.42(t,2H), 2.7-2.9(m,4H), 3.95(s,3H), 4.21(t,2H), 6.76(t,H), 7.1-7.5(m,4H), 8.04(s,1H), 8.67(s,1H), 10.6(s,1H), 11.8(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 601.

(c) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.2-1.4(m,3H), 1.43(s,9H), 1.9-2.15(m,4H), 2.33(s,6H), 2.52(t,2H), 2.92(d,4H), 3.02(t,2H), 3.38(s,3H), 4.21(t,2H), 4.6(s,1H), 7.05-7.15(m,4H), 7.48(s,1H), 8.66(s,1H), 9.64(s,1H), 11.9(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 593.

(d) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.22-1.35(m,3H), 1.42(s,9H), 1.7(m,2H), 1.95(t,2H), 2.09(m,2H), 2.35(s,3H), 2.52(t,2H), 2.91(d,2H), 3.02(t,2H), 3.5(s,3H), 4.22(t,2H), 4.6(s,1H), 7.17(m,2H), 7.25-7.35(m,2H), 7.46(s,1H), 8.69(s,1H), 9.54(s,1H). 12.2(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 613 및 615.

실시예 21

1-{7-[3-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2,6-디클로로페닐)우레아

1-{7-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2,6-디클로로페닐)우레아(0.075 g), 트리플루오로아세트산(0.35 ml) 및 클로로포름(1.5 ml)의 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 1 N 수산화나트륨 수용액(3 ml) 하에 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고형물을 분리하고 건조시켰다. 이로써 표제 화합물을 얻었다(0.037 g). NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.12(m,3H), 1.62-1.7(m,2H), 1.9(t,2H), 2.0(m,4H), 2.38-2.54(m,4H), 2.92(m,2H), 3.3(m, 물 시그날에 의해 부분적으로 불명료해짐), 3.95(s,3H), 4.26(t,2H), 7.28(s,1H), 7.41(t,1H), 7.62(d,2H), 8.06(s,1H), 8.66(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 533 및 535.

실시예 22

1-{7-[3-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2,6-디플루오로페닐)우레아

실시예 21에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 1-{7-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2,6-디플루오로페닐)우레아를 트리플루오로아세트산과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.0-1.4(m,3H), 1.7(d,2H), 1.9-2.1(m,6H), 2.4(m,2H), 2.9(d,2H), 3.3(s, 물 시그날에 의해 부분적으로 불명료해짐), 4.0(s,3H), 4.24(t,3H), 5.0-7.0(br m,1H), 7.2-7.4(m,4H), 8.05(s,1H), 8.68(s,1H), 11.75(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 501.

실시예 23

1-{7-[3-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2,6-디메틸페닐)우레아

실시예 21에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 1-{7-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2,6-디메틸페닐)우레아를 트리플루오로아세트산과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.0-2.0(m,9H), 2.23(s,6H), 2.4(m,2H), 2.7-2.9(m,4H), 3.1-3.5(물 시그날에 의해 부분적으로 불명료해짐), 3.93(s,3H), 4.18(t,2H), 6.9-7.15(m,4H), 7.23(s,1H), 8.03(s,1H), 8.62(s,1H), 11.7(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 493.

실시예 24

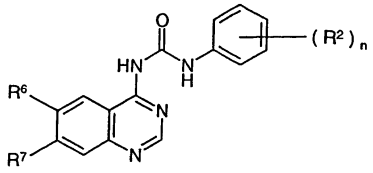
1-{7-[3-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2-클로로-6-메틸페닐)우레아

실시예 21에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 1-{7-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}-3-(2-클로로-6-메틸페닐)우레아를 트리플루오로아세트산과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.0-1.3(m,3H), 1.63(d,2H), 1.7-2.0(m,4H), 2.28(s,3H), 2.4(m,2H), 2.86(d,2H), 3.1-3.5(물 시그날에 의해 부분으로 불명료해짐) 3.94(s,3H), 4.19(t,2H), 7.1-7.4(m,4H), 8.06(s,1H), 8.66(s,1H), 11.85(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 513 및 515.

실시예 25

실시예 1에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여, 적당한 4-아미노퀴나졸린을 적당한 이소시아네이트와 반응시켜 하기 표 VI에 기재된 화합물을 제공하였다.

[표 VI]



[표 10]

번호	R^6	R^7	$(R^2)_n$	주
1	3-모르폴리노프로폭시	메톡시	2-메틸	(a)
2	3-모르폴리노프로폭시	메톡시	2,6-디클로로	(b)
3	3-모르폴리노프로폭시	메톡시	2,6-디플루오로	(c)
4	3-모르폴리노프로폭시	메톡시	2,6-디메틸	(d)
5	3-피페리디노프로폭시	메톡시	2,6-디클로로	(e)
6	3-피페리디노프로폭시	메톡시	2,6-디플루오로	(f)
7	3-피페리디노프로폭시	메톡시	2,6-디메틸	(g)
8	2-피롤리딘-1-일에톡시	메톡시	2,6-디클로로	(h)
9	N-(3-모르폴리노프로필)카르바모일	메톡시	2,6-디메틸	(i)
10	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	메톡시	2,6-디클로로	(j)
11	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	메톡시	2,6-디메틸	(k)

[주]

(a) 반응 생성물을 염화메틸렌에 용해시키고 디에틸 에테르 중의 염화수소 기체 포화 용액으로 처리하였다. 이렇게 얻어진 염산염은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$ + CF_3CO_2D) 2.35(m,2H), 2.45(s,3H), 3.15(m,2H), 3.35(m,2H), 3.55(d,2H), 3.75(t,2H), 4.0(m,2H), 4.05(s,3H), 4.4(m,2H), 7.1(m,1H), 7.3(m,2H), 7.5(s,1H), 7.95(d,1H), 8.45(s,1H), 9.15(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 452.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(국제 특허 출원 WO 96/33980, 이것의 실시예 1; 6 g) 및 6 N 염산 수용액(120 ㎖)의 혼합물을 교반하고, 가열하여 6 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 냉각시키면서 진한 수산화암모늄 수용액을 조심스럽게 첨가하여 중화시켰다. 생성된 침전물을 분리하고, 다시 묽은 수산화암모늄 수용액과 물의 순서로 세정한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4.2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.4(m,6H), 3.59(t,4H), 3.75(t,2H), 3.9(s,3H), 4.12(t,2H), 7.12(s,1H), 7.43(s,1H), 7.98(s,1H), 12.0(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 320.

이렇게 얻어진 물질의 일부(0.99 g), 염화티오닐(10 ㎖) 및 DMF(0.1 ㎖)의 혼합물을 교반하고, 1.5 시간 동안 80℃로 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 톨루엔(10 ㎖)을 첨가한 후, 이 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다(2 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 수 층의 산도를 pH 7.5로 조절하였다). 유기 층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 9:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 얻어진 고형물을 헥산 하에 분쇄한 후, 재분리하고 디에틸 에테르로 세정하였다. 이로써 4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(0.614 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.12(m,2H), 2.5(br s,4H), 2.59(t,2H), 3.73(t,4H), 4.05(s,3H), 4.27(t,2H), 7.33(s,1H), 7.4(s,1H), 8.86(s,1H).

4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(1.6 g) 및 이소프로판올(50 ㎖)의 혼합물을 -78℃로 냉각된 카리우스관 내에 넣은 후, 액상 암모니아(10 ㎖)를 첨가하였다. 카리우스관을 밀봉하고, 20 시간 동안 130℃로 가열하였다. 카리우스관을 실온으로 냉각시키고, 개봉한 후, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 이로써 4-아미노-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(염화암모늄 2.9 당량을 함유함; 1.54 g)을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 이 물질의 일부는 염화메틸렌과 메탄올의 19:1 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 정제된 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.95(m,2H), 2.5(m,6H), 3.6(m,4H), 3.9(s,3H), 4.1(m,2H), 7.05(s,1H), 7.4(br s,2H), 7.6(s,1H), 8.25(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 319.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: 2.35(m,2H), 3.15(m,2H), 3.35(m,2H), 3.55(d,2H), 3.7(t,2H), 4.0(m,2H), 4.05(s,3H), 4.35(m,2H), 7.45(m,2H), 7.65(m,2H), 8.3(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 506 및 508.

(c) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.3(m,2H), 3.15(m,2H), 3.35(m,2H), 3.55(d,2H), 3.7(t,2H), 4.0(m,2H), 4.05(m,5H), 4.3(m,2H), 7.25(m,2H), 7.4(m,2H), 8.25(s,1H), 9.0(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 474.

(d) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd_6 및 CF_3CO_2D) 2.35(m,8H), 3.15(m,2H), 3.35(m,2H), 3.55(d,2H), 3.7(t,2H), 4.0(m,2H), 4.05(s,3H), 4.35(m,2H), 7.2(m,2H), 7.5(s,1H), 8.3(s,1H), 9.05(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

(e) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.4(br s,2H), 1.55(br s,4H), 2.04(br s, 2H), 3.26-3.48(m,6H), 3.95(s,3H), 4.20(t,2H), 7.32(s,1H), 7.39(t,1H), 7.56(m,2H), 8.08(s,1H), 8.69(s, 1H), 10.64(s,1H), 12.08(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 504 및 506.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-메톡시-6-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

6-아세톡시-7-메톡시퀴나졸린-4-온(국제 특허 출원 WO 96/15118, 이것의 실시예 39; 15 g), 염화티오닐(215 ㎖) 및 DMF(4.3 ㎖)의 혼합물을 교반하고, 4 시간 동안 90℃로 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 염화티오닐을 증발시켰다. 이렇게 얻어진 물질을 톨루엔에 용해시키고, 이 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세정하였다. 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켰다. 이로써 6-아세톡시-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(14.8 g)을 얻었으며, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다.

이렇게 얻어진 물질의 일부(5 g), 디페닐메틸렌아민(3.75 g), 탄산세슘(25.67 g) 및 크실렌(200 ml)의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 라세미 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(1.227 g) 및 팔라듐 디아세테이트(0.221 g)를 첨가하고, 이 혼합물을 교반하고 16 시간 동안 135℃로 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르(600 ㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 이로써N-디페닐메틸렌-6-아세톡시-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(7.12 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 398.

이렇게 얻어진 물질의 일부(3.09 g), 진한 수산화암모늄 용액(0.88 g/㎖, 약 14 M; 60 ㎖) 및 메탄올(120 ㎖)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시켰다. 톨루엔(200 ㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 다시 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(50 ㎖) 하에 분쇄하였다. 이로써N-디페닐메틸렌-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(0.938 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 356.

이렇게 얻어진 물질, 3-피페리디노프로필 클로라이드(0.55 g), 탄산칼륨(1.46 g) 및 DMF(50 ㎖)의 혼합물을 교반하고 16 시간 동안 65℃로 가열하였다. 이렇게 얻어진 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시칸 후, 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써N-디페닐메틸렌-6-(3-피페리디노프로폭시)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(0.277 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.3(br s,2H), 1.42(br s,4H), 1.88(t,2H), 2.28(br s,4H), 2.38(t,2H), 3.92(s,3H), 4.07(t,2H), 7.0(s,1H), 7.23(s,1H), 7.2-7.65(br m,10H), 8.62(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 481.

이렇게 얻어진 물질, 3 N 염산 수용액(2 ㎖) 및 THF(14 ㎖)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 2 N 수산화나트륨 수용액(10 ㎖)으로 처리하였다. 생성된 침전물을 분리하고, 물(10 ㎖)로 세정한 후, 진공 하에 건조시켰다. 이로써 4-아미노-7-메톡시-6-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린(0.202 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd_6) 1.36(br s,2H), 1.47(br s,4H), 1.93(t,2H), 2.25-2.43(br m,6H), 3.88(s,3H), 4.05(t,2H), 7.04(s,1H), 7.35(br s,2H), 7.55(s,1H), 8.23(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 317.

(f) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.4(br s,2H), 1.53(br s,4H), 2.02(br s, 2H), 3.24-3.47(br s,6H), 3.97(s,3H), 4.23(t,2H), 7.22(m,2H), 7.31(s,1H), 7.4(m,1H), 8.05(s,1H), 8.69 (s,1H), 10.67(s,1H), 11.82(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 472.

(g) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.38(br s,2H), 1.5(br s,4H), 1.96(m,2H), 2.25(s,6H), 2.3-2.48(br m,6H), 3.96(s,3H), 4.15(t,2H), 7.14(m,3H), 7.3(s,1H), 8.07(s,1H), 8.67(s,1H), 10.38(s,1H), 11.69(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 464.

(h) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.72(br s,4H), 2.67(br s,4H), 2.97(br s,2H), 3.99(s,3H), 4.3(t,2H), 7.31(s,1H), 7.37(t,1H), 7.59(d,2H), 8.07(s,1H), 8.72(s,1H), 10.52(s,1H), 12.06(s,1H); 질량 스펙트럼; M+H $^+$ 476 및 478.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-메톡시-6-(2-피롤리딘-1-일에톡시)퀴나졸린은 상기 주(e)의 마지막 두 문단에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여N-디페닐메틸렌-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린-4-아민과 2-피롤리딘-1-일에틸 클로라이드로부터 제조하였다. 이렇게 얻어진 물질은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.68(m,4H), 2.58(m,6H), 3.86(s,3H), 4.15(t,2H), 7.05(s,1H), 7.33(s,1H), 8.24(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 289.

(i) 클로로포름을 반응 용매로서 사용하였다. 트리에틸아민(1 당량)도 첨가하였다. 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (CDCl $_3$) 1.99(t,2H), 2.37(s,6H), 2.7(m,4H), 3.63(q,2H), 3.79(m,6H), 4.15(s,3H), 7.13(s,3H), 7.4(s,1H), 8.0(t,1H), 8.2(s,1H), 8.79(s,1H), 8.9(s,1H), 11.2(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 493.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-메톡시-6-[N-(3-모르폴리노프로필)카르바모일]퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다:

메틸 4-아미노-5-시아노-히드록시벤조에이트(J. Chem. Soc. Perkin I, 1979, 677; 4 g)를 교반된 진한 황산(6 ㎖)에 첨가하고, 이 혼합물을 80℃로 30 분 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 분쇄한 얼음에 부어 넣었다. 생성된 고형물을 여과하고, 물로 충분히 세정한 후, 건조시켜 메틸 4-아미노-5-카르바모일-2-히드록시벤조에이트(2.8 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 3.83(s,3H), 6.1(s,1H), 6.75(br m,2H), 8.08(s,1H).

메틸 4-아미노-5-카르바모일-2-히드록시벤조에이트(5.4 g)와 포름산(50 ㎖)의 혼합물을 1 시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이 혼합물을 증발시켰다. 톨루엔(75 ㎖)을 첨가하고 혼합물을 증발시켰다. 고형 잔류물을 메탄올과 디에틸에테르로 세정하고 건조시켜 메틸 7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-카복실레이트

(5.32 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 4.9(s,3H), 7.09(s,1H), 7.39(s,1H), 8.5(s,1H).

메틸 7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-카복실레이트(17.7 g)와 아세트산 무수물(200 ㎖)의 혼합물을 120℃로 1.5 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 증발시켰다. 톨루엔(75 ㎖)을 첨가하고, 혼합물을 다시 증발시켰다. 이로써 메틸 7-아세톡시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-카복실레이트(20.7 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd$_6$) 2.33(s,3H), 3.86(s,3H), 7.5(s,1H), 8.28(s,1H), 8.68(s,1H): 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 263.

이렇게 얻어진 물질의 일부(7.2 g) 및 염화티오닐(75 ㎖)의 혼합물을 1 시간 동안 가열하여 환류시켰다. 과량의 염화티오닐을 증발시켰다. 톨루엔(50 ㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 다시 증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고 트리에틸아민(3.34 g)으로 처리하였다. 이 혼합물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 겔 컬럼(40 g)에 통과시켰다. 이로써 메틸 7-아세톡시-4-클로로퀴나졸린-6-카복실레이트(6.88 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl $_3$) 2.43(s,3H), 4.0(s,3H), 7.8(s,1H), 8.99(s,1H), 9.12(s,1H).

이렇게 얻어진 물질의 일부(2.74 g), 2,4,6-트리메톡시벤질아민(3.86 g) 및 염화메틸렌(90 ㎖)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 방치하였다. 이 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 얻어진 고형물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 메틸 7-히드록시-4-(2,4,6-트리메톡시벤질아미노)퀴나졸린-6-카복실레이트(3.25 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.85(s,9H), 3.98(s,3H), 4.82(d,2H), 6.2(s,1H), 7.25(s,1H), 7.27(s,1H), 8.27(s,1H), 8.67(s,1H), 10.73(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 400.

이렇게 얻어진 물질, 디이소프로필에틸아민(1.26 g), 메탄올(10 ㎖) 및 염화메틸렌(30 ㎖)의 혼합물에 (트리메틸실릴)디아조메탄(헥산 중의 2 M, 10 ㎖)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 (트리메틸실릴)디아조메탄 용액의 제2 분취량(10 ㎖)으로 처리하고 18 시간 더 교반하였다. 실리카 겔(2 g)을 조심스럽게 첨가하고 이 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 반응 생성물(실리카 상에 흡착된 것)은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 메틸 7-메톡시-4-(2,4,6-트리메톡시벤질아미노)퀴나졸린-6-카복실레이트(1.244 g)를 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 414.

이렇게 얻어진 물질의 일부(0.295 g)와N-(3-아미노프로필)모르폴린(0.5 ㎖)의 혼합물을 교반하고 150℃로 1 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 염화메틸렌과 물 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올의 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 4-(2,4,6-트리메톡시벤질아미노)-7-메톡시-6-[N-(3-모르폴리노프로필)카르바모일]퀴나졸린(0.144 g)을 얻었다. 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 526.

이렇게 얻어진 물질, 트리에틸실란(0.093 g) 및 염화메틸렌(0.15 ㎖)의 혼합물에 트리플루오로아세트산(1 ㎖)을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고 가열하여 2 분 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 염화메틸렌과 물 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 증발시켜서 4-아미노-7-메톡시-6-[N-(3-모르폴리노프로필)카르바모일]퀴나졸린(0.129 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 346.

(j) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.39(s,3H), 3.6(m,2H), 3.75(m,2H), 3.86(m,2H), 4.02(s,3H), 4.07(m,2H), 7.21(t,1H), 7.29(s,1H), 7.39(d,2H), 7.51(s,1H), 8.73(s,1H), 9.14(s,1H), 12.19(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 481 및 483.

출발물질로 사용된 4-아미노-7-메톡시-6-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]퀴나졸린은 상기 주(e)의 마지막 두 문단에서 기술한 것과 유사한 절차를 이용하여N-디페닐메틸렌-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린-4-아민과 2-(2-메톡시에톡시)에틸 클로라이드로부터 제조하였다. 추가 제조에서는 2-(2-메톡시에톡시)에틸 4-톨루엔설포네이트를 사용하였다. 필요한 출발물질은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 3.4(s,3H), 3.61(m,2H), 3.72(m,2H), 3.93(m,2H), 3.99(s,3H), 4.34(m,2H), 5.67(br s,2H), 7.2(s,1H), 7.32(s,1H), 8.5(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 294.

(k) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.31(s,6H), 3.38(s,3H), 3.6(m,2H), 3.69(m,4H), 3.85(m,2H), 4.14(s,3H), 7.12(m,4H), 7.58(s,1H), 8.68(s,1H), 9.44(s,1H), 11.77(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 441.

실시예 26

1-(2,6-디클로로페닐)-3-[6-메톡시-7-(6-메틸아미노-1-헥시닐)퀴나졸린-4-일]우레아

1-(2,6-디클로로페닐)-3-{7-[6-(N-t-부톡시카보닐아미노-N-메틸아미노)-1-헥시닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}우레아(0.1 g), 트리플루오로아세트산(1 ㎖) 및 염화메틸렌(1 ㎖)의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 에틸 아세테이트 중의 염화수소 기체 용액을 첨가하였다. 톨루엔을 첨가하고 이 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하고 생성된 고형물을 분리하였다. 이로써 염산염의 형태로 표제 화합물(0.095 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.65(m,2H), 1.78(m,2H), 2.55(m,5H), 2.95(m,2H), 4.0(s,3H), 7.38(t,1H), 7.6(d,2H), 7.89(s,1H), 8.16(s,1H), 8.7(m,3H), 10.9(br,1H), 11.8(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 472 및 474.

출발물질로 사용된 1-(2,6-디클로로페닐)-3-{7-[6-(N-t-부톡시카보닐아미노

)-N-메틸아미노-1-헥시닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}우레아는 다음과 같이 제조하였다:

상기 실시예 2의 주[115]의 마지막 두번째 문단에서 기술한 것과 유사한 절차를 이용하여 6-(N-t-부톡시카보닐아미노-N-메틸아미노)-1-헥신을 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-트리플루오로메탄설포닐옥시퀴나졸린과 반응시켜 4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[6-(N-t-부톡시카보닐아미노)-N-메틸아미노-1-헥시닐]퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.4(s,9H), 1.55(m,2H), 1.65(m,2H), 2.57(t,2H), 2.79(s,3H), 3.24(t,2H), 4.0(s,3H), 7.35-7.82(m,3H), 7.65(s,1H), 7.95(s,1H), 8.6(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 558 및 560.

이렇게 얻어진 물질은 상기 실시예 2의 주[115]의 마지막 문단에서 기술한 것과 유사한 절차를 이용하여 암모니와와 반응시켰으며, 단 암모니아 반응은 130℃가 아니라 110℃에서 수행하였다. 이로써 4-아미노-6-메톡시-7-[6-t-부톡시카보닐아미노)-N-메틸아미노-1-헥시닐]퀴나졸린을 얻었다.

이렇게 얻어진 물질을 실시예 1에서 기술한 것과 유사한 절차를 이용하여 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트와 반응시켰다. 이로써 필요한 출발물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 1.39(s,9H), 1.55(m,2H), 1.67(m,2H), 2.56(m,2H), 2.79(s,3H), 3.2(m,2H), 3.97(s,3H), 7.4(m,1H), 7.6(m,2H), 7.84(s,1H), 8.14(s,1H), 8.75(s,1H), 10.8(s,1H), 11.95(s,1H).

출발물질로 사용된 6-(N-t-부톡시카르보닐아미노-N-메틸아미노)-1-헥신은 다음과 같이 제조하였다:

문헌[J. Heterocyclic Chemistry, 1994,31, 1421]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 6-메실옥시-1-헥신을 메틸아민과 반응시켜 6-메틸아미노-1-헥신을 얻었으며, 이를 통상의 절차를 이용하여 디-t-부틸 디카보네이트와 반응시켰다.

실시예 27

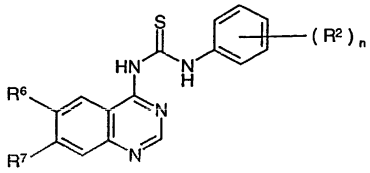
1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]티오우레아

DMF(4.5 ㎖) 중의 4-아미노-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(150 ㎎)의 용액을 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.03 g)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 2,6-디메틸페닐 이소티오시아네이트(0.162 g)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류 고형물은 염화메틸렌과 메탄올 중의 2M 암모니아 용액으로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 표제 화합물(0.112 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.44-1.61(m,2H), 1.87-2.08(m,5H), 2.32(s,3H), 2.36(s,6H), 2.94(d,2H), 4.04(m,5H), 7.1(s,1H), 7.19(m,3H), 7.29(s,1H), 8.69(s,1H), 8.9(s,1H), 13.37(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

실시예 28

실시예 27에서 기술한 것과 유사한 절차를 이용하여, 적당한 4-아미노퀴나졸린을 적당한 이소티오시아네이트와 반응시켜서 하기 표 VII에 기재된 화합물을 얻었다.

[표 VII]



[표 11]

번호	R^6	R^7	$(R^2)_n$	주
1	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디클로로	(a)
2	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디플루오로	(b)
3	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-클로로-6-메틸	(c)
4	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,4,6-트리클로로	(d)
5	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디메틸-4-브로모	(e)
6	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,5-디메틸	(f)
7	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디클로로	(g)
8	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디플루오로	(h)
9	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-클로로-6-메틸	(i)
10	메톡시	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	2,6-디메틸	(j)
11	메톡시	2-모르폴리노에톡시	2,6-디메틸	(k)
12	메톡시	3-모르폴리노프로폭시	2,6-디메틸	(l)
13	메톡시	시클로프로필메톡시	2,6-디메틸	(m)
14	메톡시	2-모르폴리노에톡시	2-클로로-6-메틸	(n)
15	메톡시	3-모르폴리노프로폭시	2-클로로-6-메틸	(o)
16	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-메틸	(p)
17	메톡시	2-피롤리딘-1-일에톡시	2,6-디메틸	(q)

[주]

(a) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 506 및 508.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.43-1.6(m,2H), 1.83-2.09(m,5H), 2.33(s,3H), 2.94(d,2H), 4.04(m,5H), 7.0-7.14(m,4H), 7.27(m,1H), 7.35(m,1H), 8.7(s,1H), 13.49(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 474.

(c) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.45-1.61(m,2H), 1.87-2.11(m,5H), 2.31(s,3H), 2.42(s,2H), 3.97(d,2H), 4.02(m,5H), 7.07(s,1H), 7.2-7.3(m,3H), 7.38(t,1H), 8.7(s,1H), 8.9(s,1H) 13.51(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 486 및 488.

(d) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.48-1.61(m,2H), 1.88-2.16(m,5H), 2.36(s,3H), 3.0(d,2H), 4.07(m,5H), 7.11(s,1H), 7.3(d,2H), 7.43(s,1H), 7.49(s,1H), 8.72(s,1H) 13.71(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 540 및 543.

(e) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.47-1.61(m,2H), 1.87-2.11(m,5H), 2.32(d,9H), 2.99(d,2H), 4.04(m,5H), 7.1(s,1H), 7.3(s,1H), 7.32(s,1H), 8.7(s,1H), 8.9(s,1H), 13.31(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 544 및 546.

(f) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.44-1.59(m,2H), 1.88-2.07(m,5H), 2.31(s,3H), 2.35(d,6H), 2.94(d,2H), 4.04(m,5H), 7.08(d,1H), 7.2(d,1H), 7.29(s,1H), 7.55(s,1H), 8.68(s,1H), 8.77(s,1H), 13.63(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

(g) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.83(s,4H), 2.21(m,2H), 2.63(s,4H), 2.76(t,2H), 4.03(s,3H), 4.29(t,2H), 7.08(t,1H), 7.27-7.33(s,2H), 7.44(m,3H), 8.73(s,1H), 13.7(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 506 및 508.

(h) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.83(s,4H), 2.2(m,2H), 2.61(s,4H), 2.74(t,2H), 4.04(s,3H), 4.48(t,2H), 6.98-7.11(m,3H), 7.27-7.41(m,3H), 8.71(s,1H), 13.48(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 474.

(i) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.8(m,4H), 2.18(m,2H), 2.4(s,3H), 2.55(m,4H), 2.68(t,2H), 4.02(s,3H), 4.3(t,2H), 7.07(s,1H), 7.26(m,2H), 7.31(s,1H), 7.37(m,1H), 8.7(s,1H), 8.94(br s,1H), 13.51(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 486 및 488.

(j) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.35(s,6H), 3.4(s,3H), 3.6(m,2H), 3.87(m,2H), 4.03(t,2H), 4.05(s,3H), 4.37(t,2H), 7.09(s,1H), 7.14-7.21(m,3H), 7.33(s,1H), 8.68(s,1H), 8.84(s,1H), 13.32(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 457.

(k) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.36(s,6H), 2.61(t,4H), 2.95(t,2H), 3.77(t,4H), 4.04(s,3H), 4.34(t,2H), 7.11(s,1H), 7.2(m,3H), 7.31(s,1H), 8.69(s,1H), 8.9(s,1H), 13.36(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 468.

(l) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 2.0(m,2H), 2.4(s,4H), 2.45(t,2H), 3.58(t,4H), 4.03(s,3H), 4.21(t,2H), 7.18(m,3H), 7.33(s,1H), 8.19(s,1H), 8.71(s,1H), 11.09(s,1H), 13.7(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 482.

(m) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 0.39(m,2H), 0.61(m,2H), 1.32(m,1H), 2.25(s,6H), 4.0(m,5H), 7.17(s,3H), 7.25(s,1H), 8.17(s,1H), 8.72(s,1H), 11.08(br s,1H), 13.67(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 409.

(n) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 488 및 490.

(o) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 502 및 504.

(p) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 452.

(q) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 452.

실시예 29

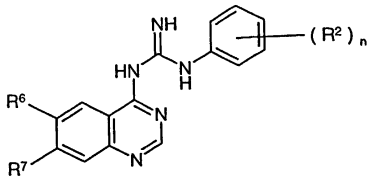
1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]구아니딘

1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]티오우레아(0.105 g), 메탄올(3 ㎖) 중의 2 M 암모니아 용액 및 클로로포름(1 ㎖)의 혼합물에 제2 수은 산화물(0.059 g)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 염화메틸렌과 메탄올 중의 2 M 암모니아 용액으로 이루어진 점차 증가하는 극성 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 표제 화합물(0.074 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.39-1.53(m,2H), 1.87-2.02(q,5H), 2.29(s,3H), 2.36(s,6H), 2.9(d,2H), 4.01(m,5H), 5.79(br s,1H), 7.16(s,1H), 7.19(m,3H), 7.87(s,1H), 8.57(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 449.

실시예 30

실시예 29에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 적당한 퀴나졸린-4-티오우레아와 암모니아를 반응시켜서 하기 표 VIII에 기재된 구아니딘을 얻었다.

[표 VIII]



[표 12]

번호	R^6	R^7	$(R^2)_n$	주
1	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디클로로	(a)
2	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디플루오로	(b)
3	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-클로로-6-메틸	(c)
4	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디메틸-4-브로모	(d)
5	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,5-디메틸	(e)
6	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디클로로	(f)
7	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2,6-디플루오로	(g)
8	메톡시	3-피롤리딘-1-일프로폭시	2-디클로로-6-메틸	(h)
9	메톡시	2-(2-메톡시에톡시)에톡시	2,6-디메틸	(i)
10	메톡시	2-모르폴리노에톡시	2,6-디메틸	(j)
11	메톡시	시클로프로필메톡시	2,6-디메틸	(k)
12	메톡시	2-피롤리딘-1-일에톡시	2,6-디메틸	(l)
13	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-메틸	(m)

[주]

(a) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$, 100℃) 1.4(m,2H), 1.78(m,3H), 1.96(t, 2H), 2.2(s,3H), 2.8(m,2H), 3.76(s,3H), 4.0(d,2H), 7.11(s,1H), 7.28(t,2H), 7.47(s,1H), 7.54(d,2H), 7.98(s,1H), 8.5(s,1H), 9.0(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 489 및 491.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 1.34(m,2H), 1.73(d,3H), 1.88(t,2H), 2.16(s,3H), 2.79(d,2H), 3.3(s,2H), 3.69(s,3H), 3.95(d,2H), 7.07(s,1H), 7.2(t,2H), 7.34(br s,1H), 8.49(s, 1H), 8.74(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 457.

(c) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.4-1.56(m,2H), 1.87-2.05(q,5H), 2.3(s, 3H), 2.4(s,3H), 2.9(d,2H), 3.98-4.05(m,5H), 7.13-7.27(m,3H), 7.38(m,1H), 7.81(s,1H), 8.59(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 469 및 471.

(d) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.38-1.54(m,2H), 1.82-2.02(q,5H), 2.28 (s,3H), 2.32(s,6H), 2.89(d,2H), 4.0(m,5H), 5.7(br s,1H), 7.03-7.27(m,3H), 7.32(s,2H), 7.81(s,1H), 8.57(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 526 및 528.

(e) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.39-1.44(m,2H), 1.87-2.04(q,5H), 2.29(s,3H), 2.34(d,6H), 2.89(d,2H), 4.02(m,5H), 6.19(br s,1H), 7.05(d,1H), 7.14(s,2H), 7.2(d,1H), 7.84(s,1H), 8.57(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 449.

(f) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.8(m,4H), 2.17(m,2H), 2.53(s,4H), 2.67(t,2H), 3.99(s,3H), 4.25(t,2H), 7.1(t,1H), 7.2(s,1H), 7.41(d,1H), 7.51(s,1H), 8.57(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 489 및 491.

(g) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.79(m,4H), 2.14(m,2H), 2.53(m,4H), 2.67(t,2H), 3.97(s,3H), 4.24(t,2H), 7.03(t,2H), 7.2(m,2H), 7.63(s,1H), 8.59(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 457.

(h) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.79(m,4H), 2.15(m,2H), 2.4(s,3H), 2.56(s,4H), 2.68(t,2H), 3.98(s,3H), 4.26(t,2H), 6.13(br s,1H), 7.14-7.26(m,3H), 7.37(m,1H), 7.82(s,1H), 8.58(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 469 및 471.

(i) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 2.35(s,6H), 3.4(s,3H), 3.61(m,2H), 3.77(m,2H), 3.99(m,5H), 4.34(t,2H), 5.76(br s,1H), 7.17(m,4H), 7.87(s,1H), 8.56(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 440.

(j) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$,100℃) 2.29(s,6H), 2.53(m,4H), 2.79(t,2H), 3.6(t,4H), 3.74(s,3H), 4.22(t,2H), 7.16(s,3H), 7.51(s,1H), 7.7(s,2H), 8.45(s,1H), 8.88(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 451.

(k) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 0.34(m,2H), 0.63(m,2H), 1.37(m,1H), 2.28(s,6H), 3.93(d,2H), 3.97(s,3H), 5.9(br m,1H), 7.07(s,1H), 7.12(m,4H), 7.79(s,1H), 8.48(s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 392.

(l) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 435.

(m) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 435.

실시예 31

1-[6-메톡시-7-(N-N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-[(R)-(+)-α-메틸벤질]구아니딘

실시예 29에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 1-[6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3-[(R)-(+)-α-메틸벤질]티오우레아를 암모니아와 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.38-1.42(m,2H), 1.61(d,3H), 1.86-2.01(q,5H), 2.29(s,3H), 2.89(d,2H), 3.95(m,3H), 4.0(d,2H), 4.7(q,1H), 6.5(br s,1H), 7.12(s,1H), 7.29-7.31(m,5H), 7.79(s,1H), 8.53(s,1H), ; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 449.

실시예 32

1-(2-아미노페닐)-3-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)우레아

1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-(2-니트로페닐)우레아(0.18 g), 10% 팔라듐/활성탄 촉매(0.023 g) 및 DMF(10 ㎖)의 혼합물을 수소 대기 하에 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 생성된 검을 에틸 아세테이트 하에 분쇄하였고, 이로써 고형물 형태로 표제 화합물(0.137 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSOd_6$) 3.85-3.95(br s,8H), 6.63(t,1H), 6.81(d,1H), 6.91(t,1H), 7.25(s,1H), 7.47(d,1H), 8.05(s,1H), 8.64(s,1H), 10.28(br s,1H), 11.74(br s,1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 340.

실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 출발물질로 사용된 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-(2-니트로페닐)우레아는 2-니트로페닐이소시아네이트와 4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린을 반응시켜 제조하였다. 이로써 필요한 출발물질을 62% 수율로 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 3.95(s,6H), 7.3(s,1H), 7.28-7.35(t,1H), 7.74(t,1H), 8.05(s,1H), 8.13(m,1H), 8.51(m,1H), 8.72(s,1H), 10.61(s,1H), 13.67(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 370.

실시예 33

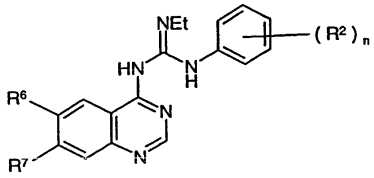
1-(2,6-디클로로페닐)-3-(6-메톡시-7-피페라딘-1-일퀴나졸린-4-일)우레아

1-(2,6-디클로로페닐)-3-{6-메톡시-7-[N-(t-부톡시카보닐)피페라진-1-일]퀴나졸린-4-일}우레아(0.075 g), 트리플루오로아세트산(1 ㎖) 및 염화메틸렌(1 ㎖)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 중의 염화수소 포화 용액을 첨가하고 이 혼합물을 증발시켰다. 생성된 고형물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하고, 분리한 후 건조시켰다. 이로써 이산염 형태로 표제 화합물(0.042 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 3.25-3.3(m,4H), 3.45-3.5(m,4H), 4.03(s,3H), 7.3(s,1H), 7.36-7.63(m,3H), 8.16(s,1H), 8.78(s,1H), 9.15-9.27(br s,2H), 10.9-11.3(br s,1H), 10.8(s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 447 및 449.

실시예 34

적당한 퀴나졸린-4-티오우레아를 암모니아가 아니라 에틸아민과 반응시킨 것을 제외하고는 실시예 29에서 기술한 것과 유사한 절차를 이용하여 하기 표 IX에 기재된 2-에틸구아니딘을 얻었다.

[표 IX]



[표 13]

번호	R^6	R^7	$(R^2)_n$	주
1	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2-클로로-6-메틸	(a)
2	메톡시	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	2,6-디메틸	(b)
3	메톡시	2-모르폴리노에톡시	2,6-디메틸	(c)
4	메톡시	시클로프로필메톡시	2,6-디메틸	(d)

[주]

(a) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$, 100℃) 1.31(t,3H), 1.36-1.47(m,2H), 1.74-1.84(m,3H), 1.95(t,2H), 2.2(s,3H), 2.33(s,3H), 2.79(d,2H), 3.57(m,2H), 3.72(s,3H), 3.99(t,2H), 7.06(s,1H), 7.29(m,2H), 7.41(m,2H), 8.35(br s,1H), 8.45(s,1H), 10.11(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 497 및 499.

(b) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$, 100℃) 1.28(t,3H), 1.4(m,2H), 1.76(m,3H), 1.95(m,2H), 2.19(s,3H), 2.26(s,6H), 2.78(m,2H), 3.53(q,2H), 3.76(s,3H), 3.99(d,2H), 7.04(s,1H), 7.16(s,3H), 7.55(s,1H), 8.41(s,1H), 10.41(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H$^+$ 477.

(c) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$, 100℃) 1.27(t,3H), 2.27(s,6H), 2.54(m, 4H), 2.8(t,2H), 3.54(m,2H), 3.61(t,4H), 3.78(s,3H), 4.26(t,2H), 7.11(s,1H), 7.19(s,3H), 7.59(s,1H), 8. 42(s,1H), 10.42(br s,1H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 479.

(d) 생성물은 다음과 같은 데이터를 얻었다: NMR 스펙트럼: (DMSOd $_6$) 0.38(m,2H), 0.6(m,2H), 1.27(m,4H), 2. 25(s,6H), 3.21(m), 3.5(m,2H), 3.73(s,3H), 3.95(d,2H), 6.99(s,5H), 7.17(s,3H), 7.55(br s,1H), 8.42(s,1 H); 질량 스펙트럼: M+H $^+$ 420.

실시예 35

약학 조성물

다음은 사람에게 치료용 또는 예방용으로 사용하기 위한, 본 명세서에서 정의하는 바와 같은 본 발명의 대표적인 약학 제형을 예시한 것이다:

(a) 정제 I ㎎/정제

화합물 X100

락토오스 Ph.Eur182.75

크로스카멜로오스 나트륨12.0

옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트) 2.25

마그네슘 스테아레이트3.0

(b) 정제 II ㎎/정제

화합물 X50

락토오스 Ph.Eur223.75

크로스카멜로오스 나트륨6.0

옥수수 전분15.0

폴리비닐피롤리돈(5% w/v 페이스트) 2.25

마그네슘 스테아레이트3.0

(c) 정제 III㎎/정제

화합물 X1.0

락토오스 Ph.Eur93.25

크로스카멜로오스 나트륨4.0

옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트) 0.75

마그네슘 스테아레이트1.0

(d) 캅셀㎎/캅셀

화합물 X10

락토오스 Ph.Eur488.5

마그네슘1.5

(e) 주사제 I(50 ㎎/㎖)

화합물 X5.0% w/v

1 M 수산화나트륨 용액15.0% v/v

0.1 M 염산(pH를 7.6으로 조절함)

폴리에틸렌 글리콜 4004.5% w/v

주사용 물 100%로 보충함

(f) 주사제 II(10 ㎎/㎖)

화합물 X1.0% w/v

인산나트륨 BP3.6% w/v

0.1 M 수산화나트륨 용액15.0% v/v

주사용 물 100%로 보충함

(g) 주사제 III(1 ㎎/㎖, pH 6으로 완충시킴)

화합물 X0.1% w/v

인산나트륨 BP2.26% w/v

시트르산0.38% w/v

폴리에틸렌 글리콜 4003.5% w/v

주사용 물 100%로 보충함

(h) 에어로졸 I㎎/㎖

화합물 X10.0

소르비탄 트리올레이트13.5

트리클로로플루오로메탄910.0

디클로로디플루오로메탄490.0

(i) 에어로졸 IImg/mℓ

화합물 X0.2

소르비탄 트리올레이트0.27

트리클로로플루오로메탄70.0

디클로로디플루오로메탄280.0

디클로로테트라플루오로에탄1094.0

(j) 에어로졸 IIImg/mℓ

화합물 X2.5

소르비탄 트리올레이트3.38

트리클로로플루오로메탄67.5

디클로로디플루오로메탄1086.0

디클로로테트라플루오로에탄191.6

(k) 에어로졸 IVmg/mℓ

화합물 X2.5

대두 레시틴2.7

트리클로로플루오로메탄67.5

디클로로디플루오로메탄1086.0

디클로로테트라플루오로에탄191.6

(l) 연고mℓ

화합물 X40 ㎎

에탄올300 ㎕

물300 ㎕

1-도데실아자시클로헵탄-2-온50 ㎕

프로필렌 글리콜1 ㎖로 보충함

[주]

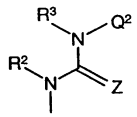
상기 제제들은 제약업계에 잘 알려진 통상의 절차를 이용하여 얻을 수 있다. 정제 (a) (c)는 통상의 수단, 예컨대 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 코팅을 제공하는 수단에 의해 장용 코팅할 수 있다. 에어로졸 제제 (h) (k)는 표준의 계량 에어로졸 분산제와 함께 사용할 수 있으며, 현탁제 소르비탄 트리올레이트 및 대두 레시틴은 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 폴리소르베이트 80, 폴리글리세롤 올레이트 또는 올레산과 같은 대안의 현탁제로 대체할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

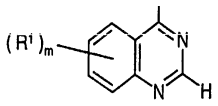
화학식 I



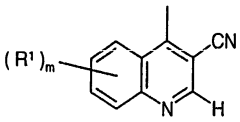
상기 식 중,

Q^1 은 퀴나졸린 유형의 고리, 예컨대 하기 화학식 Ia, Ib, Ic 또는 Id의 기이고,

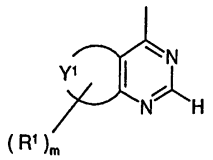
화학식 Ia



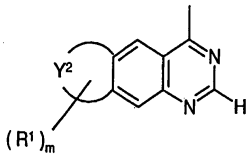
화학식 Ib



화학식 Ic



화학식 Id



여기서,

Y^1은 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하며, 단 이렇게 형성된 화학식 Ic의 기는 푸린 고리가 아니고,

Y^2는 이것이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하며,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

각각의 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 이소시아노, 니트로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 포르밀, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 Q^3-X^1-의 기 중에서 선택되고, 여기서 X^1은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ 및 $N(R^4)C(R^4)_2$ 중에서 선택되며, R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^3은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)시클로알케닐-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬 중에서 선택되거나, 또는 $(R^1)_m$은 (C_1-C_3)알킬렌디옥시이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 (C_2-C_6)알킬렌 사슬 중의 인접한 탄소 원자들은 O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH 및 C≡C 중에서 선택된 기를 사슬 내로 삽입함으로써 임의로 분리되고, R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2=CH- 기 또는 HC≡C- 기는 할로게노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 및 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 CH_2= 또는 HC≡ 위치에서 임의로 함유하고, 여기서 X^2는 직접 결합이거나, 또는 CO 및 N(R^6)CO 중에서 선택되며, R^6은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^4는 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 치환체 내의 임의의 CH_2기 또는 CH_3기는 1개 이상의 할로게노 치환체 또는 히드록시, 시아노, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^3-Q^5$의 기 중에서 선택된 치환체를 각각의 상기 CH_2기 또는 CH_3기 상에 임의로 함유하고, 여기서 X^3은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, N(R^7), CO, CH(OR^7), CON(R^7), N(R^7)CO, $SO_2N(R^7)$, N(R^7)SO_2, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ 및 N(R^7)$C(R^7)_2$ 중에서 선택되며, R^7은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^5는 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬-(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)시클로알케닐-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및 N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^4-R^8$의 기[여기서, X^4는 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^9) 중에서 선택되고, R^9는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^8은 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알카노일아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시카르보닐아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서, 또는 화학식 $-X^5-Q^6$의 기[여기서, X^5는 직접 결합이거나, 또는 O 및 N(R^{10}) 중에서 선택되고, R^{10}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,^{6}은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬이고, 임의의 Q^6기는 할로게노, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 치환체를 임의로 함유함] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 R^1 상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 또는 티오옥소 치환체를 임의로 함유하고,

R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^3은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이거나, 또는 R^2와 R^3은 함께 CH_2기, $(CH_2)_2$기 또는 $(CH_2)_3$기를 형성하며,

Z는 O, S, N(C≡N) 또는 N(R^{11})이고, 여기서 R^{11}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며,

Q^2는 아릴, 아릴-(C_1-C_3)알킬, 아릴-(C_3-C_7)시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_3)알킬 또는 헤테로아릴-(C_3-C_7)시클로알킬이고, 여기서 각각의 아릴기는 페닐 또는 나프틸이며, 각각의 헤테로아릴기는 1개 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 헤테로원자를 임의로 더 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로아릴 고리 또는 9원 또는 10원의 바이시클릭 헤테로아릴 고리이며,

Q^2는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노, (C_3-C_6)알케노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알케노일아미노, (C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)알키노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^6-R^{12}$의 기[여기서, X^6은 직접 결합이거나, 또는 O 및 $N(R^{13})$ 중에서 선택되고, R^{13}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^{12}는 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서, 또는 화학식 $-X^7-Q^7$의 기[여기서, X^7은 직접 결합이거나, 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R^{14})$, CO, $CH(OR^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$, $SO_2N(R^{14})$, $N(R^{14})SO_2$, $C(R^{14})_2O$, $C(R^{14})_2S$ 및 $C(R^{14})_2N(R^{14})$ 중에서 선택되며, 각각의 R^{14}는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, Q^7은 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되거나, 또는 Q^2는 (C_1-C_3)알킬렌디옥시기에 의해 임의로 치환되고,

상기 Q^2상의 치환체 내의 임의의 아릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로시클릴기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_2-C_6)알케닐옥시, (C_2-C_6)알키닐옥시, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노, (C_1-C_6)알콕시카르보닐,N-(C_1-C_6)알킬카르바모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]카르바모일, (C_2-C_6)알카노일, (C_2-C_6)알카노일옥시, (C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬-(C_2-C_6)알카노일아미노,N-(C_1-C_6)알킬설파모일,N,N-디-[(C_1-C_6)알킬]설파모일, (C_1-C_6)알칸설포닐아미노 및 N-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알칸설포닐아미노 중에서, 또는 화학식 $-X^8-R^{15}$의 기[여기서, X^8은 직접 결합이거나, 또는 O 및 $N(R^{16})$ 중에서 선택되고, R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며, R^{15}는 할로게노-(C_1-C_6)알킬, 히드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, 시아노-(C_1-C_6)알킬, 아미노-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 디-[(C_1-C_6)알킬]아미노-(C_1-C_6)알킬임] 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하며,

상기 Q^2상의 치환체 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소 또는 티오옥소 치환체를 임의로 함유하고,

단 이들 정의된 화합물 중 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]

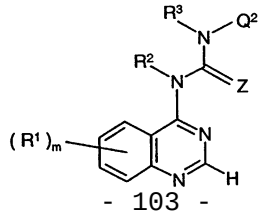
-3-(3-메톡시페닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로

[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아는 제외된다.

청구항 2.

하기 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 II



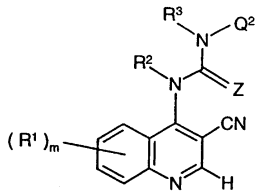
상기 식 중, 각각의 m, R^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가지고,

단 이들 정의된 화합물 중 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아 및 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아는 제외된다.

청구항 3.

하기 화학식 III의 퀴놀린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 III

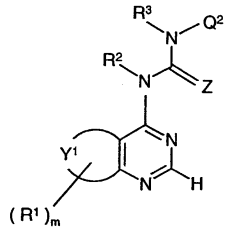


상기 식 중, 각각의 m, R^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다.

청구항 4.

하기 화학식 IV의 피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 IV



상기 식 중, 각각의 m, R^1, Y^1, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가지고,

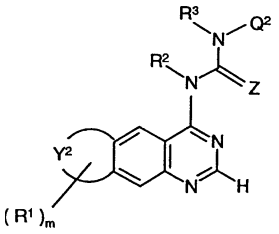
단 이들 정의된 화합물 중 화합물 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)-3-(피라졸로

[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아는 제외된다.

청구항 5.

하기 화학식 V의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 V



상기 식 중, 각각의 m, R^1, Y^2, R^2, R^3, Z 및 Q^2는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 갖는다.

청구항 6.

제2항에 있어서,

m은 1이고, R^1기는 6번 위치 또는 7번 위치에 위치하고, 메톡시, 벤질옥시, 시클로프로필메톡시, 2-디메틸아미노에톡시, 2-디에틸아미노에톡시, 3-디메틸아미노프로폭시, 3-디에틸아미노프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 피리드-2-일메톡시, 피리드-3-일메톡시, 2-피리드-2-일에톡시, 2-피리드-3-일에톡시, 2-피리드-4-일에톡시, 3-피리드-2-일프로폭시, 3-피리드-3-일프로폭시, 3-피리드-4-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 피롤리딘-3-일옥시,N-메틸피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시,N-메틸피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 2-(N-메틸피롤리딘-2-일)에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 3-(N-메틸피롤리딘-2-일)프로폭시, 2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에톡시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진

-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시,N-메틸피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시,N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 피페리딘-4-일메톡시,N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)프로폭시, 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노피페리딘-1-일)프로폭시, 3-(4-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시, 2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시, 2-메틸설포닐에톡시, 3-메틸설포닐프로폭시, 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시, 3-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]프로폭시, 2-(2-메톡시에톡시)에톡시, 3-메틸아미노-1-프로피닐, 3-디메틸아미노-1-프로피닐, 3-디에틸아미노-1-프로피닐, 6-메틸아미노-1-헥시닐, 6-디메틸아미노-1-헥시닐, 3-(피롤리딘-1-일)-1-프로피닐, 3-(피페리디노)-1-프로피닐, 3-(모르폴리노)-1-프로피닐, 3-(4-메틸피페라진-1-일)-1-프로피닐, 6-(피롤리딘-1-일)-1-헥시닐, 6-(피페리디노)-1-헥시닐, 6-(모르폴리노)-1-헥시닐, 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-헥시닐, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 3-이미다졸-1-일프로필아미노, 3-피롤리딘-1-일프로필아미노, 3-모르폴리노프로필아미노, 3-피페리디노프로필아미노 및 3-피페라진-1-일프로필아미노 중에서 선택되거나, 또는

m은 2이고, R^1기는 6번 위치 및 7번 위치에 위치하고, 하나의 R^1기는 6번 위치 또는 7번 위치에 위치하며, 앞에서 정의한 기 중에서 선택되며, 나머지 다른 하나의 R^1기는 메톡시기이고,

R^2는 수소 또는 메틸이며,

R^3 은 수소이고,

Z는 O, S, NH 또는 N(Et)이며,

Q^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 니트로, 메틸, 에틸 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하는 페닐, 벤질 또는 펜에틸이고, 단 적어도 1개의 치환체는 오르토 위치에 위치하며,

단 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아는 제외되는 것인 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염.

청구항 7.

제2항에 있어서,

m은 1이고, R^1 기는 7번 위치에 위치하고, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-피리드-4-일에톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일메톡시,N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시, 3-메틸설포닐프로폭시 및 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시 중에서 선택되거나, 또는

m은 2이고, 하나의 R^1 기는 7번 위치에 위치하며, 앞에서 정의한 기 중에서 선택되고, 나머지 다른 하나의 R^1 기는 6-메톡시기이며,

R^2 는 수소 또는 메틸이고,

R^3 은 수소이며,

Z는 O, S, NH 또는 N(Et)이고,

Q^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 니트로, 메틸, 에틸 및 메톡시 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 함유하는 페닐이며, 단 적어도 하나의 치환체는 오르토 위치에 위치하는 것인 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염.

청구항 8.

제2항에 있어서,

m은 1이고, R^1 기는 7번 위치에 위치하고, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-피리드-4-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 3-모르폴리노프로폭시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시,N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-모르폴리노부트-2-엔-1-일옥시, 4-모르폴리노부트-2-인-1-일옥시, 3-메틸설포닐프로폭시 및 2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에톡시 중에서 선택되거나, 또는

m은 2이고, 하나의 R^1 기는 7번 위치에 위치하며, 앞에서 정의한 기 중에서 선택되고, 나머지 다른 하나의 R^1 기는 6-메톡시기이며,

R^2 는 수소 또는 메틸이고,

R^3은 수소이며,

Z는 O이고,

Q^2는 플루오로, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 함유하는 페닐이며, 단 적어도 하나의 치환체는 오르토 위치에 위치하는 것인 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염.

청구항 9.

제2항에 있어서, 1-(2,6-디클로로페닐)-3-[7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디클로로페닐)-3-{7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시]퀴나졸린-4-일}우레아, 1-벤질-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-펜에틸-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디클로로페닐)-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-[6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2-클로로-6-메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-[6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디플루오로페닐)-3-[6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린-4-일]우레아, 1-(2,6-디메틸페닐)-3-[6-메톡시-7(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린-4-일]티오우레아 및 1-(2-클로로-6-메틸페닐)-3-[6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린-4-일]구아니딘 중에서 선택되는 화학식 II의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염.

청구항 10.

제4항에 있어서,

인접한 피리미딘 고리에 대한 고리 Y^1의 융합이 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일기를 형성하고,

m은 0이거나, 또는 m은 1이고, R^1기는 메틸기, 에틸기, 비닐기 또는 에티닐기이며, 6번 위치에 위치하고, 카르복시, 카르바모일,N-(2-메틸아미노에틸)카르바모일,N-(2-디메틸아미노에틸)카르바모일,N-(3-메틸아미노프로필)카르바모일 또는N-(3-디메틸아미노프로필)카르바모일 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 함유하며, 여기서 X^2는 NHCO 또는 N(Me)CO이고, Q^4는 2-이미다졸-1-일에틸, 3-이미다졸-1-일프로필, 2-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-피리드-2-일에틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 1-메틸피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 3-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 1-메틸피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸, 피페리딘-4-일메틸, 1-메틸피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸, 2-피페라진-1-일에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-피페라진-1-일프로필 또는 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필이며,

R^2는 수소 또는 메틸이고,

R^3은 수소이며,

Z는 O이고,

Q^2는 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸 및 메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 임의로 함유하는 페닐, 벤질 또는 펜에틸인 화학식 IV의 피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염.

청구항 11.

제4항에 있어서,

인접한 피리미딘 고리에 대한 고리 Y^1의 융합이 티에노[3,2-d]피리미딘-4-일기를 형성하고,

m은 0이거나, 또는 m은 1이고, R^1기는 비닐기이며, 6번 위치에 위치하고, N-(2-디메틸아미노에틸)카르바모일 또는 N-(3-디메틸아미노프로필)카르바모일 중에서, 또는 화학식 Q^4-X^2-의 기 중에서 선택된 치환체를 말단 $CH_2=$ 위치에 함유하고, 여기서 X^2는 NHCO 또는 N(Me)CO이며, Q^4는 2-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-피리드-2-일에틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸 또는 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필이고,

R^2는 수소 또는 메틸이며,

R^3은 수소이고,

Z는 O이며,

Q^2는 플루오로, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸 중에서 선택되는, 동일하거나 상이할 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환체를 함유하는 페닐이고, 단 적어도 1개의 치환체는 오르토 위치에 위치하는 것인 화학식 IV의 피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염.

청구항 12.

제4항에 있어서, 1-(2,6-디클로로페닐-3-(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)우레아 및 (E)-3-{4-[3-(2,6-디클로로페닐)우레이도]티에노[3,2-d]피리미딘-6-일}-N-(3-디메틸아미노프로필)아크릴아미드 중에서 선택되는 화학식 IV의 피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염.

청구항 13.

(a) R^3이 수소이고 Z가 산소인 화학식 I의 화합물의 경우, 화학식 VI인 Q^1-NHR^2 [여기서, Q^1 및 R^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 VII인 O=C=N-Q^2 [여기서, Q^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소시아네이트, 또는 이것의 통상의 화학적 등가물 또는 이것의 통상의 화학적 전구물질과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거하는 방법,

(b) R^3이 수소이고 Z가 황인 화학식 I의 화합물의 경우, 화학식 VI인 Q^1-NHR^2 [여기서, Q^1 및 R^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 XII인 S=C=N-Q^2 [여기서, Q^2는 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소티오시아네이트, 또는 이것의 통상의 화학적 등가물 또는 이것의 통상의 화학적 전구물질과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거하는 방법,

(c) R^2가 수소이고 Z가 산소인 화학식 I의 화합물의 경우, 화학식 XVI인 R^3NH-Q^2 [여기서, Q^2 및 R^3은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 XVII인 $Q^1-N=C=O$[여기서, Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소시아네이트, 또는 이것의 통상의 화학적 등가물 또는 이것의 통상의 화학적 전구물질과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거하는 방법,

(d) R^2가 수소이고 Z가 황인 화학식 I의 화합물의 경우, 화학식 XVI인 R^3NH-Q^2 [여기서, Q^2 및 R^3은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 아민을 화학식 XXII인 $Q^1-N=C=S$[여기서, Q^1은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나의 의미를 가짐]의 이소티오시아네이트, 또는 이것의 통상의 화학적 등가물 또는 이것의 통상의 화학적 전구물질과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거하는 방법,

(e) Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 알킬카르바모일기 또는 치환된 알킬카르바모일기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 카르복시기인 상응하는 화학식 I의 화합물 또는 이것의 반응성 유도체를 아민 또는 치환된 아민과 적당히 반응시키는 방법,

(f) Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 아미노-(C_1-C_6)알킬기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 보호된 아미노-(C_1-C_6)알킬기인 상응하는 화학식 I의 화합물을 분해시키는 방법,

(g) Z가 $N(R^{11})$기[여기서, R^{11}은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬임]인 화학식 I의 화합물의 경우, Q^1, Q^2, R^2 및 R^3이 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되는 경우를 제외하고는 제1항에서 정의한 의미들 중 어느 하나이고, Z가 황인 화학식 I의 티오우레아를 화학식 $R^{11}NH_2$의 아민과 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상의 수단에 의해 제거하는 방법, 또는

(h) Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 아미노기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, Q^1 또는 Q^2 상의 치환체가 니트로기를 함유하는 상응하는 화학식 I의 화합물을 환원시키는 방법

을 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법.

청구항 14.

제1항에 따른 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 15.

인간과 같은 온혈 동물에 있어 T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약품의 제조에 있어서, 형성된 화학식 Ic의 기가 푸린 고리가 아니라는 단서가 없고, 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린

-4-일]-3-(3-메톡시페닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로

[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아를 포함하는 제1항에 따른 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 16.

T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상의 치료가 필요한 온혈 동물에 있어서 그러한 T 세포 매개 질환 또는 의학적 증상을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 형성된 화학식 Ic의 기가 푸린 고리가 아니라는 단서가 없고, 화합물 1-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-페닐우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-브로모페닐)우레아, 1-[5-(4-메톡시페녹시)퀴나졸린-4-일]-3-(3-메톡시페

닐)우레아, 1-페닐-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(3-클로로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(4-클로로페닐)

-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-(2-플루오로페닐)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아, 1-벤질-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아 및 1-(3-페닐프로필)-3-(피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)우레아를 포함하는 제1항에 따른 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.