

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014 년 1 월 30 일 (30.01.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/017802 A1

- (51) 국제특허분류:
C07D 513/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/006580
- (22) 국제출원일: 2013 년 7 월 23 일 (23.07.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0080026 2012 년 7 월 23 일 (23.07.2012) KR
- (71) 출원인: 주식회사 유한양행 (YUHAN CORPORATION) [KR/KR]; 156-754 서울시 동작구 노량진로 74, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 서형식 (SEO, Hyoung Sig); 430-750 경기도 안양시 만안구 병목안로 103, 207 동 301 호, Gyeonggi-do (KR). 김태균 (KIM, Tae Kyun); 445-757 경기도 화성시 동탄중앙로 51, 623 동 502 호, Gyeonggi-do (KR). 이현주 (LEE, Hyun Joo); 443-796 경기도 수원시 영통구 동탄원천로 881 번길 35, 508 동 1503 호, Gyeonggi-do (KR). 김동훈 (KIM, Dong Hoon); 441-470 경기도 수원시 권선구 입북로 50, 110 동 302 호, Gyeonggi-do (KR). 갈지영 (GAL, Ji Yeong); 446-904 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1916 번길 16, 301 호, Gyeonggi-do (KR). 안경규 (AHN, Kyoung Kyu); 443-812 경기도 수원시 영통구 매영로 366, 724 동 1502 호, Gyeonggi-do (KR). 이계형 (LEE, Ge Hyeong); 305-755 대전시 유성구 어은로 57, 119 동 1104 호, Daejeon (KR). 임희중 (LIM, Hee

Jong); 305-707 대전시 유성구 가정로 43, 11 동 1702 호, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 제일특허법인 (FIRSTLAW P.C.); 137-739 서울시 서초구 양재동 275-7 트러스트타워, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: FUSED RING COMPOUND CONTAINING FURAN OR SALT THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭 : 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 염 및 이를 포함하는 약학 조성물

(57) Abstract: The present invention provides a fused ring compound containing furan or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a method for preparing same, a pharmaceutical composition comprising same, and a use thereof. Since the fused ring compound containing furan or a pharmaceutically acceptable salt thereof inhibits the activity of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), it can be used for a pharmaceutical composition for treating or preventing respiratory diseases, inflammatory diseases, proliferative diseases, cardiovascular diseases, or central nerve system diseases which occur due to the overactivation of PI3K.

(57) 요약서: 본 발명은 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 제조방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 그의 용도를 제공한다. 상기 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 포스포티딜이노시톨 3-키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase: PI3K) 활성을 저해함으로써, PI3K의 과활성으로 인하여 발생하는 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환, 또는 중추신경계 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물에 유용하게 사용될 수 있다.

WO 2014/017802 A1

명세서

퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 염 및 이를 포함하는 약학 조성물

5 기술분야

본 발명은 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 이의 용도에 관한 것이다.

10

배경기술

포스파티딜이노시톨 3-키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase: PI3K)는 포스포이노시톨(phosphoinositol) 3-키나아제 또는 포스포이노시티드(phosphoinositide) 3-키나아제로도 불리며, 이노시톨 고리의 3-하이드록시
15 잔기에서 지질을 인산화하는 지질 키나아제로서, 세포의 증식, 생존, 운동 등에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Nature 387: 673-6 (1997)).

클래스 I PI3K (PI3K α , PI3K β , PI3K δ 및 PI3K γ)는 수용체형 티로신키나아제 또는 GPCR(G-protein coupled receptor)에 의해 활성화되어
20 PIP3(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate)를 생성하고, Akt를 활성화한다. 활성화된 Akt는 TSC2, GSK3 β , MDM2, FOXO, BAD 등을 인산화함으로써, 세포의 증식이나 생존, 혈관 신생 등을 제어하는 것으로 알려져 있다(Nature Rev. Cancer 5: 921-929 (2005)).

클래스 I PI3K는 p110 촉매 서브유닛(p110 catalytic subunits)과 조절
25 성 서브유닛(regulatory subunits)으로 구성되는 헤테로다이머(heterodimer)이다. 그 패밀리에는 추가로 조절성 파트너와 조절 메커니즘에 기초하여 클래스 IA 및 클래스 IB 효소로 구분된다. 클래스 IA 효소는 5가지 명백한 조절성 서브유닛(p85 α , p55 α , p50 α , p85 β 및 p55 γ)과 다이머화하는 3가지 명백한 촉매 서브유닛(p110 α , p110 β 및 p110 δ)으로 구성되며, 모든 촉매 서브유닛은 모든 조절
30 성 서브유닛과 상호작용하여 다양한 헤테로다이머를 형성할 수 있다. 클래스 IA PI3K는 일반적으로 그 조절성 서브유닛 SH2 도메인과 활성화된 수용체 또는 어댑터(adaptor) 단백질 예컨대 IRS-1(insulin receptor substrate-1)의 특정 포스포-타이로신 잔기와의 상호작용을 통해 수용체 타이로신 키나제의 성

장 인자-자극에 대한 반응으로 활성화된다. p110 α 와 p110 β 는 모든 세포 유형에서 주로 발현되며, 반면에 p110 δ 발현은 백혈구를 포함한 염증세포나 일부 상피 세포에 좀 더 제한되어 발현된다(Curr. Opin. Pharmacol. 3(4): 426-434 (2003); Thromb Haemost 99: 279-285 (2008)). 대조적으로, 단일 클래스 IB 효소는 p101 조절성 서브유닛과 상호작용하는 p120 γ 촉매 서브유닛(통상 'p110 γ '로 표기되기도 한다. 예를 들어, Cell 89: 105-114, April 1997 등)으로 구성된다. 추가로, 클래스 IB 효소는 G-단백질 커플링된 수용체 시스템(GPCRs)에 대한 반응으로 활성화되며 그것의 발현은 백혈구와 대식세포를 포함한 염증세포와 심근세포(cardiomyocytes)에 제한되는 것으로 보고되고 있다(Thromb Haemost 99: 279-285 (2008)).

PI3K α 의 촉매 서브 유닛인 p110 α 는 대장암, 유방암, 뇌종양, 위암, 간장암, 난소암 등에서 과활성 상태인 것으로 알려져 있다(Acta Pharmacologica Sinica 33: 1441-1458 (2012)). 중증천식환자의 기관지 평활근세포내에서는 평활근의 증식 및 사이토카인 분비기능을 조절하는 것으로도 보고되고 있고(J Pharmacol Exp Ther. 337(2): 557-566 (2011)), 특발성 폐섬유화증환자의 섬유아세포내에서는 TGF β 1에 의해 근섬유아세포로의 전환에 관여하는 것으로도 알려져 있다(PLoS ONE 6(10): e24663 (2011)). 또한, PIP3을 탈인산화하는 PTEN (phosphatase and tensin homolog)이 불활성화되어 있는 암, p110 α 가 과발현되어 있는 암에 있어서도, PI3K-Akt 경로가 활성화되어 있는 것이 알려져 있다. 따라서, PI3K 저해 작용을 나타내는 약제는 Akt의 활성화를 억제함으로써 PI3K-Akt 경로를 차단하여, 암의 증식, 생존, 혈관 신생 등을 저해할 수 있으므로, 암 치료제로서의 유용성이 기대되고 있다(Crit Rev Oncog. 17(1): 69-95 (2012)). 또한 PI3K 저해 작용을 나타내는 약제는 중증 천식환자에서 기도개형의 구성요소인 기관 평활근의 증식 기능을 조절하거나, 섬유화과정을 차단함으로써 천식 및 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)에 대한 치료 효과를 가질 수 있음이 보고된 바 있다(Nature Rev. Genet. 7: 606-619 (2006); Nature 441: 366-370 (2006); J Pharmacol Exp Ther. 337(2): 557-566 (2011); J Allergy Clin Immunol 116: 488-495 (2005)).

클래스 IA PI3K 효소와 클래스 IB PI3K 효소는 모두 면역계의 세포에서 중요한 역할을 가지며(Koyasu, Nature Immunology 4: 313-319 (2003)), 따라서 염증성 증상과 알러지성 증상에 대한 치료적 타겟이 된다. 최근의 보고들은 PI3K γ 와 PI3K δ 를 결핍시킨 마우스가 생존가능하지만, 염증성 반응과 알러지성

반응을 억제시킨다는 것을 입증한 바 있다(Ali et al, Nature, 431(7011): 1007-1011 (2004)). 또한 PI3K를 억제제를 통한 항염증 효과 및 항섬유화 효과가 천식 및 만성폐색성 폐질환과 같은 호흡기계 질환을 조절할 수 있으며, 기타 심혈관계 질환을 치료하는데 유용하다는 것이 보고된 바 있다(Prasad et al, Trends in Cardiovascular Medicine, 13: 206-212 (2003); Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296: L210-L219 (2009)). 이외에도 클래스 I PI3K 효소는 세포내 신호전달체계에서 기억과 학습의 기초과정뿐만 아니라, 학습능력과 판단력 등을 조절하는 데에도 중요한 역할을 한다는 사실이 규명된바 있다 (Nat Neurosci. 2011 Oct 23;14(11):1447-54).

- 10 따라서, 클래스 I PI3K 효소의 억제제는 암 이외에도 염증질환을 포함한 광범위한 질환의 예방과 치료에 가치를 가질 것으로 기대된다.

발명의 요약

- 15 본 발명자들은 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 PI3K에 대하여 억제 활성을 가짐으로써, 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환, 중추신경계 질환의 치료 및 예방에 유용하다는 것을 발견하였다.

- 20 따라서, 본 발명은 상기 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.

본 발명의 일 태양에 따라, 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

- 25 본 발명의 다른 태양에 따라, 상기 퓨란-함유 융합 고리 화합물의 제조방법이 제공된다.

본 발명의 또 다른 태양에 따라, 상기 퓨란-함유 융합 고리 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

- 30 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환, 중추신경계 질환의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 사용을 위한 상기 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.

본 발명의 또 다른 태양에 따라, 상기 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는

그의 약학적으로 허용가능한 염을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서의 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환, 또는 중추신경계 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

- 5 본 발명에 따른 화합물 즉, 퓨란-함유 융합 고리 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 PI3K에 대하여 우수한 억제 활성을 가짐으로써, 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환, 중추신경계 질환의 치료 및 예방에 유용하게 적용될 수 있다.

10 **발명의 상세한 설명**

본 명세서에서, 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 10개의 탄소원자를 가지는 직쇄 또는 분지상의 탄화수소 라디칼을 의미하며, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *i*-부틸, *t*-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥실 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

또한, 용어 "사이클로알킬"은 단일 고리(예를 들어, 사이클로헥실) 뿐만 아니라 복수 개의 융합고리(예를 들어, 노보닐, 아다만틸)를 갖는 3 내지 10개의 탄소원자의 포화 카보사이클릭기를 나타내며, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노보닐, 아다만틸 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

20 또한, 용어 "아릴"은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 6-20개, 적절하게는 6-12개의 치환 또는 비치환된 고리원자를 포함하는 단일 또는 복수개의 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로서 페닐, 나프틸, 바이페닐, 터페닐, 안트릴, 인데닐(indenyl) 등을 포함하지만, 이
25 에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 상기 아릴기는 페닐, 나프틸 등으로부터 선택될 수 있다.

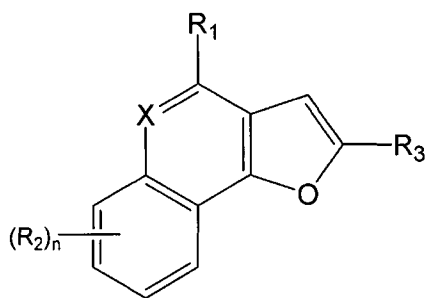
또한, 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 골격 원자로서 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고 나머지 방향족 고리 골격 원자가 탄소인 아릴 그룹을 의미하는 것으로, 5 내지 6원 단
30 환 헤테로아릴 및 하나 이상의 벤젠 환과 축합된 다환식 헤테로아릴이며 부분적으로 포화될 수도 있다. 또한, 본 발명에서의 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로아릴이 단일결합으로 연결된 형태도 포함한다. 상기 헤테로아릴기는 고리내 헤테로원자가 산화되거나 4차 염을 형성하는 것도 포함한다. 구체적인 예로서

퓨릴, 싸이오펜일, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 싸이아졸릴, 싸이아디아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 아이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아진일, 테트라진일, 트리아아졸릴, 테트라졸일, 퓨라잔일, 피리딜, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일 등의 단환 헤테로아릴; 벤조퓨란일, 벤조싸이오펜일, 다이벤조퓨란일, 다이벤조싸이오펜일, 아이소벤조퓨란일, 벤조이미다졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 벤조아이속사졸릴, 벤조옥사졸릴, 아이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조싸이아디아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 카바졸릴, 페난트리딘일, 벤조다이옥솔릴, 아크리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노싸이아지닐, 페녹사지닐 등의 다환식 헤테로아릴; 이들의 상응하는 *N*-옥사이드 (예를 들어, 피리딜 *N*-옥사이드, 퀴놀릴 *N*-옥사이드); 이들의 4차 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는 상기 헤테로아릴기는 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 퀴놀릴 등으로부터 선택될 수 있다.

용어 "헤테로사이클로알킬"이란 헤테로원자 N, O 또는 S를 1개 이상, 바람직하게는 동일하거나 상이한 헤테로원자를 1개 내지 4개 포함하는 3 내지 12원의 모노- 또는 폴리-사이클릭 환을 의미하며 방향족 환은 포함하지 않는다. 예를들어 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 모폴린, 피페라진, 테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온, 이미다졸리딘-2-온 등을 포함한다.

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

<화학식 1>



식 중,

X 는 N 또는 O이고,

R₁ 은 수소 또는 페닐아미노이고,

R₂ 는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로젠; 사이아노; 할로겐으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬; C₃-C₁₀ 사이클로알킬; 할로겐

으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알콕시; C_1-C_{10} 알킬카보닐옥시; 모
노- 또는 다이- C_1-C_{10} 알킬아미노; C_1-C_{10} 알킬설폰일아미노; C_1-C_{10} 알킬카
보닐아미노; C_1-C_{10} 알킬아미노카보닐; C_6-C_{12} 아릴아미노카보닐; 아미노설폰
일; C_1-C_{10} 알킬아미노설폰일; C_1-C_{10} 알킬카바모일옥시; 또는 C_1-C_{10} 알킬유
5 레이도이고,

n 은 0 내지 2의 정수이고,

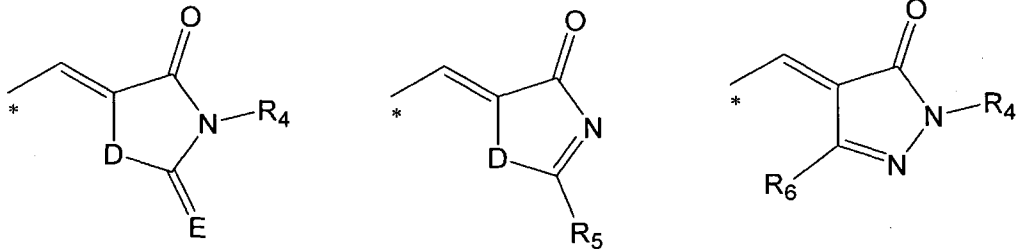
R_3 는

i) C_1-C_{10} 알콕시(상기 C_1-C_{10} 알콕시는 C_1-C_6 알콕시카보닐로 선택적
으로 치환될 수 있다), 아미노, 하이드록시, 하이드록시- C_1-C_{10} 알킬아미노, 하
10 이드록시카보닐, C_6-C_{12} 아릴, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴(상기 아릴 및
헤테로아릴은 C_1-C_6 알킬 또는 C_6-C_{12} 아릴로 선택적으로 치환될 수 있다)로
이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_{10}
알킬;

15 ii) C_1-C_{10} 알콕시, 하이드록시카보닐, 및 C_6-C_{12} 아릴로 이루어진 군으
로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알켄일;

iii) 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐; 3원 내지 12원의 헤테로사이클
로알킬; C_6-C_{12} 아릴; 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴 (단, 상기 아릴 및 헤테
로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-
 C_6 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C_1-C_6 알콕시카보닐로 선택적으로 치환
20 된 C_1-C_{10} 알콕시, 아미노, 하이드록시로 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬아미
노, C_6-C_{12} 아릴아미노, 다이- C_1-C_{10} 알킬아미노, C_1-C_{10} 알킬설폰일아미노,
할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_6-C_{12} 아릴설폰일아미노, C_1-C_{10} 알
킬카보닐아미노, C_6-C_{12} 아릴카보닐아미노, C_6-C_{12} 아릴유레이도, C_6-C_{12} 아릴,
페닐 또는 C_1-C_4 알킬로 선택적으로 치환된 5원 내지 12원의 헤테로아릴, C_1-
25 C_{10} 알킬카보닐, C_6-C_{12} 아릴카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐, C_1-
 C_{10} 알콕시카보닐, C_1-C_{10} 알콕시카보닐옥시, C_6-C_{12} 아릴옥시카보닐, 아미노카
보닐, C_1-C_{10} 알킬아미노카보닐, C_6-C_{12} 아릴아미노카보닐, 5원 내지 12원의
헤테로아릴아미노카보닐, C_1-C_{10} 알콕시카보닐옥시, 아미노설폰일, C_1-C_{10} 알킬
아미노설폰일, C_6-C_{12} 아릴아미노설폰일, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미
30 노설폰일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환
된다); 또는

iv) 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D는 NR₇, O 또는 S이고,

E는 O 또는 S이고,

5 R₄는 수소; 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이고,

R₅는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬 또는 할로겐으로 선택적으로 치환된다); C₁-C₁₀ 알콕시; C₁-C₁₀ 알킬싸이오; 또는 NR₈R₉이고,

R₆는 수소 또는 C₁-C₁₀ 알킬이고,

10 R₇은 수소 또는 C₁-C₁₀ 알킬이고,

R₈ 및 R₉는, 각각 독립적으로, 수소; C₁-C₆ 알콕시카보닐 및 C₆-C₁₂ 아릴(상기 아릴은 할로겐 또는 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬; 또는 할로겐, C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴이다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 바람직하게는 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 바람직하게는

X는 N 또는 O이고,

25 R₁은 수소 또는 페닐아미노이고,

R₂는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로겐; 사이아노; 할로겐으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₇ 사이클로알킬; 할로겐으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알킬카보닐옥시; 모노- 또는 다이-C₁-C₆ 알킬아미노; C₁-C₆ 알킬설폰일아미노; C₁-C₆ 알킬카보닐

아미노; C₁-C₆ 알킬아미노카보닐; C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐; 아미노설펜일; C₁-C₆ 알킬아미노설펜일; C₁-C₆ 알킬카바모일옥시; 또는 C₁-C₆ 알킬유레이도이고,

n 은 0 내지 2의 정수이고,

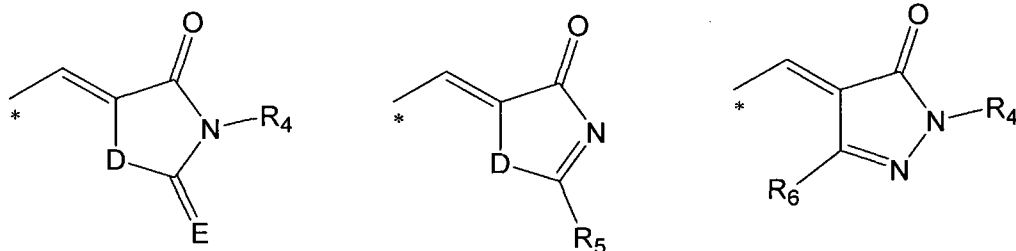
5 R₃ 는

i) C₁-C₆ 알콕시(상기 C₁-C₆ 알콕시는 C₁-C₆ 알콕시카보닐로 선택적으로 치환될 수 있다), 아미노, 하이드록시, 하이드록시-C₁-C₆ 알킬아미노, 하이드록시카보닐, C₆-C₁₂ 아릴, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴(상기 아릴 및 헤테로아릴은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₆-C₁₂ 아릴로 선택적으로 치환될 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬;

ii) C₁-C₆ 알콕시, 하이드록시카보닐, 및 C₆-C₁₂ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일; 또는

15 iii) 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐; 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬; C₆-C₁₂ 아릴; 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴 (단, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C₁-C₆ 알콕시카보닐로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 하이드록시로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬아미노, C₆-C₁₂ 아릴아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬설펜일아미노, 할로젠
20 으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴설펜일아미노, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴유레이도, C₆-C₁₂ 아릴, 페닐 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 5원 내지 12원의 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬카보닐, C₆-C₁₂ 아릴카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알콕시카보닐옥시, C₆-C₁₂ 아릴옥시카보닐, 아미노카보닐, C₁-
25 C₆ 알킬아미노카보닐, C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노카보닐, C₁-C₆ 알콕시카보닐옥시, 아미노설펜일, C₁-C₆ 알킬아미노설펜일, C₆-C₁₂ 아릴아미노설펜일, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노설펜일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또는

iv) 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D 는 NR₇, O 또는 S이고,

E 는 O 또는 S이고,

5 R₄ 는 수소; 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고,

R₅ 는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₆ 알킬 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된다); C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알킬싸이오; 또는 NR₈R₉이고,

R₆ 는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

10 R₇ 은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

R₈ 및 R₉는, 각각 독립적으로, 수소; C₁-C₆ 알콕시카보닐 및 C₆-C₁₂ 아릴(상기 아릴은 할로젠 또는 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴이다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 더욱 바람직하게는

X 는 N이고,

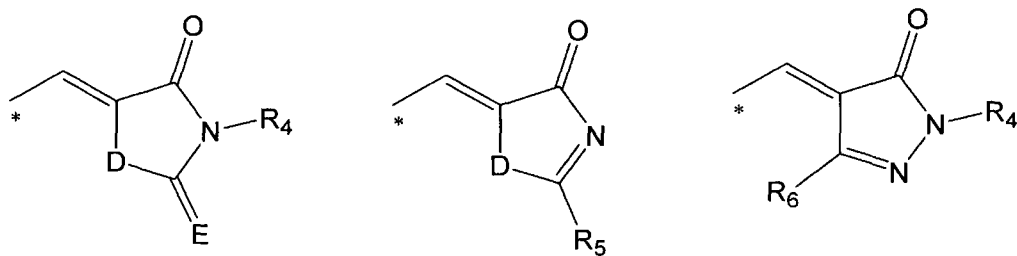
20 R₁ 은 수소이고,

R₂ 는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로젠; 사이아노; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₇ 사이클로알킬; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알킬카보닐옥시; 모노- 또는 다이-C₁-C₆ 알킬아미노; C₁-C₆ 알킬설폰일아미노; C₁-C₆ 알킬카보닐아미노; C₁-C₆ 알킬아미노카보닐; C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐; 아미노설폰일; C₁-C₆ 알킬아미노설폰일; C₁-C₆ 알킬카바모일옥시; 또는 C₁-C₆ 알킬유레이도이고,

n 은 0 내지 2의 정수이고,

R₃ 는 C₆-C₁₂ 아릴 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴 (단, 상기 아릴 및

헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된
 C_1-C_6 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C_1-C_6 알콕시카보닐로 선택적으로
 치환된 C_1-C_6 알콕시, 아미노, 하이드록시로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬아
 미노, C_6-C_{12} 아릴아미노, 다이- C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노,
 5 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_6-C_{12} 아릴설폰일아미노, C_1-C_6 알
 킬카보닐아미노, C_6-C_{12} 아릴카보닐아미노, C_6-C_{12} 아릴유레이도, C_6-C_{12} 아릴,
 페닐 또는 C_1-C_4 알킬로 선택적으로 치환된 5원 내지 12원의 헤테로아릴, C_1-C_6
 C_1-C_6 알킬카보닐, C_6-C_{12} 아릴카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐, C_1-C_6
 알콕시카보닐, C_1-C_6 알콕시카보닐옥시, C_6-C_{12} 아릴옥시카보닐, 아미노카보닐,
 10 C_1-C_6 알킬아미노카보닐, C_6-C_{12} 아릴아미노카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아
 림아미노카보닐, C_1-C_6 알콕시카보닐옥시, 아미노설폰일, C_1-C_6 알킬아미노설폰
 일, C_6-C_{12} 아릴아미노설폰일, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노설폰일
 로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또
 는 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



15

*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D 는 NR_7 , O 또는 S이고,

E 는 O 또는 S이고,

R_4 는 수소이고,

20 R_5 는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은
 C_1-C_6 알킬 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된다); C_1-C_6 알콕시; C_1-C_6 알
 킬싸이오; 또는 NR_8R_9 이고,

R_6 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

R_7 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

25 R_8 및 R_9 는, 각각 독립적으로, 수소; C_1-C_6 알콕시카보닐 및 C_6-C_{12} 아
 림(상기 아릴은 할로젠 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진
 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는
 할로젠, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로
 하나 이상 선택적으로 치환된 C_6-C_{12} 아릴이다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 더욱 바람직하게는

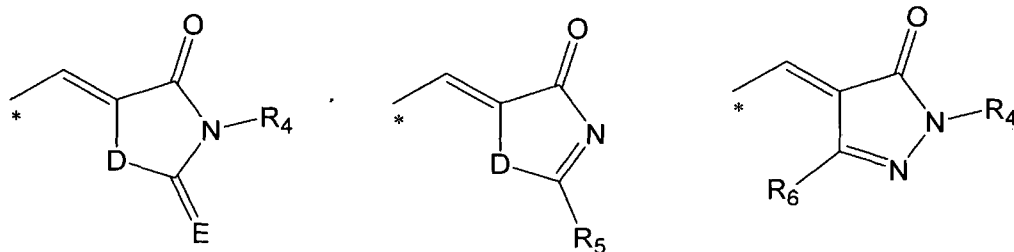
X는 N이고,

5 R₁은 수소이고,

R₂는, 각각 독립적으로, 할로젠; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 C₁-C₆ 알콕시이고,

n은 0 내지 2의 정수이고,

10 R₃는 C₆-C₁₂ 아릴; 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴이거나 (단, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬설폰일아미노, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴 설폰일아미노, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴유레이도, 및 아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또는
15 는 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D는 NR₇, 또는 S이고,

E는 O 또는 S이고,

20 R₄는 수소이고,

R₅는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다); C₁-C₆ 알킬싸이오; 또는 NR₈R₉이고,

R₆는 C₁-C₆ 알킬이고,

R₇은 C₁-C₆ 알킬이고,

25 R₈ 및 R₉는, 각각 독립적으로, 수소; C₁-C₆ 알콕시카보닐 및 C₆-C₁₂ 아릴(상기 아릴은 할로젠 또는 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴이다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 더욱 바람직하게는,

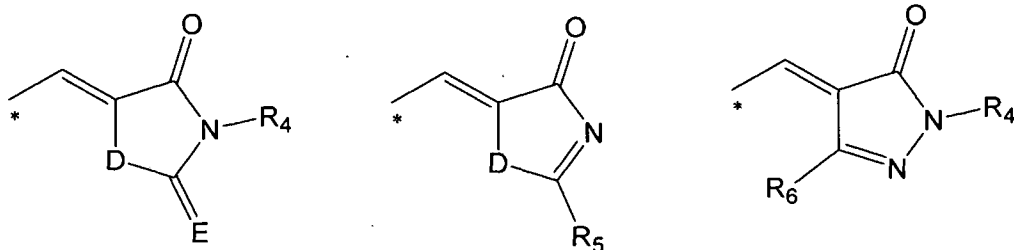
X 는 N 이고,

5 R_1 은 수소이고,

R₂ 는, 각각 독립적으로, 할로겐; 할로겐으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬; 또는 C₁-C₃ 알콕시이고,

n 은 0 내지 2의 정수이고,

R_3 는 C_6-C_{12} 아릴; 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴이거나 (단, 상기
아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된
 C_1-C_3 알킬, 하이드록시카보닐, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬설폰일아미
노, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_6-C_{12} 아릴설폰일아미노, C_1-C_3
알킬카보닐아미노, C_6-C_{12} 아릴유레이도, 및 아미노카보닐로 이루어진 군으로
부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또는 하기 3개의 화학
식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D 는 NR_7 또는 S이고,

E 는 O 또는 S 이고,

20 R_4 는 수소이고,

R₅ 는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₃ 알킬로 선택적으로 치환된다); 또는 NR₈R₉이고,

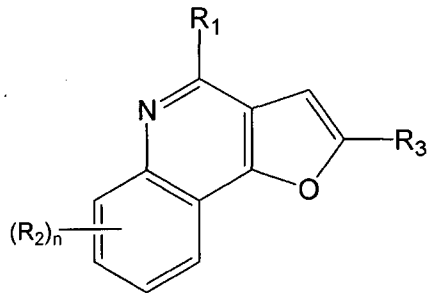
R₆ 는 C₁-C₃ 알킬이고,

R₇ 은 C₁-C₃ 알킬이고,

25 R₈ 및 R₉는, 각각 독립적으로, 수소; C₁-C₃ 알콕시카보닐 및 C₆-C₁₂ 아릴(상기 아릴은 할로젠으로 선택적으로 치환된다) 중에서 선택된 치환기로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 C₁-C₃ 알킬로 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴이다.

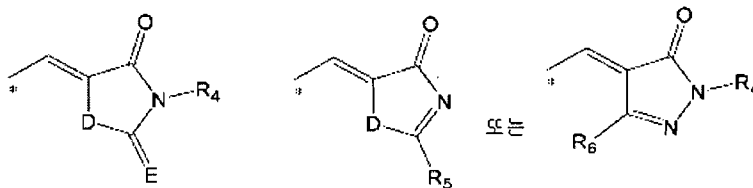
본 발명의 일 구현예에서,
 X가 N인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염,
 즉 하기 화학식 1a의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제
 공된다:

5 <화학식 1a>



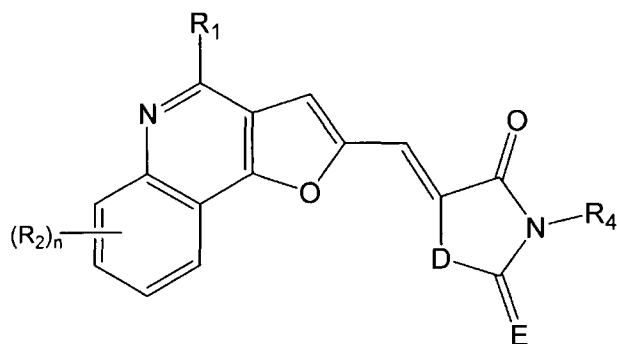
식 중, R₁, R₂, R₃ 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 다른 구현예에서,
 10 X는 N이고, R₃는



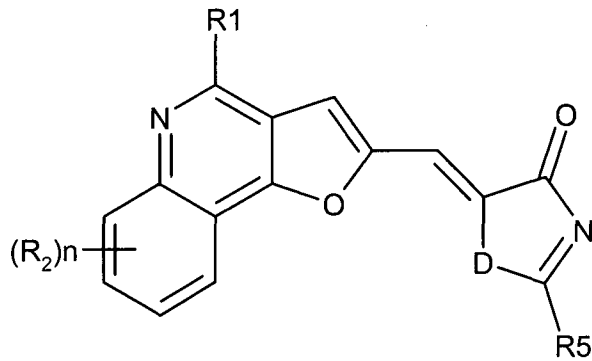
인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 즉 하기 화학식 1b 내
 지 화학식 1d의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

<화학식 1b>

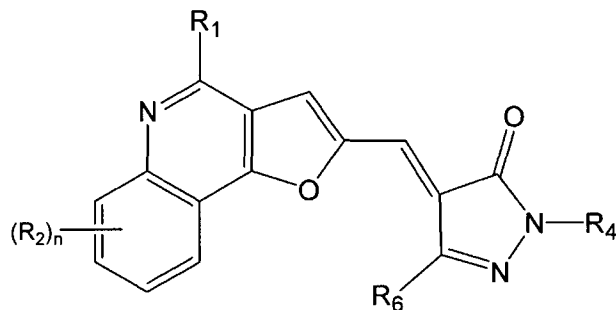


15

<화학식 1c>



<화학식 1d>



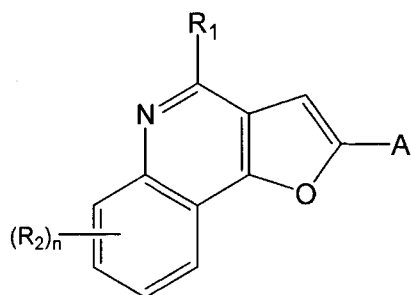
식 중, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , D , E , 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 또 다른 구현예에서,

X 는 N 이고, R_3 는 C_6-C_{12} 아릴 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염,

즉 하기 화학식 1e의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

<화학식 1e>



식 중,

R_1 , R_2 , 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

A 는 C_6-C_{12} 아릴 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로겐으로 하나 이상 선택적으로 치환된

C₁-C₆ 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C₁-C₆ 알콕시카보닐로 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시, 아미노, 하이드록시로 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬아미노, C₆-C₁₂ 아릴아미노, 다이-C₁-C₁₀ 알킬아미노, C₁-C₁₀ 알킬설폰일아미노, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴설폰일아미노, C₁-C₁₀ 알킬카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴유레이도, C₆-C₁₂ 아릴, 페닐 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 5원 내지 12원의 헤테로아릴, C₁-C₁₀ 알킬카보닐, C₆-C₁₂ 아릴카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐, C₁-C₁₀ 알콕시카보닐, C₁-C₁₀ 알콕시카보닐옥시, C₆-C₁₂ 아릴옥시카보닐, 아미노카보닐, C₁-C₁₀ 알킬아미노카보닐, C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노카보닐, C₁-C₁₀ 알콕시카보닐옥시, 아미노설폰일, C₁-C₁₀ 알킬아미노설폰일, C₆-C₁₂ 아릴아미노설폰일, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노설폰일로부터 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다.

본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다.

상기 염은 통상의 산부가염일 수 있으며, 예를 들어 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 염; 또는 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말레인산, 푸마르산, 게스티스산, 락토비온산, 살리실산, 말론산, 타르타르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플로오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메타술폰산, 글리콜산, 석신산, 4-톨루엔술폰산, 글루탐산, 아스파르트산 등과 같은 유기산과의 염을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

또한, 상기 염은 통상의 금속염 형태일 수 있으며, 예를 들어 리튬, 소듐, 칼륨 등과 같은 알칼리 금속의 염; 칼슘, 마그네슘 등과 같은 알칼리 토금속의 염; 또는 크롬염을 들 수 있다.

또한 적당한 유기 리간드들로 형성된 염, 예를 들면 4차 암모늄염을 포함하며, 디사이클로헥실아민 또는 *N*-메틸-D-글루카민염과 아르기닌과 라이신 등으로 형성된 아미노산염을 포함한다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 치환기에 따라 다양한 방법으로 제조될 수 있다.

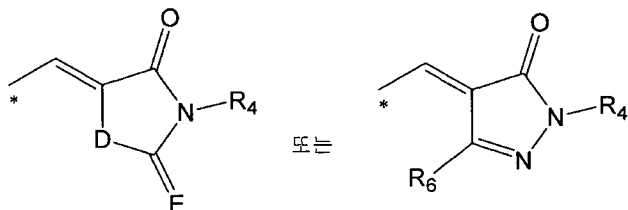
예를 들어, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 하기 반응식 1 내지 4에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은

아니다.

하기 반응식 1 내지 4에서 달리 언급이 없는 한 치환기의 정의는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

5 (1) 합성예 1

화학식 1의 화합물에 있어서, X가 N이고, R₁이 수소이고, R₃가

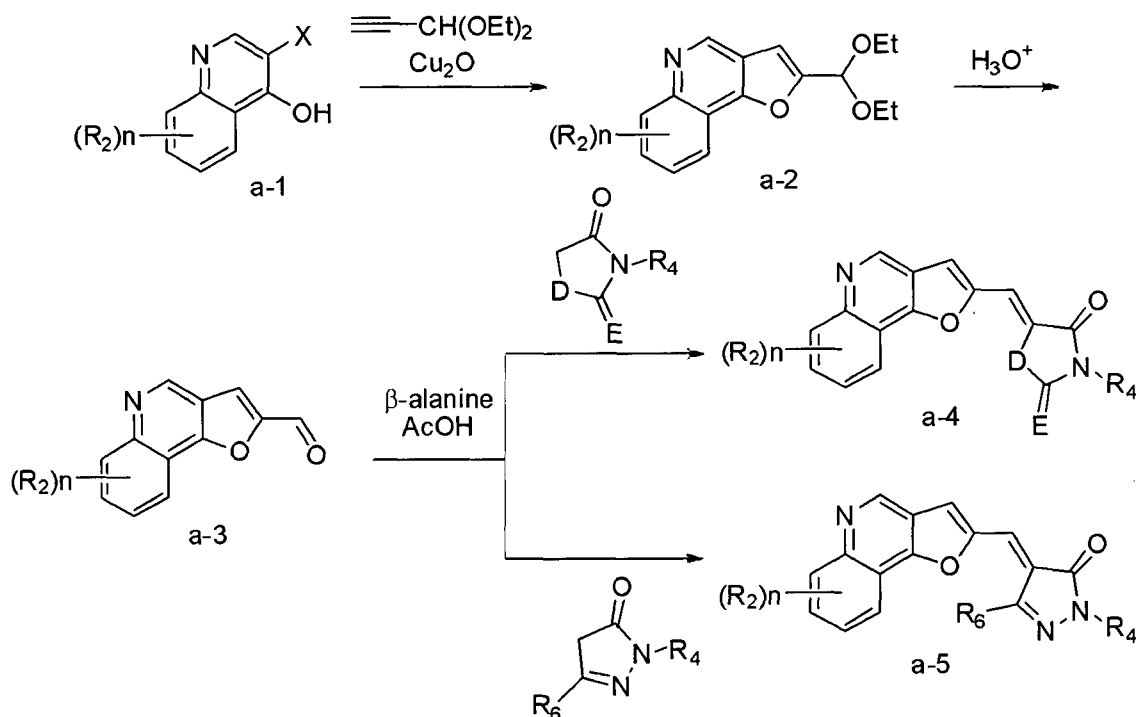


인 융합 고리 화합물은 하기 반응

식 1에 따라 제조될 수 있다.

10

<반응식 1>



상기 반응식 1에서, R₂, R₄, R₆, n, D, 및 E는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하며, X는 할로젠이다.

구체적으로, 상기 제조방법은 화합물 a-1을 구리 촉매를 사용하여 알카인 유도체와 반응시켜 아세탈 화합물 a-2를 얻는 단계; 상기 화합물 a-2를 가수분해하여 화합물 a-3를 얻는 단계; 및 상기 화합물 a-3에 대하여 크뇌벤나

겔(Knoevenagel) 반응을 수행하여 화합물 a-4를 얻는 단계를 포함할 수 있다.

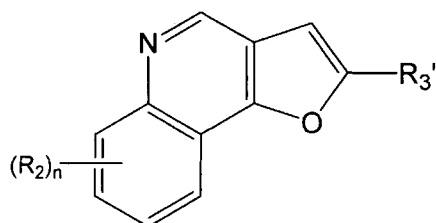
상기 화학식 a-2의 퓨란 고리 형성 반응은 화합물 a-1을 산화구리 촉매 하에서 3,3-다이에톡시 1-프로파인과 반응시켜 수행될 수 있다. 상기 반응은 피리딘이나 *N,N*-다이메틸포름아마이드, 피롤리딘 등의 유기용매를 사용하여, 120℃ 내지 130℃의 온도에서 수행될 수 있다. 또한, 반응속도 및/또는 반응 수율을 향상시키기 위하여, 상기 반응은 팔라듐 등의 금속촉매와 리간드 및 트리에틸아민 등의 염기 존재하에서 수행될 수 있다.

상기 화학식 a-3의 알데하이드 형성은 염산, 초산 등의 산 촉매하에서 화합물 a-2를 가수분해함으로써 수행될 수 있다. 상기 가수분해 반응은 물이나 테트라하이드로퓨란, 아세톤 등의 용매를 사용하여, 실온 또는 가온(20-60℃) 조건에서 수행될 수 있다.

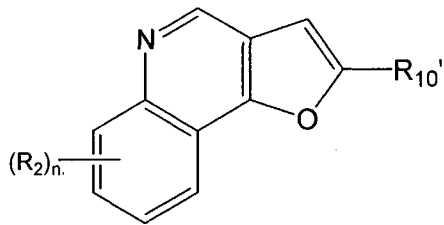
상기 화학식 a-4나 a-5의 화합물 형성 반응은 싸이아졸리딘다이온이나 로다닌, 피라졸론 등의 활성화된 메틸렌을 포함하는 화합물과 화합물 a-3과의 축합반응을 통하여 수행될 수 있다. 상기 반응은 아세트산, *N,N*-다이메틸포름아마이드, 에탄올 등의 용매를 사용하며 80 내지 130℃의 온도에서 바람직하게 수행될 수 있다. 반응속도 및/또는 반응 수율을 향상시키기 위하여, β-알라닌, 소듐아세테이트, 피페리딘 등의 아민이나 암모늄염 등의 촉매 존재하에서 수행될 수 있다.

본 발명의 일 구현예에서, 화학식 2a의 화합물(상기 반응식 1에서 화합물 a-2에 대응)을 가수분해하여 화학식 2b의 화합물(상기 반응식 1에서 화합물 a-3에 대응)로 전환하는 단계; 및 상기 화학식 2b의 화합물을 화학식 1f의 화합물(상기 반응식 1에서 화합물 a-4 및 a-5에 대응)로 전환하는 단계를 포함하는, 화학식 1f의 화합물의 제조방법을 제공한다:

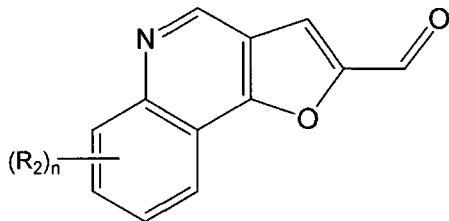
<화학식 1f>



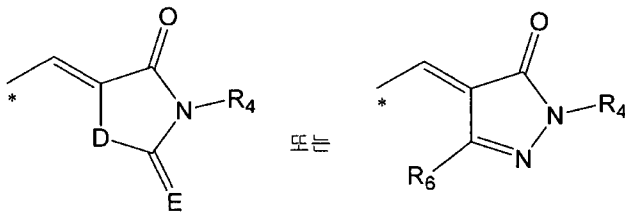
<화학식 2a>



<화학식 2b>



식 중, R_2 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하며, R_3' 은



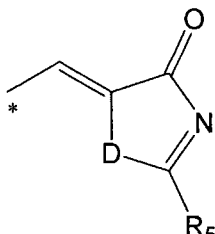
5

(식 중, D , E , R_4 , 및 R_6 는 상기 화

학식 1에서 정의한 바와 동일하다)이고, R_{10}' 은 다이- C_1 - C_{10} 알콕시메틸이다.

(2) 합성예 2

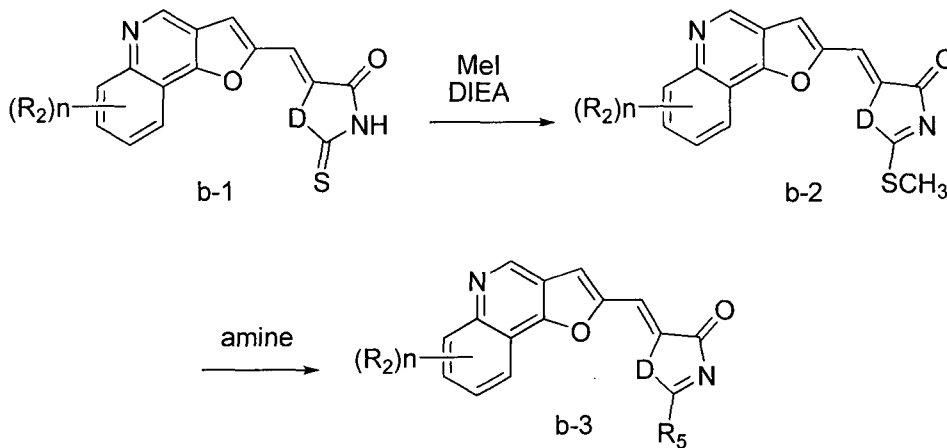
10 화학식 1의 화합물에 있어서, X 가 N 이고, R_1 이 수소이고, R_3 가



R_5 이고, R_5 는 N , O , S 로부터 1종 이상 선택된 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C_1 - C_{10} 알킬로 선택적으로 치환된다), 또는 NR_8R_9 인 융합 고리 화합물은 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

15

<반응식 2>



상기 반응식 2에서, R_2 , n , 및 D 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

구체적으로, 상기 제조방법은 화합물 b-1에 메틸을 도입하여 메틸설파이드 화합물 b-2를 얻는 단계; 및 상기 화합물 b-2를 아민과 치환반응하여 화합물 b-3를 얻는 단계를 포함할 수 있다.

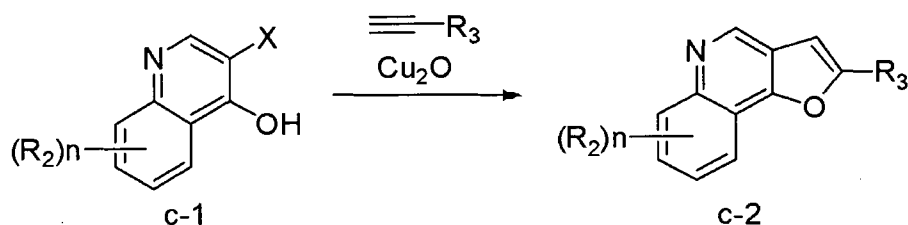
상기 화학식 b-2의 화합물 형성 반응은 화합물 b-1을 아이오도메탄과 다이아이소프로필에틸아민, 탄산칼륨 등의 염기 존재하에서 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 상기 반응은 메탄올, 다이클로로메테인, 테트라하이드로퓨란 등의 용매를 사용하여, 실온에서 바람직하게 수행될 수 있다.

상기 화학식 b-3의 화합물 생성 반응은 화합물 b-2를 아민과 다이아이소프로필에틸아민, 피페리딘 등의 염기 존재하에서 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 상기 반응은 에탄올, 아세토나이트릴, *N,N*-다이메틸포름아마이드 등의 용매를 사용하여 90°C 내지 130°C에서 철야교반하거나 마이크로웨이브(200-400W) 하에서 30분간 반응하여 바람직하게 수행될 수 있다.

(3) 합성예 3

화학식 1의 화합물에 있어서, X 가 N이고, R_1 이 수소이고, R_3 가 화학식 1에서 정의된 다양한 아릴 또는 헤테로아릴인 융합 고리 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다.

<반응식 3>



상기 반응식 3에서, R_2 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하며, X 는 할로젠이다.

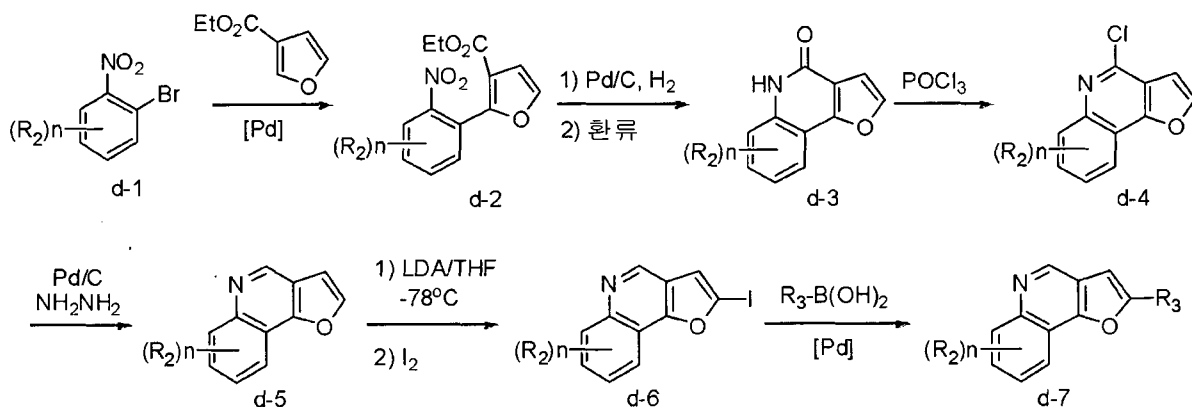
구체적으로, 상기 제조방법은 화합물 c-1을 구리 촉매를 사용하여 다양한 R_3 가 치환된 알카인 유도체와 반응시켜 화합물 c-2를 얻는 것을 포함할 수 있다.

상기 화학식 c-2의 퓨란 고리 형성 반응은 화합물 c-1을 산화구리 촉매 하에서 다양한 아릴이나 헤테로아릴이 치환된 에타인 화합물과 반응시켜 수행될 수 있다. 상기 반응은 피리딘이나 N,N -다이메틸포름아마이드, 피롤리딘 등의 유기용매를 사용하여, 120°C 내지 130°C의 온도에서 수행될 수 있다. 또한, 반응속도 및/또는 반응 수율을 향상시키기 위하여, 상기 반응은 팔라듐 등의 금속촉매와 리간드 및 트리에틸아민 등의 염기 존재하에서 수행될 수 있다.

(4) 합성예 4

화학식 1의 화합물에 있어서, X 가 N이고, R_1 이 수소이고, R_3 가 화학식 1에서 정의된 다양한 아릴 또는 헤테로아릴인 융합 고리 화합물은 또한 하기 반응식 4에 따라 제조될 수 있다.

<반응식 4>



상기 반응식 4에서, R_2 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하

다.

구체적으로, 상기 제조방법은 화합물 d-1을 팔라듐촉매를 사용하여 퓨란-3-카복실레이트와 반응시켜 화합물 d-2를 얻는 단계; 팔라듐/차콜 존재하에서 상기 화합물 d-2의 나이트로기를 환원시켜 아민기를 생성시킨 후, 폐환시켜 화학식 d-3의 락톤 화합물을 얻는 단계; POCl₃를 사용하여 상기 화합물 d-3를 염소화(chlorination)시켜 화합물 d-4를 얻는 단계; 상기 화합물 d-4를 환원시켜 화합물 d-5를 얻는 단계; 상기 화합물 d-5를 리튬 다이아이소프로필아마이드와 아이오딘을 사용하여 화합물 d-6를 얻는 단계; 및 상기 화합물 d-6를 보론산 유도체와 반응시켜 화합물 d-7을 얻는 단계를 포함할 수 있다.

상기 화학식 d-2의 화합물의 생성 반응은 아릴 할라이드와 퓨란-3-카복실레이트를 팔라듐 촉매하에서 커플링 반응을 통해 수행될 수 있다. 상기 반응은 톨루엔이나 다이옥산 등의 유기용매를 사용하며, 120℃ 내지 130℃의 온도에서 바람직하게 수행될 수 있다. 또한, 반응속도 및 반응 수율을 향상시키기 위하여, 포타슘 아세테이트나 탄산칼륨 등의 염기 존재하에서 수행될 수 있다.

상기 화학식 d-3의 락톤 화합물의 생성 반응은 나이트로기를 팔라듐/차콜 존재하에서 수소와 반응시켜 환원하여 아민을 생성시킨 후, 고리화 반응을 통해 수행될 수 있다. 상기 환원 반응은 메탄올, 에탄올 등의 용매를 사용하여 실온에서 수행될 수 있으며, 상기 고리화 반응은 톨루엔, 다이옥산 등의 유기용매를 사용하여 환류 조건하에서 수행될 수 있다.

상기 화학식 d-4의 화합물의 클로라이드의 생성 반응은 포스포러스 옥시클로라이드 등의 할로젠화 시약을 사용하여 할로젠화 반응을 통해 수행될 수 있다. 상기 할로젠화는 100℃ 내지 120℃의 온도에서 바람직하게 수행될 수 있다. 또한, 반응속도 및 반응 수율을 향상시키기 위하여, 촉매량의 *N,N*-다이메틸아닐린, *N,N*-다이메틸포름아마이드, 또는 다이아이소프로필에틸아민 등의 존재하에서 수행될 수 있다.

상기 화학식 d-5의 화합물의 생성 반응 즉, 탈할로젠화 반응은 상기 화학식 d-4의 화합물을 팔라듐/차콜 존재하에서 하이드라진과 반응을 통해 수행될 수 있다. 상기 반응은 70℃ 내지 100℃의 온도에서 바람직하게 수행될 수 있다.

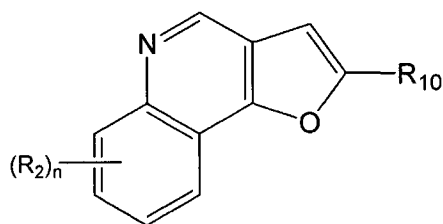
상기 화학식 d-6의 화합물의 아이오다이드의 생성 반응은 퓨란 환의 2번 위치를 리튬 다이아이소프로필아마이드 등의 염기를 사용하여 리튬으로 치환시킨 후, 아이오딘을 사용한 아이오다이드 치환반응을 통하여 수행될 수 있다. 상기 반응은 테트라하이드로퓨란이나 디에틸에테르 등의 유기용매를 사용하

여 수행될 수 있다. 상기 리튬 치환반응은 -78°C 에서 수행될 수 있으며, 상기 아이오다이드 치환반응은 실온에서 바람직하게 수행될 수 있다.

상기 화학식 d-7의 화합물의 생성 반응은 팔라듐 촉매 하에서 아이오다이드 화합물과 보론산과의 커플링 반응을 통해 수행될 수 있다. 상기 반응은 5 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, *N,N*-다이메틸포름아마이드 등의 유기용매를 사용하여, 100°C 내지 130°C 의 온도에서 바람직하게 수행될 수 있다. 또한, 반응속도 및 반응 수율을 향상시키기 위하여, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 염기 존재하에서 수행될 수 있다.

- 10 본 발명은 본 발명에 따른 퓨란-함유 융합 고리 화합물 즉, 화학식 1의 화합물의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 유용한 중간체, 즉, 하기 화학식 2의 화합물 또는 그의 염을 포함한다.

<화학식 2>



- 15 식 중, R_2 및 n 은 상기 화학식 1의 화합물에서 정의한 바와 동일하며, R_{10} 은 다이- C_1 - C_{10} 알콕시메틸; 포르밀; 또는 할로젠이다.

- 20 상기 퓨란-함유 융합 고리 화합물 즉, 화학식 1의 화합물의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 우수한 PI3K 억제 활성을 가짐으로써, PI3K의 과활성에 의해 유발되는 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환 또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

- 25 따라서, 본 발명은 또한 치료학적으로 유효한 양의 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환, 또는 중추신경계 질환의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물을 제공한다.

상기 호흡기계 질환 및 염증성 질환은 천식, 만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), 특발성 폐섬유화증, 알레르기(또는 아나필락시스), 건선(Psoriasis), 류머티스성 관절염, 및 자가면역 질환 등을 포함한다. 상기 증식성 질환은 유방암, 방광암, 대장암, 신경교종, 아교모세포종,

폐암, 간세포암, 위암, 흑색종, 갑상선암, 자궁내막암, 신장암, 자궁경부암, 췌장암, 식도암, 전립선암, 뇌암, 담관암, 난소암, 결절성 뇌경화증, 폐포성 황문근육종 및 백혈병 등을 포함한다. 상기 심혈관 질환은 혈전증, 심근경색증, 고혈압, 심장 비대 및 심부전 등을 포함한다. 상기 중추신경계 질환은 심리적 외상후스트레스성 장애(PTSD), 기억력 저하, 학습장애, 인지장애 등을 포함한다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 천식, 특발성 폐섬유화증 그리고 만성폐쇄성폐질환의 예방 및 치료에 특히 바람직하게 적용될 수 있다.

상기 약학 조성물은 통상적으로 사용되는 부형제, 붕해제, 감미제, 활택제, 향미제 등의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 통상의 방법에 따라 정제, 캡셀제, 산제, 과립제, 현탁제, 유제, 시럽제 등과 같은 경구용 제제; 또는 흡입제, 분무제, 주사제 등의 비경구 투여용 제제로 제제화될 수 있다. 상기 제제는 다양한 형태, 예를 들어 단회 투여형 또는 수회 투여형 투여형태(dosage form)으로 제제화될 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 락토즈, 옥수수전분 등의 부형제; 마그네슘 스테아레이트 등의 활택제; 유화제; 현탁화제; 안정화제; 등장화제 등을 포함할 수 있다. 필요할 경우, 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다.

본 발명의 조성물은 경구 투여하거나, 정맥내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여를 포함한 비경구로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 정제, 캡셀제, 수성액제, 현탁제 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 경구용 정제의 경우 락토즈, 옥수수 전분 등의 부형제 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제가 통상 가해질 수 있다. 경구투여용 캡셀제의 경우, 락토즈 및/또는 건조 옥수수 전분이 희석제로서 사용될 수 있다. 경구용 수성 현탁제가 필요할 경우, 활성성분을 유화제 및/또는 현탁화제와 결합시킬 수 있다. 필요할 경우, 특정 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 투여의 경우, 활성성분의 멸균 용액이 통상 제조되며, 용액의 pH를 적합하게 조절하고 완충시켜야 한다. 정맥내 투여의 경우, 용질의 총 농도는 제제에 등장성이 부여되도록 조절되어야 한다. 본 발명에 따른 조성물은 pH가 7.4인 염수와 같은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 수용액제의 형태일 수 있다. 상기 용액은 국소 주사(local bolus injection)로 환자의 근육내 혈류에 도입될 수 있다.

상기 퓨란-함유 용합 고리 화합물 즉, 화학식 1의 화합물의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자에게 1일당 약 0.0001 mg/kg 내지 약

100 mg/kg의 유효량으로 투여될 수 있다. 물론, 상기 용량은 환자의 나이, 체중, 감수성, 증상 또는 화합물의 약효에 따라 변경될 수 있다.

본 발명은 또한 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환 또는 중추신경계 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 사용을 위한 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서의 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환, 또는 중추신경계 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

상기 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환 및 심리적 외상후스트레스성 장애를 포함한 중추신경계 질환의 구체적인 예와 바람직한 예는 앞서 기술한 바와 같다.

이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하는 것이며, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.

하기 실시예들에서 제조된 화합물들의 분석은 다음과 같이 수행하였다: 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼 분석은 브루커 (Bruker) 400 MHz 분광계 상에서 수행하였고, 화학이동 (chemical shift)은 ppm으로 분석하였으며, 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 (Merck, 70-230 mesh) 상에서 수행하였다 (W.C. Still, J. Org. Chem. 43, 2923-2925 (1978)). 또한, 각 실시예의 출발물질은 공지의 화합물로 문헌에 따라 합성하거나, 시그마 알드리치사로부터 구입하였다.

참조에 1. 퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-카브알데하이드

단계 1: 3-아이오도퀴놀린-4-올의 합성

퀴놀린-4-올 (10.0 mmol)과 *N*-아이오도석신이마이드 (22.0 mmol)를 아세트나이트릴 (50 mL)에 녹여 12 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 얼음물에 가한 다음, 포화 소듐 싸이오설페이트 오수화물 용액으로 과량의 *N*-아이오도석신이마이드를 제거하였다. 백색의 고체 화합물을 여과하고 충분한 물로 세척한 후에 건조하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제

조하였다(수율: 90%).

단계 2: 2-(다이에톡시메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린의 합성

단계 1에서 제조한 3-아이오도퀴놀린-4-올 (5.0 mmol), 프로파질알데히드 다이에틸아세탈 (6.0 mmol), 및 산화구리(II) (3.5 mmol)를 무수 피리딘 (30 mL)에 녹여 12 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 갈색 오일상의 화합물을 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트에 희석한 다음, 암모니아수, 물, 및 소금물로 차례로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 80%).

단계 3: 퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-카브알데하이드의 합성

단계 2에서 제조한 2-(다이에톡시메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린 (0.5 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 용액에 3N 염산 수용액 (5 mL)을 가하여 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 중화시킨 후 감압 하에서 유기용매를 제거하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 84%).

실시에 1. (2)-5-((7-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

단계 1: 7-플루오로-3-아이오도퀴놀린-4-올의 합성

7-플루오로퀴놀린-4-올 (10.0 mmol)과 N -아이오도석신이마이드 (22.0 mmol)를 아세트나이트릴 (50 mL)에 녹여 12 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 얼음물에 가하여 포화 소듐 싸이오설페이트 오수화물 용액으로 과량의 N -아이오도석신이마이드를 제거하였다. 백색의 고체 화합물을 여과하고 충분한 물로 세척한 후에 건조하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 85%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 12.26 (brs, 1H), 8.55 (s, 1 H), 8.16 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H)

단계 2: 2-(다이에톡시메틸)-7-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린의 합성

5 단계 1에서 제조한 7-플루오로-3-아이오도퀴놀린-4-올 (5.0 mmol), 프로파질알데히드 다이에틸아세탈 (6.0 mmol), 및 산화구리(II) (3.5 mmol)를 무수 피리딘 (30 mL)에 녹여 12 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 갈색 오일상의 화합물을 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 암모니아수, 물, 및 소금물로 차례로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n -
10 헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 84%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H),
15 7.44 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.71 (m, 4H), 1.30 (t, 6H)

단계 3: 7-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-카브알데하이드의 합성

단계 2에서 제조한 2-(다이에톡시메틸)-7-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린 (0.5 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 용액에 3N 염산 수용액 (5 mL)를
20 가하여 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 중화시킨 후 감압 하에서 유기용매를 제거하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산/에
25 킬 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 84%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (td, 1H)

단계 4: (Z)-5-((7-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리 30 딤-2,4-다이온의 합성

단계 3에서 제조한 7-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-카브알데하이드 (0.4 mmol)의 아세트산 (3 mL) 용액에 싸이아졸리딘다이온 (0.5 mmol) 및 β -알라닌 (0.4 mmol)을 가하고 4 시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한

후 생성된 고체를 여과하고 아세트산과 물로 세척하고, 건조시켜 고체상의 표
제화합물을 제조하였다 (수율: 80%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.68 (brs, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.39
(m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (m, 1H)

5

실시예 2 내지 14

실시예 1의 단계 1에서 사용한 7-플루오로퀴놀린-4-올을 대신하여 7-
(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올, 8-플루오로-4-퀴놀린올, 7-메톡시-4-퀴놀
10 린올, 7-클로로-4-하이드록시퀴놀린, 8-(트라이플루오로메틸)-4-퀴놀린올, 6-
플루오로-4-하이드록시퀴놀린, 4-하이드록시-6-메톡시퀴놀린, 4-하이드록시-
7-메틸퀴놀린, 7-브로모-4-하이드록시퀴놀린, 6-브로모-4-하이드록시퀴놀린,
6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올, 4-하이드록시-8-메톡시퀴놀린, 및 7,8-
다이플루오로-4-하이드록시퀴놀린을 각각 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으
15 로 실시예 2 내지 14의 화합물을 각각 제조하였다.

실시예 2. (Z)-5-[[7-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일]메틸렌]싸 이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.71 (brs, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.45 (s,
20 1H), 8.44 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (m, 1H); (수
율: 43%)

실시예 3. (Z)-5-[(6-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌]싸이아졸리딘- 2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.70 (brs, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.15 (d,
25 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.69(m, 1H); (수율: 44%)

실시예 4. (Z)-5-[(7-메톡시퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌]싸이아졸리딘-2,4- 다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.64 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.23 (d,
30 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45 (m, 1H), 3.97 (s, 3H); (수율:
28%)

실시예 5. (Z)-5-((7-클로로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.66 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.76(s, 1H); (수율: 36%)

5

실시예 6. (Z)-5-([6-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일]메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.70 (brs, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.81(s, 1H); (수율: 33%)

10

실시예 7. (Z)-5-((8-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.64 (brs, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (m, 2H); (수율: 26%)

15

실시예 8. (Z)-5-((8-메톡시퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.67 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48(m, 2H), 4.02 (s, 3H); (수율: 29%)

20

실시예 9. (Z)-5-((7-메틸퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.66 (brs, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 2.58 (s, 3H) (s, 3H); (수율: 35%)

25

실시예 10. (Z)-5-((7-브로모퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.72 (brs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H); (수율: 41%)

30

실시예 11. (Z)-5-((8-브로모퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.68 (brs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H); (수율: 39%)

실시예 12. (Z)-5-((8-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸
5 이아졸리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.70 (brs, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H); (수율: 41%)

실시예 13. (Z)-5-((6-메톡시퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸
10 2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.65 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.01 (s, 3H); (수율: 33%)

실시예 14. (Z)-5-((6,7-다이플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸
15 리딘-2,4-다이온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.68 (brs, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); (수율: 36%)

실시예 15. (Z)-2-싸이옥소-5-[[7-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-
20 일]메틸렌]싸이아졸리딘-4-온

단계 1: 3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올의 합성

7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올 (10.0 mmol)과 N-아이오도석신이
25 마이드 (22.0 mmol)를 아세트나이트릴 (50 mL)에 녹여 12 시간 동안 환류 교
반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 얼음물에 가하여 포화 소듐 싸이오설페
이트 오수화물 용액으로 과량의 N-아이오도석신이마이드를 제거하였다. 백색
의 고체 화합물을 여과하고 물로 세척한 후에 건조하여 연갈색 오일상의 표제
화합물을 제조하였다 (수율: 88%).

30 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.45 (brs, 1H), 8.69 (s, 1 H), 8.30 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H)

단계 2: 2-(다이에톡시메틸)-7-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린

의 합성

단계 1에서 제조한 3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올 (5.0 mmol), 프로파질알데히드 다이에틸아세탈 (6.0 mmol), 및 산화구리(II) (3.5 mmol)를 무수 피리딘 (30 mL)에 녹여 12 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 갈색 오일상의 화합물을 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 암모니아수, 물, 및 소금물로 차례로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 72%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 1.31 (t, 6H)

단계 3: 7-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-카브알데하이드의 합성

단계 2에서 제조한 2-(다이에톡시메틸)-7-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-*c*]퀴놀린 (0.5 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 용액에 3N 염산 수용액 (5 mL)를 가하여 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 중화시킨 후, 감압 하에서 유기용매를 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 98%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.01 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H)

단계 4: (*Z*)-2-싸이옥소-5-[{7-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일}메틸렌]싸이아졸리딘-4-온의 합성

단계 3에서 제조한 7-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-카브알데하이드 (0.4 mmol)의 아세트산 (3 mL) 용액에 로다닌 (0.5 mmol) 및 소듐 아세테이트 (0.4 mmol)을 가하고 4 시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 생성된 고체를 여과하고, 아세트산과 물로 세척하고, 건조시켜 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 78%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.90 (brs, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.80 (s, 1H)

실시예 16 내지 27

5

실시예 15의 단계 1에서 사용한 7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올을 대신하여 8-플루오로-4-퀴놀린올, 7-메톡시-4-퀴놀린올, 7-클로로-4-하이드록시퀴놀린, 8-(트라이플루오로메틸)-4-퀴놀린올, 6-플루오로-4-하이드록시퀴놀린, 4-하이드록시-6-메톡시퀴놀린, 4-하이드록시-7-메틸퀴놀린, 7-브로모-4-하이드록시퀴놀린, 6-브로모-4-하이드록시퀴놀린, 6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올, 4-하이드록시-8-메톡시퀴놀린, 7,8-다이플루오로-4-하이드록시퀴놀린을 각각 사용하여 실시예 15과 동일한 방법으로 실시예 16 내지 27의 화합물을 각각 제조하였다.

10

15 실시예 16. (Z)-5-((6-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.88 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.69 (m, 1H); (수율: 33%)

20 실시예 17. (Z)-5-((7-메톡시퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.90 (brs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.97 (s, 3H); (수율: 31%)

25

실시예 18. (Z)-5-((7-클로로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.76 (brs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.78(s, 1H); (수율: 38%)

30

실시예 19. (Z)-2-싸이옥소-5-((6-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-4-온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.90 (brs, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.65 (d,

1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.81 (s, 1H); (수율:40%)

실시예 20. (Z)-5-((8-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.88 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (m, 2H); (수율:35%)

실시예 21. (Z)-5-((8-메톡시피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.77 (brs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50(m, 2H), 4.03 (s, 3H); (수율:23%)

실시예 22. (Z)-5-((7-메틸피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.88 (brs, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 2.59 (s, 3H); (수율:37%)

실시예 23. (Z)-5-((7-브로모피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.88 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H); (수율:30%)

실시예 24. (Z)-5-((8-브로모피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

25 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.78 (brs, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H); (수율:38%)

실시예 25. (Z)-2-싸이옥소-5-((8-(트라이플루오로메틸)피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-4-온

30 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.86 (brs, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); (수율:35%)

실시에 26. (*Z*)-5-((6-메톡시퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.88 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.01 (s, 3H); (수율:33%)

5

실시에 27. (*Z*)-5-((6,7-다이플루오로퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.37 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H); (수율:39%)

10

실시에 28. (*E*)-4-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온

참조예 1에서 제조한 퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-카브알데하이드 (0.4 mmol)의 아세트산 (3 mL) 용액에 3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (0.5 mmol) 및 β -알라닌 (0.4 mmol)을 가하고 4 시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한 후 생성된 고체를 여과하고 아세트산과 물로 세척하고, 건조시켜 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 80%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.09 (s, 3H)

20

실시에 29. (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-다이온

참조예 1에서 제조한 퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-카브알데하이드 (0.4 mmol)의 아세트산 (3 mL) 용액에 1-메틸이미다졸리딘-2,4-다이온 (0.5 mmol) 및 β -알라닌 (0.4 mmol)을 가하고 4 시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한 후 생성된 고체를 여과하고 아세트산과 물로 세척하고, 건조시켜 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 75%).

25

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.65 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 3.17 (s, 3H)

30

실시에 30. (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(1-페닐에틸아미노)싸이

아졸-4(5*H*)-온

단계 1: (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-싸이아옥소싸이아졸리딘-4-온의 합성

참조에 1에서 제조한 퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-카브알데하이드 (1.0 mmol)의 아세트산 (5 mL) 용액에 로다닌 (1.25 mmol) 및 β -알라닌 (1.0 mmol)을 가하고 4 시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한 후 생성된 고체를 여과하고 아세트산과 물로 세척하고, 건조시켜 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 75%).

단계 2: (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5*H*)-온의 합성

단계 1에서 합성한 (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-싸이아옥소싸이아졸리딘-4-온 (0.7 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 아이오도메탄 (0.9 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (2.1 mmol)을 가하고 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 58%).

단계 3: (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(1-페닐에틸아민)싸이아졸-4(5*H*)-온의 합성

단계 2에서 합성한 (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5*H*)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 1-페닐에탄아민 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 황색의 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 38%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10.21 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 5.33 (m,

1H), 1.58 (m, 3H)

실시예 31. (Z)-2-(벤질아미노)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5H)-온

5

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5H)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 벤질아민 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 43%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10.09 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 4.78 (s, 2H)

실시예 32. (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(페닐아미노)싸이아졸-4(5H)-온

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5H)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 페닐아민 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 황색의 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 50%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 11.66 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.33-8.14 (m, 2H), 7.91-7.70 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.29-7.17 (m, 2H), 4.78 (s, 2H)

실시예 33. (Z)-2-{벤질(메틸)아미노}-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5H)-온

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5H)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에
 5 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 *N*-메틸-1-페닐메탄아민 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 61%).

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.41 (m, 5H), 4.98 (m, 2H), 3.34 (s, 3H)

실시예 34. (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-{메틸(페닐)아미노}싸이아졸-4(5H)-온

15 실시예 30의 단계 2에서 제조한 (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5H)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 *N*-메틸아닐린 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을
 20 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 43%).

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9.24 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.68 (m, 10H), 3.70 (s, 3H)

실시예 35. (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-{메틸(*o*-톨릴)아미노}싸이아졸-4(5H)-온

30 실시예 30의 단계 2에서 제조한 (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5H)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 *N*,2-다임에틸아닐린 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣

어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 38%).

5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.27 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.63–7.72 (m, 5H), 7.05–7.33 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

실시예 36. (*Z*)-2-(2,4-다이플루오로벤질아미노)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5*H*)-온

10

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5*H*)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 (2,4-다이플루오로페닐)메탄아민 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 황색의 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 45%).

15

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10.15 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.78 (s, 2H)

20

실시예 37. (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-모폴리노싸이아졸-4(5*H*)-온

25

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5*H*)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 모폴린 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 71%).

30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.13 (brs, 2H), 3.93 (brs, 2H), 3.86 (brs, 2H), 3.75 (brs, 2H)

5 실시예 38. (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(4-메틸피페라진-1-일)싸이아졸-4(5*H*)-온

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5*H*)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에
10 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 1-메틸피페라진 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여
15 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 74%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 4.14 (brs, 2H), 3.76 (brs, 2H), 2.66 (brs, 2H), 2.58 (brs, 2H), 2.40 (s, 3H)

20 실시예 39. (*Z*)-에틸 2-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-4-옥소-4,5-다이하이드로싸이아졸-2-일아미노}아세테이트

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5*H*)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에
25 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 에틸 2-아미노아세테이트 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 54%).
30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.30 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.75 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 1.24 (s, 3H)

실시예 40. (Z)-2-(다이메틸아미노)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5H)-온

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5H)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에
 5 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 다이메틸아민 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 76%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)

15 실시예 41. (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸아미노)싸이아졸-4(5H)-온

실시예 30의 단계 2에서 제조한 (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸싸이오)싸이아졸-4(5H)-온 (0.3 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에
 20 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.33 mmol) 및 메틸아민 (0.33 mmol)을 가하고 8 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액의 온도를 0 °C로 낮추고 물을 넣어 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 76%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.68 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.83 (brs, 2H), 7.66 (m, 2H), 3.12 (s, 3H)

실시예 42. 2-(2-메톡시페닐)퓨로[3,2-c]퀴놀린

30

3-아이오도퀴놀린-4-올 (5.0 mmol), 2-에타인일아니솔 (6.0 mmol), 및 산화구리(II) (3.5 mmol)를 무수 피리딘 (30 mL)에 녹여 6 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 여과한 후,

여과액을 감압 농축하여 갈색 오일상의 화합물을 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 암모니아수, 물, 및 소금물로 차례로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 56%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)

10 실시예 43. 3-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)벤조산

단계 1: 메틸 3-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)벤조에이트의 합성

3-아이오도퀴놀린-4-올 (5.0 mmol), 메틸 3-에타인일벤조에이트 (6.0 mmol), 및 산화구리(II) (3.5 mmol)를 무수 피리딘 (30 mL)에 녹여 3 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 갈색 오일상의 화합물을 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 암모니아수, 물, 및 소금물로 차례로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 76%).

단계 2: 3-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)벤조산의 합성

단계 1에서 합성한 메틸 3-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)벤조에이트 (1 mmol)의 테트라하이드로퓨란/메탄올 (1/1, 10 mL) 용액에 3N 수산화나트륨 수용액 (5 mL)를 가하여 상온에서 철야 교반하였다. 감압 하에서 유기용매를 제거하고 남아있는 수층을 물로 희석하였다. 수층을 1N 염산 수용액으로 pH 3-4까지 중화시킨 후 다이클로로메테인으로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후, 여액을 감압농축하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 89%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 13.32 (brs, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.76 (m, 3H), 6.87 (s, 1H)

실시예 44. 2-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)벤조산

단계 1: 메틸 2-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)벤조에이트의 합성

3-아이오도퀴놀린-4-올 (5.0 mmol), 메틸 2-에타인일벤조에이트 (6.0 mmol), 및 산화구리(II) (3.5 mmol)를 무수 피리딘 (30 mL)에 녹여 3 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 갈색 오일상의 화합물을 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 암모니아수, 물, 및 소금물로 차례로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 71%).

단계 2: 2-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)벤조산의 합성

단계 1에서 합성한 메틸 2-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)벤조에이트 (1 mmol)의 테트라하이드로퓨란/메탄올 (1/1, 10 mL) 용액에 3N 수산화나트륨 수용액 (5 mL)를 가하여 상온에서 철야 교반하였다. 감압 하에서 유기용매를 제거하고 남아있는 수층을 물로 희석하였다. 수층을 1N 염산 수용액으로 pH 3-4까지 중화시킨 후 다이클로로메테인으로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후, 여액을 감압농축하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 83%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 13.30 (brs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.61 (t, 1H), 7.53 (s, 1H)

실시예 45. 2-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)벤즈아마이드

실시예 44에서 제조한 2-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)벤조산 (1 mmol)의 다이클로로메테인 (5 mL) 용액에 0 °C에서 옥살일 클로라이드 (1.1 mmol)과 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (촉매량)를 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응액을 감압 하에서 용매를 제거한 후 다시 테트라하이드로퓨란 (3 mL)에 녹인 후 28% 암모니아수 (6 mL)를 0 °C에서 가한 후 이 반응액을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물과 다이클로로메테인을 가하고 수층을 다이클로로메테인으로 추출하였다. 추출액을 1 N 염산 수용액, 소금물로 차례로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후, 여액을 감압농축

하여 연황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 83%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.79 (br s, 2H)

5 실시예 46. 2-아미노-6-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)피리미딘-4-올

단계 1: 4-(벤질옥시)-6-클로로-2-(메틸싸이오)피리미딘의 합성

벤질 알코올 (6.5 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (40 mL) 용액에 소듐하이드라이드 (5.5 mmol)을 0 °C에서 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응액에 4,6-다이클로로-2-(메틸싸이오)피리미딘 (5.0 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (10 mL)를 0 °C에서 가하고 12 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 가해 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 44%).

단계 2: 4-(벤질옥시)-2-(메틸싸이오)-6-((트라이메틸실릴)에타인일)피리미딘의 합성

단계 1에서 얻은 4-(벤질옥시)-6-클로로-2-(메틸싸이오)피리미딘 (2.0 mmol)의 N,N -다이메틸포름아마이드 (4 mL) 용액에 트라이메틸실릴아세틸렌 (1.5 mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐클로라이드 (5.0 mol%), 아이오딘화 구리 (5.0 mol%), 및 N,N -다이아이소프로필에틸아민 (4.0 mmol)을 가하고 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C/30 분 조건으로 반응시켰다. 물과 에틸 아세테이트를 넣어 희석한 후 유기층을 분리하여 감압농축 후 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 56%).

단계 3: 4-(벤질옥시)-6-에타인일-2-(메틸싸이오)피리미딘의 합성

단계 2에서 얻은 4-(벤질옥시)-2-(메틸싸이오)-6-((트라이메틸실릴)에타인일)피리미딘 (1.0 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (50 mL) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (2.0 mmol)을 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 가해 반응을 중지하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다.

잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 86%).

단계 4: 2-{6-(벤질옥시)-2-(메틸싸이오)피리미딘-4-일}퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

3-아이오도퀴놀린-4-올 (0.7 mmol), 단계 3에서 얻은 4-(벤질옥시)-6-에타인일-2-(메틸싸이오)피리미딘 (0.8 mmol) 및 산화구리(II) (0.5 mmol)을 무수 피리딘 (5 mL)에 녹여 6 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 갈색 오일상의 화합물을 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 암모니아수, 물, 및 소금물로 차례로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 35%).

단계 5: 2-{6-(벤질옥시)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일}퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

단계 4에서 얻은 2-{6-(벤질옥시)-2-(메틸싸이오)피리미딘-4-일}퓨로[3,2-*c*]퀴놀린 (0.2 mmol)의 메탄올 (4 mL) 용액에 옥손 (0.6 mmol) 수용액 (4.0 mL)을 0 °C에서 가하고 2시간 동안 실온으로 온도를 올려 교반하였다. 반응액을 여과한 뒤 여액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 백색의 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 90%).

단계 6: 4-(벤질옥시)-6-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리미딘-2-아민의 합성

단계 5에서 얻은 2-{6-(벤질옥시)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일}퓨로[3,2-*c*]퀴놀린 (0.15 mmol)의 1,4-다이옥산 (1.5 mL) 용액을 철재 봉압 반응기(seal sealed tube)에 넣고 암모니아수 (1.5 mL)을 가하고 80 °C에서 4 시간 반응시켰다. 반응용매를 감압농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 황색의 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 76%).

단계 7: 2-아미노-6-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)피리미딘-4-올의 합성

단계 6에서 얻은 4-(벤질옥시)-6-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)피리미딘-2-아민 (0.1 mmol)을 메탄올/테트라하이드로퓨란 혼합액 (1 mL)에 용해시킨 후, 팔라듐/차콜 (4mg, 10wt%)을 첨가시켰다. 반응용액을 실온에서 30 bar의 수소기류하에서 3시간 동안 교반시킨 후, 셀라이트를 사용하여 여과하고, 감압 농축하여 미황색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 92%).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (s, 1H)

실시예 47. 7-플루오로-2-(퀴놀린-3-일)퓨로[3,2-c]퀴놀린

단계 1: 에틸 2-(4-플루오로-2-나이트로페닐)퓨란-3-카복실레이트의 합성

1-브로모-4-플루오로-2-나이트로벤젠 (10.0 mmol), 에틸 퓨란-3-카복실레이트 (14 mmol), 포타슘 아세테이트 (15.0 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) (5.0 mol%)의 톨루엔 (20 mL) 용액을 24시간 환류 교반하였다. 반응액을 셀라이트를 이용하여 여과를 하고 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여 연한 갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 57%).

단계 2: 7-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-4(5H)-온의 합성

단계 1에서 제조한 에틸 2-(4-플루오로-2-나이트로페닐)퓨란-3-카복실레이트 (5.0 mmol)과 10 wt% 팔라듐/차콜 (10 mol%)의 메탄올 (25 mL) 용액을 수소 하에서 2시간 실온에서 교반하였다. 셀라이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압 농축한 후 잔사를 톨루엔 (50 mL)에 녹이고 한시간 반 동안 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 생긴 고체를 여과하고 세척하여 백색의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 76%).

단계 3: 4-클로로-7-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린의 합성

단계 2에서 제조한 7-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-4(5H)-온 (3.0 mmol)을 포스포러스 옥시클로라이드 (3 mL)에 가한 후 4시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각한 후 얼음물에 가하고, 수산화칼륨을 가하여 pH 9

까지 염기화하였다. 수용액층을 다이클로로메테인으로 추출하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조한 후, 감압 농축하여 얻은 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 67%).

5

단계 4: 7-플루오로퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

단계 3에서 제조한 4-클로로-7-플루오로퓨로[3,2-*c*]퀴놀린 (2.0 mmol)과 10 wt% 팔라듐/차콜 (10 mol%), 하이드라진 하이드레이트 (10 mmol)의 에탄올 (20 mL) 용액을 30분간 환류 교반하였다. 반응액을 냉각한 후 셀라이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압농축하였다. 잔사에 물과 에틸 아세테이트를 가하여 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액과 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 76%).

15

단계 5: 7-플루오로-2-아이오도퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

단계 4에서 제조한 7-플루오로퓨로[3,2-*c*]퀴놀린 (1.5 mmol)의 무수 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 용액에 리튬 다이아이소프로필아마이드 (2.0 M 테트라하이드로퓨란 용액)를 -78 °C에서 천천히 적가하고 -78 °C에서 1시간 교반하였다. 이 반응액에 아이오딘 (1.8 mmol)를 가하여 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 아이오딘 (1.8 mmol)의 무수 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 용액을 -78 °C에서 가하고 실온에서 철야 교반하였다. 소듐 싸이오설페이트 수용액을 가하여 반응을 중지시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 분리한 후 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 54%).

25

단계 6: 7-플루오로-2-(퀴놀린-3-일)퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

단계 5에서 제조한 7-플루오로-2-아이오도퓨로[3,2-*c*]퀴놀린 (1.0 mmol)의 톨루엔/에탄올/물 (5/1/2, v/v, 5 mL) 용액에 3-퀴놀린보론산 (1.2 mmol), 탄산나트륨 (2.2 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) (5.0 mol%)을 가하고 철야 환류 교반하였다. 유기층을 분리하여 감압농축 후

30

얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 51%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.43 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.78 (m, 1H),
5 7.65 (t, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (s, 1H)

실시예 48. 5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-아민

단계 1: 에틸 2-(2-나이트로페닐)퓨란-3-카복실레이트의 합성

10 1-브로모-2-나이트로벤젠 (10.0 mmol), 에틸 퓨란-3-카복실레이트 (14 mmol), 포타슘 아세테이트 (15.0 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) (5.0 mol%)의 톨루엔 (20 mL) 용액을 24시간 환류 교반하였다. 반응액을 셀라이트를 이용하여 여과를 하고 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=10/1, v/v)로 정제하여
15 연한 갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 67%).

단계 2: 퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-4(5*H*)-온의 합성

단계 1에서 제조한 에틸 2-(2-나이트로페닐)퓨란-3-카복실레이트 (6.0 mmol)과 10 wt% 팔라듐/차콜 (10 mol%)의 메탄올 (30 mL) 용액을 수소 하에
20 서 2시간 실온에서 교반하였다. 셀라이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압농축한 후 잔사를 톨루엔 (60 mL)에 녹이고 한시간 반 동안 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 생긴 고체를 여과하고 세척하여 백색의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 70%).

25 단계 3: 4-클로로퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

단계 2에서 제조한 퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-4(5*H*)-온 (4 mmol)을 포스포러스 옥시클로라이드 (4 mL)에 가한 후 4시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각한 후 얼음물에 가하고, 수산화칼륨을 가하여 pH 9까지 염기화하였다. 수용액층을 다이클로로메테인으로 추출하고, 추출액을 소금물로 세척
30 하고 무수 황산나트륨으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 70%).

단계 4: 퓨로[3,2-c]퀴놀린의 합성

단계 3에서 제조한 4-클로로퓨로[3,2-c]퀴놀린 (3.0 mmol), 10 wt% 팔라듐/차콜 (10 mol%), 및 하이드라진 하이드레이트 (15 mmol)의 에탄올 (30 mL) 용액을 30분간 환류 교반하였다. 반응액을 냉각한 후 셀라이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압농축하였다. 잔사에 물과 에틸 아세테이트를 가하여 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액과 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 75%).

단계 5: 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)퓨로[3,2-c]퀴놀린의 합성

단계 4에서 제조한 퓨로[3,2-c]퀴놀린 (1.0 mmol)의 무수 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 용액에 -78 °C에서 리튬 다이아이소프로필아마이드 (2.0 M 테트라하이드로퓨란 용액)를 -78 °C에서 천천히 적가하고 -78 °C에서 1시간 교반하였다. 이 반응액에 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란 (3.0 mmol)을 가하고 -78 °C에서 1시간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 가하여 반응을 중지한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 다이클로로메테인에 녹인 후, 이 용액에 다이에틸에테르를 가해 생성된 고체를 여과, 건조하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 87%).

단계 6: 5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)피리딘-3-아민의 합성

단계 5에서 합성한 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)퓨로[3,2-c]퀴놀린 (1.0 mmol)의 테트라하이드로퓨란/물 (4/1, v/v, 5 mL) 용액에 5-브로모피리딘-3-아민 (1.2 mmol), 탄산나트륨 (2.2 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) (5.0 mol%)을 가하고 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C/1 시간 조건으로 반응시켰다. 유기층을 분리하여 감압농축 후 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 연갈색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 45%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (m, 1H),

5.63 (s, 2H)

실시예 49. *N*-(5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}메탄설폰아마이드

5 실시예 48에서 제조한 5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-아민 (0.5 mmol)의 다이클로로메테인 (10 mL) 용액에 피리딘 (1.5 mmol)과 메탄설폰일 클로라이드 (0.60 mmol)을 가하고 실온에서 철야 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 10 61%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.27 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 3.18 (s, 3H)

15 **실시예 50. 2,4-다이플루오로-*N*-(5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}벤젠설폰아마이드**

실시예 48에서 제조한 5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-아민 (0.5 mmol)의 다이클로로메테인 (10 mL) 용액에 피리딘 (1.5 mmol)과 2,4-다이플루오로벤젠-1-설폰일 클로라이드 (0.60 mmol)을 가하고 실온에서 철야 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 75%).

25 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.20-8.08 (m, 2H), 8.82-7.24 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H)

실시예 51. 1-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}-3-페닐우레아

30 실시예 48에서 제조한 5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-아민 (0.2 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 용액에 아이소시아나토벤젠 (0.24 mmol)을 가하고 실온에서 철야 교반하였다. 메탄올을 가하여 반응을 중지한 후 생성된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 다음, 건조하여 백색 고체상의

표제화합물을 제조하였다 (수율: 87%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.62 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.02 (t, 1H)

5

실시예 52. *N*-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}아세트아마이드

실시예 48에서 제조한 5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-아민 (0.2 mmol)의 다이클로로메테인 (2 mL)의 용액에 무수초산 (0.24 mmol)과 피리딘 (0.4 mmol)을 가하고 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압농축하여 제거한 후 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트 =1/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 86%).

10

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.41 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 2.15 (s, 3H)

15

실시예 53. 2-{3-(트라이플루오로메틸)페닐}퓨로[3,2-*c*]퀴놀린

단계 1: 2-아이오도퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

실시예 48의 단계 4에서 제조한 퓨로[3,2-*c*]퀴놀린 (2.0 mmol)의 무수 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 용액에 리튬 다이아이소프로필아마이드 (2.0M 테트라하이드로퓨란 용액)를 -78 °C에서 천천히 적가하고 -78 °C에서 1시간 교반하였다. 이 반응액에 3N 염산 수용액 (5 mL)을 가하여 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 아이오딘 (2.4 mmol)의 무수 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 용액을 -78 °C에서 가하고 실온에서 철야 교반하였다. 소듐 싸이오설페이트 수용액을 가하여 반응을 중지시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 분리한 후 소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후, 여액을 감압농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=4/1, v/v)로 정제하여 연갈색 오일상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 55%).

25

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.18 (s, 1H)

30

단계 2: 2-{3-(트라이플루오로메틸)페닐}퓨로[3,2-*c*]퀴놀린의 합성

단계 1에서 제조한 2-아이오도퓨로[3,2-c]퀴놀린 (0.5 mmol)의 테트라하이드로퓨란/물 (4/1, v/v, 5 mL) 용액에 3-(트라이플루오로메틸)페닐보론산 (1.2 mmol), 탄산나트륨 (2.2 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (0) (5.0 mol%)을 가하고 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C/1 시간 조건으로
 5 반응시켰다. 유기층을 분리하여 감압농축 후 얻어진 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산/에틸 아세테이트=1/1, v/v)로 정제하여 연갈색 고체상의 표제화합물을 제조하였다 (수율: 55%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.77-7.61 (m, 4H), 7.31 (s, 1H)

10

실험예 1. 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 감마(phosphatidylinositol 3-kinase gamma, PI3Kγ)에 대한 활성 평가

본 발명에 따른 화합물들의 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 감마 (phosphatidylinositol 3-kinase gamma, PI3Kγ)에 대한 활성을 Upstate사 (Millipore Co, Billerica, MA, USA)에서 제공하는 포스파티딜이노시톨 3 키나아제-시차성형광분석법 (PI3K-HTRF kit)을 사용하여 평가하였다.

완충용액은 인산화 반응용액(Upstate사에서 제공하는 40 mM MgCl₂가
 20 포함된 반응 완충액을 4배 희석 후, 5 mM DTT 첨가), 반응 중지 용액 (Upstate사에서 제공하는 STOP A, B 용액을 각기 3:1로 혼합), 형광검출용액 (Upstate사에서 제공하는 검출 혼합물 A, B, C 용액을 각각 1:1:18로 혼합)의 세 종류를 준비하였다. 1 mM의 기질 PIP2(phosphatidylinositol 4,5 biphosphate; Upstate)와 효소 PI3Kγ(#14-558; Upstate) 및 10 mM
 25 ATP(Sigma-aldrich Co., St. Louis, MO, USA)를 준비하였다. PI3Kγ, 1 mM PIP2, 및 10 mM ATP를 각각 2.9 μg/ml(최종 반응농도: 1.45 μg/ml), 20 μM(최종 반응농도: 10 μM), 40 μM(최종 반응농도: 10 μM)이 되도록 희석하였다. 모든 희석과 준비과정에서 사용되는 완충용액은 인산화 반응용액이며, 반응
 중지 용액은 인산화 반응 중지 시에, 형광검출용액은 마지막에 시차성 형광반
 30 응을 유도할 때 사용하였다.

각 시료의 분주는 흰색 미소판 (384 well low flange white flat bottom microplate, #3572, Corning Life Sciences, Lowell, MA, USA)에 8 채널 파이펫 (multi 8-channel, Pipetman Neo multi 8 x 20, Gilson, Middleton, WI USA)을 이용하여 각 웰 (well)당 전체 인산화 반응부피가 20 μl가 되게 반응물을

분주하였다. 이때, 음성 대조군(negative control)으로는 14.4% DMSO 5 μ l 및 PIP2 기질액 10 μ l를 사용하였으며, 양성 대조군(positive control)으로는 14.4% DMSO 5 μ l 및 PIP2/PI3K γ 혼합액 10 μ l를 사용하였다. 실험군으로는 실시예에서 제조한 화합물을 DMSO에 용해시 얻어진 용액 5 μ l 및 PIP2/PI3K γ 혼합액 10 μ l를 사용하였다. 인산화 반응 전에 약 10분간 화합물과 효소간의 전처리를 실시한 후, ATP 5 μ l를 첨가하여 인산화 반응을 유도하였다. 각 시험물질과 ATP는 반응 시 전체부피의 25 %, PIP2와 PI3K γ 는 반응 시 전체 부피의 50%씩을 차지하게 되므로, 첨가 직전에는 각기 4배 및 2배의 고농도로 준비하였다. 이후, 3분간 약하게 흔들어 주고 상온에서 90분간 인산화 반응을 유도한 후, 반응 중지액 5 μ l를 첨가하여 인산화 반응을 중지하였다. 시차성 형광반응을 유도하기 위하여 미리 준비해 놓은 형광검출용액 5 μ l 첨가하여 시차성 형광반응을 유도하였다. 형광검출용액 내에는 바이오틴(biotin)이 표지된 PIP3(biotin-phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate)와 스트렙트아비딘(streptavidin)이 표지된 APC(Streptavidin-Allophycocyanin), 및 형광물질인 유로퓸(Eu)이 표지된 PH 도메인(Pleckstrin homology domain)(상기 PH 도메인에 PIP3가 결합한다)을 함유하고 있어, PH 도메인과 PIP3 및 바이오틴과 스트렙트아비딘의 연쇄적인 결합반응을 통해 시차성 형광반응이 유도된다. 상온에서 그대로 6시간 방치한 후, 시차성 형광반응 (time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET) 값을 다기능 형광측정기(Flexstation3 Micro plate reader, Molecular Devices, USA)를 이용하여 측정하였으며(방출파장: 665 nm, 620 nm, 여기파장: 340 nm), 하기 식에 따라 시차성 형광 반응율 및 억제율을 계산하고, 그 결과를 *in vitro* 에서 PI3K γ 를 50% 저해한 시험물질의 농도인 IC₅₀값으로 표시하였다. 그 결과는 하기 표 1과 같다.

25 <식 1>

$$\text{시차성 형광반응율} = (665 \text{ nm 방출파장} / 620 \text{ nm 방출파장}) \times 10000$$

<식 2>

$$\text{시차성 형광억제율} = [(\text{시험물질의 시차성 형광반응율} - \text{음성대조군의 시차성 형광반응율}) / (\text{양성대조군의 시차성 형광반응율} - \text{음성대조군의 시차성 형광반응율})] \times 100$$

실험예 2. 포스파티딜이노시타이드 3-키나아제 알파, 베타 및 델타(PI3K α , PI3K β 및 PI3K δ)에 대한 활성 평가

35 본 발명에 따른 화합물들의 PI3K 아형 (subtype) 즉, PI3K α , PI3K β 및 PI3K δ 에 대한 활성을 실험예 1과 동일한 방법으로 평가하였다. 각 효소간의

비슷한 감도를 검증하기 위하여, 사용된 효소의 농도는 EC₇₅ 값으로 동일하게 사용하였다. 다만, PI3K γ 대신에 PI3K α (phosphatidylinositol 3-kinase alpha, #14-602; Upstate), PI3K β (phosphatidylinositol 3-kinase beta, #14-603; Upstate), 및 PI3K δ (phosphatidylinositol 3-kinase delta, #14-604; Upstate)를 각기 사용하였고, EC₇₅ 값을 구하여 각각 최종 반응농도 0.3625 μ g/ml (PI3K α), 0.725 μ g/ml (PI3K β) 및 0.725 μ g/ml (PI3K δ)에서 시차성 형광억제율 및 그 결과인 *in vitro* 에서 50% 저해한 시험물질의 농도인 IC₅₀값으로 표시하였다. 그 결과는 하기 표 1과 같다.

10 표 1

화합물	IC ₅₀ (nM)			
	PI3K 알파 (p110 α /p85 α)(h)	PI3K 베타 (p110 β /p85 α)(h)	PI3K 델타 (p110 δ /p85 α)(h)	PI3K 감마 (p120 γ)(h)
실시예 1	6	-	91	11
실시예 4	136	62	90	71
실시예 7	158	219	451	128
실시예 17	3	13	23	4
실시예 18	7	236	685	10
실시예 22	14	68	170	12
실시예 25	8	199	54	9
실시예 32	8	1536	4124	6
실시예 34	3	5407	>100000	3

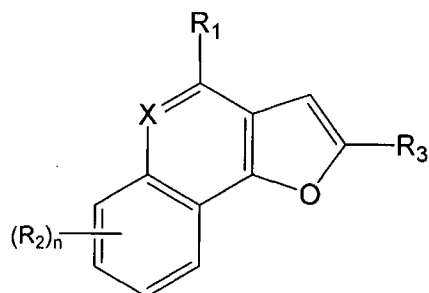
상기 표 1에서 보듯이, 본 발명에 따른 실시예들의 화합물은 PI3K에 대한 저해활성이 우수함을 알 수 있다.

특허청구범위

[청구항 1]

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

<화학식 1>



식 중,

X는 N 또는 O이고,

R₁은 수소 또는 페닐아미노이고,

R₂는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로젠; 사이아노; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬; C₃-C₁₀ 사이클로알킬; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시; C₁-C₁₀ 알킬카보닐옥시; 모노- 또는 다이-C₁-C₁₀ 알킬아미노; C₁-C₁₀ 알킬설포닐아미노; C₁-C₁₀ 알킬카보닐아미노; C₁-C₁₀ 알킬아미노카보닐; C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐; 아미노설포닐; C₁-C₁₀ 알킬아미노설포닐; C₁-C₁₀ 알킬카바모일옥시; 또는 C₁-C₁₀ 알킬유레이도이고,

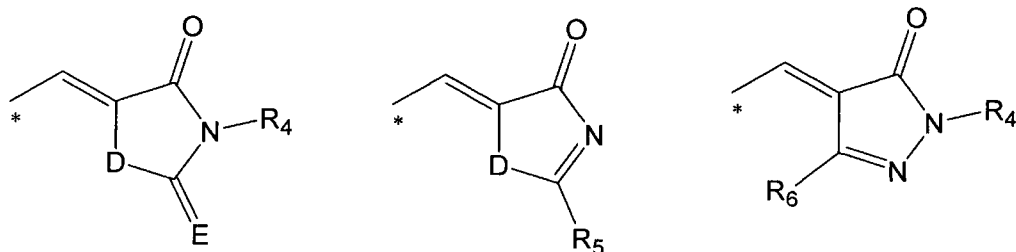
n은 0 내지 2의 정수이고,

R₃는

- i) C₁-C₁₀ 알콕시(상기 C₁-C₁₀ 알콕시는 C₁-C₆ 알콕시카보닐로 선택적으로 치환될 수 있다), 아미노, 하이드록시, 하이드록시-C₁-C₁₀ 알킬아미노, 하이드록시카보닐, C₆-C₁₂ 아릴, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴(상기 아릴 및 헤테로아릴은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₆-C₁₂ 아릴로 선택적으로 치환될 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬;
- ii) C₁-C₁₀ 알콕시, 하이드록시카보닐, 및 C₆-C₁₂ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₂-C₁₀ 알켄일;
- iii) 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐; 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬; C₆-C₁₂ 아릴; 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴 (단, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C₁-C₆ 알콕시카보닐로 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀

알콕시, 아미노, 하이드록시로 선택적으로 치환된 C_1 - C_{10} 알킬아미노, C_6 - C_{12} 아릴아미노, 다이- C_1 - C_{10} 알킬아미노, C_1 - C_{10} 알킬설폰일아미노, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_6 - C_{12} 아릴설폰일아미노, C_1 - C_{10} 알킬카보닐아미노, C_6 - C_{12} 아릴카보닐아미노, C_6 - C_{12} 아릴유레이도, C_6 - C_{12} 아릴, 페닐 또는 C_1 - C_4 알킬로 선택적으로 치환된 5원 내지 12원의 헤테로아릴, C_1 - C_{10} 알킬카보닐, C_6 - C_{12} 아릴카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐, C_1 - C_{10} 알콕시카보닐, C_1 - C_{10} 알콕시카보닐옥시, C_6 - C_{12} 아릴옥시카보닐, 아미노카보닐, C_1 - C_{10} 알킬아미노카보닐, C_6 - C_{12} 아릴아미노카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노카보닐, C_1 - C_{10} 알콕시카보닐옥시, 아미노설폰일, C_1 - C_{10} 알킬아미노설폰일, C_6 - C_{12} 아릴아미노설폰일, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노설폰일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또는

iv) 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D 는 NR_7 , O 또는 S이고,

E 는 O 또는 S이고,

R_4 는 수소; 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 C_1 - C_{10} 알킬이고,

R_5 는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C_1 - C_{10} 알킬 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된다); C_1 - C_{10} 알콕시; C_1 - C_{10} 알킬싸이오; 또는 NR_8R_9 이고,

R_6 는 수소 또는 C_1 - C_{10} 알킬이고,

R_7 은 수소 또는 C_1 - C_{10} 알킬이고,

R_8 및 R_9 는, 각각 독립적으로, 수소; C_1 - C_6 알콕시카보닐 및 C_6 - C_{12} 아릴(상기 아릴은 할로젠 또는 C_1 - C_6 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1 - C_{10} 알킬; 또는 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_6 - C_{12} 아릴이다.

[청구항 2]

제1항에 있어서,

X 는 N 또는 O이고,

R₁ 은 수소 또는 페닐아미노이고,

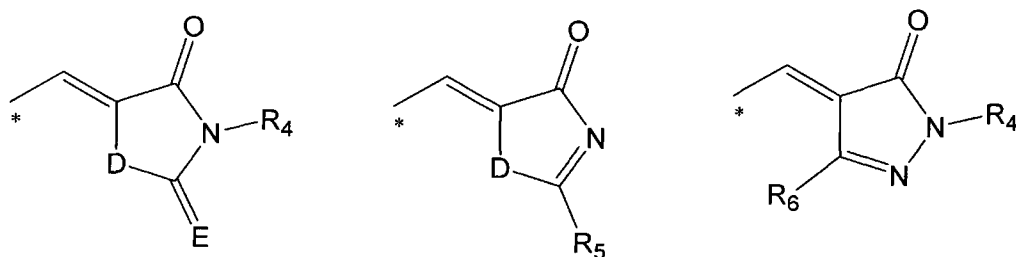
R₂ 는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로젠; 사이아노; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₇ 사이클로알킬; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알킬카보닐옥시; 모노- 또는 다이-C₁-C₆ 알킬아미노; C₁-C₆ 알킬설포닐아미노; C₁-C₆ 알킬카보닐아미노; C₁-C₆ 알킬아미노카보닐; C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐; 아미노설포닐; C₁-C₆ 알킬아미노설포닐; C₁-C₆ 알킬카바모일옥시; 또는 C₁-C₆ 알킬유레이도이고,

n 은 0 내지 2의 정수이고,

R₃ 는

- i) C₁-C₆ 알콕시(상기 C₁-C₆ 알콕시는 C₁-C₆ 알콕시카보닐로 선택적으로 치환될 수 있다), 아미노, 하이드록시, 하이드록시-C₁-C₆ 알킬아미노, 하이드록시카보닐, C₆-C₁₂ 아릴, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴(상기 아릴 및 헤테로아릴은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₆-C₁₂ 아릴로 선택적으로 치환될 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬;
- ii) C₁-C₆ 알콕시, 하이드록시카보닐, 및 C₆-C₁₂ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일이거나; 또는
- iii) 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐; 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬; C₆-C₁₂ 아릴; 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴이거나 (단, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C₁-C₆ 알콕시카보닐로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 하이드록시로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬아미노, C₆-C₁₂ 아릴아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬설포닐아미노, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴설포닐아미노, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴유레이도, C₆-C₁₂ 아릴, 페닐 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 5원 내지 12원의 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬카보닐, C₆-C₁₂ 아릴카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알콕시카보닐옥시, C₆-C₁₂ 아릴옥시카보닐, 아미노카보닐, C₁-C₆ 알킬아미노카보닐, C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노카보닐, C₁-C₆ 알콕시카보닐옥시, 아미노설포닐, C₁-C₆ 알킬아미노설포닐, C₆-C₁₂ 아릴아미노설포닐, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노설포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또는

iv) 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D는 NR₇, O 또는 S이고,

E는 O 또는 S이고,

R₄는 수소; 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고,

R₅는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₆ 알킬 또는 할로겐으로 선택적으로 치환된다); C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알킬싸이오; 또는 NR₈R₉이고,

R₆는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

R₇은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

R₈ 및 R₉는, 각각 독립적으로, 수소; C₁-C₆ 알콕시카보닐 및 C₆-C₁₂ 아릴(상기 아릴은 할로겐 또는 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 할로겐, C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

제1항에 있어서,

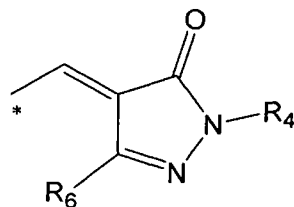
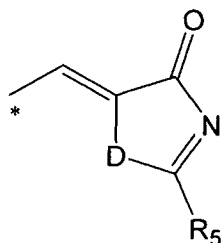
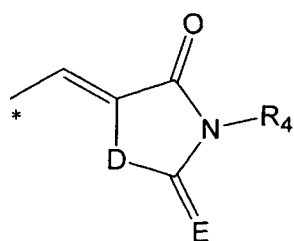
X는 N이고,

R₁은 수소이고,

R₂는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로겐; 사이아노; 할로겐으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₇ 사이클로알킬; 할로겐으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알킬카보닐옥시; 모노- 또는 다이-C₁-C₆ 알킬아미노; C₁-C₆ 알킬설포닐아미노; C₁-C₆ 알킬카보닐아미노; C₁-C₆ 알킬아미노카보닐; C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐; 아미노설포닐; C₁-C₆ 알킬아미노설포닐; C₁-C₆ 알킬카바모일옥시; 또는 C₁-C₆ 알킬유레이도이고,

n은 0 내지 2의 정수이고,

R_3 는 C_6-C_{12} 아릴 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴 (단, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C_1-C_6 알콕시카보닐로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 아미노, 하이드록시로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬아미노, C_6-C_{12} 아릴아미노, 다이- C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_6-C_{12} 아릴설폰일아미노, C_1-C_6 알킬카보닐아미노, C_6-C_{12} 아릴카보닐아미노, C_6-C_{12} 아릴유레이도, C_6-C_{12} 아릴, 페닐 또는 C_1-C_4 알킬로 선택적으로 치환된 5원 내지 12원의 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬카보닐, C_6-C_{12} 아릴카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴카보닐, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알콕시카보닐옥시, C_6-C_{12} 아릴옥시카보닐, 아미노카보닐, C_1-C_6 알킬아미노카보닐, C_6-C_{12} 아릴아미노카보닐, 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노카보닐, C_1-C_6 알콕시카보닐옥시, 아미노설폰일, C_1-C_6 알킬아미노설폰일, C_6-C_{12} 아릴아미노설폰일, 및 5원 내지 12원의 헤테로아릴아미노설폰일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또는 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D 는 NR_7 , O 또는 S이고,

E 는 O 또는 S이고,

R_4 는 수소이고,

R_5 는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된다); C_1-C_6 알콕시; C_1-C_6 알킬싸이오; 또는 NR_8R_9 이고,

R_6 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

R_7 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

R_8 및 R_9 는, 각각 독립적으로, 수소; C_1-C_6 알콕시카보닐 및 C_6-C_{12} 아릴(상기 아릴은 할로젠 또는 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 할로젠, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나

이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

제1항에 있어서,

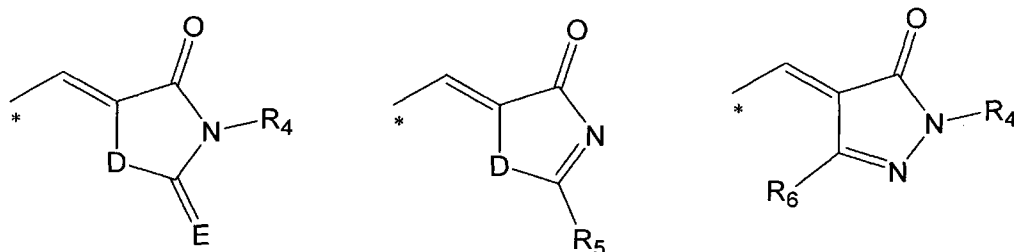
X 는 N이고,

R₁ 은 수소이고,

R₂ 는, 각각 독립적으로, 할로젠; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 C₁-C₆ 알콕시이고,

n 은 0 내지 2의 정수이고,

R₃ 는 C₆-C₁₂ 아릴; 또는 5원 내지 12원의 헤테로아릴이거나 (단, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 할로젠, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 하이드록시카보닐, 사이아노, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬설폰일아미노, 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴설폰일아미노, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노, C₆-C₁₂ 아릴유레이도, 및 아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된다); 또는 하기 3개의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기이고,



*는 화학식 1의 화합물에 있어서의 결합 위치를 나타내고,

D 는 NR₇, 또는 S이고,

E 는 O 또는 S이고,

R₄ 는 수소이고,

R₅ 는 3원 내지 12원의 헤테로사이클로알킬(상기 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다); C₁-C₆ 알킬싸이오; 또는 NR₈R₉이고,

R₆ 는 C₁-C₆ 알킬이고,

R₇ 은 C₁-C₆ 알킬이고,

R₈ 및 R₉는, 각각 독립적으로, 수소; C₁-C₆ 알콕시카보닐 및 C₆-C₁₂ 아릴(상기 아릴은 할로젠 또는 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 할로젠,

C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 하나 이상 선택적으로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

제1항에 있어서,

하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

- 1) (Z)-5-((7-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 2) (Z)-5-([7-(트라이플루오로메틸)피로[3,2-c]퀴놀린-2-일]메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 3) (Z)-5-((6-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 4) (Z)-5-((7-메톡시피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 5) (Z)-5-((7-클로로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 6) (Z)-5-([6-(트라이플루오로메틸)피로[3,2-c]퀴놀린-2-일]메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 7) (Z)-5-((8-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 8) (Z)-5-((8-메톡시피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 9) (Z)-5-((7-메틸피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 10) (Z)-5-((7-브로모피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 11) (Z)-5-((8-브로모피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 12) (Z)-5-((8-(트라이플루오로메틸)피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 13) (Z)-5-((6-메톡시피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 14) (Z)-5-((6,7-다이플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-2,4-다이온;
- 15) (Z)-2-싸이옥소-5-([7-(트라이플루오로메틸)피로[3,2-c]퀴놀린-2-일]메틸렌)싸이아졸리딘-4-온;
- 16) (Z)-5-((6-플루오로피로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;

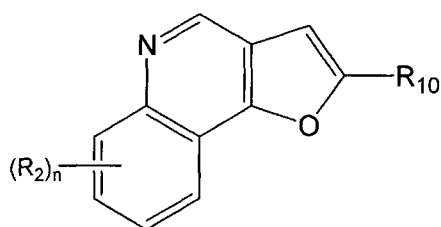
- 17) (Z)-5-((7-메톡시퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 18) (Z)-5-((7-클로로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 19) (Z)-2-싸이옥소-5-((6-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-4-온;
- 20) (Z)-5-((8-플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 21) (Z)-5-((8-메톡시퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 22) (Z)-5-((7-메틸퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 23) (Z)-5-((7-브로모퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 24) (Z)-5-((8-브로모퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 25) (Z)-2-싸이옥소-5-((8-(트라이플루오로메틸)퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)싸이아졸리딘-4-온;
- 26) (Z)-5-((6-메톡시퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 27) (Z)-5-((6,7-다이플루오로퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일)메틸렌)-2-싸이옥소싸이아졸리딘-4-온;
- 28) (E)-4-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-3-메틸-1H-피라졸-5(4H)-온;
- 29) (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-다이온;
- 30) (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(1-페닐에틸아미노)싸이아졸-4(5H)-온;
- 31) (Z)-2-(벤질아미노)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5H)-온;
- 32) (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(페닐아미노)싸이아졸-4(5H)-온;
- 33) (Z)-2-{벤질(메틸)아미노}-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5H)-온;
- 34) (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-{메틸(페닐)아미노}싸이아졸-4(5H)-온;
- 35) (Z)-5-(퓨로[3,2-c]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-{메틸(o-톨릴)아미노}싸이아졸-

- 4(5*H*)-온;
- 36) (*Z*)-2-(2,4-다이플루오로벤질아미노)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5*H*)-온;
- 37) (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-모폴리노싸이아졸-4(5*H*)-온;
- 38) (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(4-메틸피페라진-1-일)싸이아졸-4(5*H*)-온;
- 39) (*Z*)-에틸 2-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-4-옥소-4,5-다이하이드로싸이아졸-2-일아미노}아세테이트;
- 40) (*Z*)-2-(다이메틸아미노)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)싸이아졸-4(5*H*)-온;
- 41) (*Z*)-5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일메틸렌)-2-(메틸아미노)싸이아졸-4(5*H*)-온;
- 42) 2-(2-메톡시페닐)퓨로[3,2-*c*]퀴놀린;
- 43) 3-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)벤조산;
- 44) 2-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)벤조산;
- 45) 2-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)벤즈아마이드;
- 46) 2-아미노-6-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리미딘-4-올;
- 47) 7-플루오로-2-(퀴놀린-3-일)퓨로[3,2-*c*]퀴놀린;
- 48) 5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-아민;
- 49) *N*-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}메탄설폰아마이드;
- 50) 2,4-다이플루오로-*N*-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}벤젠설폰아마이드;
- 51) 1-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}-3-페닐우레아;
- 52) *N*-{5-(퓨로[3,2-*c*]퀴놀린-2-일)피리딘-3-일}아세트아마이드;
- 53) 2-{3-(트라이플루오로메틸)페닐}퓨로[3,2-*c*]퀴놀린.

[청구항 6]

하기 화학식 2의 화합물 또는 그의 염:

<화학식 2>



식 중,

R_2 는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로젠; 사이아노; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬; C_3-C_{10} 사이클로알킬; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알콕시; C_1-C_{10} 알킬카보닐옥시; 모노- 또는 다이- C_1-C_{10} 알킬아미노; C_1-C_{10} 알킬설포닐아미노; C_1-C_{10} 알킬카보닐아미노; C_1-C_{10} 알킬아미노카보닐; C_6-C_{12} 아릴아미노카보닐; 아미노설포닐; C_1-C_{10} 알킬아미노설포닐; C_1-C_{10} 알킬카바모일옥시; 또는 C_1-C_{10} 알킬유레이도이고,

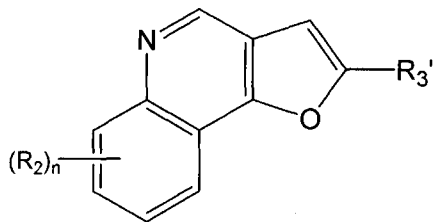
n 은 0 내지 2의 정수이고,

R_{10} 은 다이- C_1-C_{10} 알콕시메틸, 포르밀, 또는 할로젠이다.

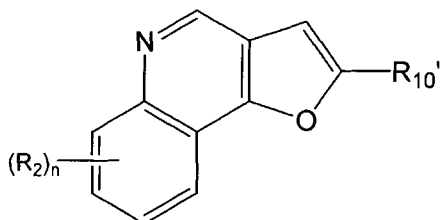
[청구항 7]

화학식 2a의 화합물을 가수분해하여 화학식 2b의 화합물을 얻는 단계; 및 상기 화학식 2b의 화합물을 화학식 1f의 화합물로 전환하는 단계를 포함하는, 화학식 1f의 화합물의 제조방법:

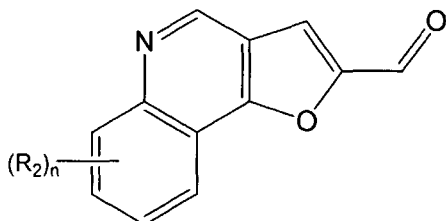
<화학식 1f>



<화학식 2a>



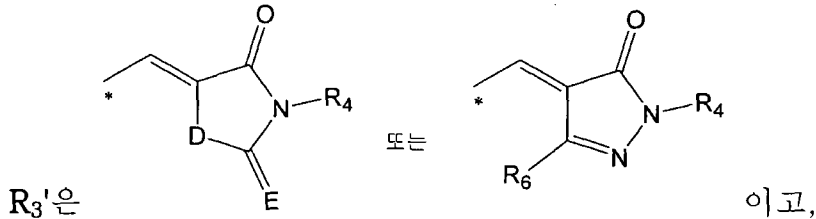
<화학식 2b>



식 중,

R_2 는, 각각 독립적으로, 하이드록시; 아미노; 할로젠; 사이아노; 할로젠으로 하나 이상 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬; C_3-C_{10} 사이클로알킬; 할로젠으로 하나 이

상 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시; C₁-C₁₀ 알킬카보닐옥시; 모노- 또는 다이-C₁-C₁₀ 알킬아미노; C₁-C₁₀ 알킬설포닐아미노; C₁-C₁₀ 알킬카보닐아미노; C₁-C₁₀ 알킬아미노카보닐; C₆-C₁₂ 아릴아미노카보닐; 아미노설포닐; C₁-C₁₀ 알킬아미노설포닐; C₁-C₁₀ 알킬카바모일옥시; 또는 C₁-C₁₀ 알킬유레이도이고, n 은 0 내지 2의 정수이고,



D 는 NR₇, O 또는 S이고,

E 는 O 또는 S이고,

R₄ 는 수소; 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이고,

R₆ 는 수소 또는 C₁-C₁₀ 알킬이고,

R₇ 은 수소 또는 C₁-C₁₀ 알킬이고,

R₁₀'은 다이-C₁-C₁₀ 알콕시메틸이다.

[청구항 8]

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는, 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환 또는 중추신경계 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 9]

호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환 또는 중추신경계 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 사용을 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

[청구항 10]

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서의 호흡기계 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 심혈관 질환 또는 중추신경계 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/006580**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07D 513/14(2006.01)i, A61K 31/542(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 513/14; A61K 31/4743; A61K 31/473; A61K 31/542; A61P 29/00; A61P 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), NCBI (PubMed, PubChemCompound), STN (Registry, CAPLus) & Keywords: furo[3,2-c]quinoline, cancer, inflammation.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PubChemCompound, datasheet [online compound summary] Retrieved from the Internet: <URL: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi >	1-2
A	See CID 17999425 (Created Date: 04 December 2007).	3-9
X	CHEN, Yeh-Long et al., "Synthesis and anticancer evaluation of certain 4-anilino-furo[2,3-b]quinoline and 4-anilino-furo[3,2-c]quinoline derivatives", European Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 40, no. 9, pp. 928-934 See compound 17; scheme 2; page 931, left column, lines 1-7; table 1.	1-5,8-9
A	US 2650229 A (TIMMLER, Helmut et al.) 25 August 1953 See column 1, lines 1-37.	1-9
A	KITAMURA, Tsugio et al., "Novel heteroaromatic C-H insertion of alkylidene-carbenes. A new entry to furopyridine synthesis", Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, no. 30, pp. 5375-5376 See the entire document.	1-9
A	US 2007-0179172 A1 (BECKER, Christopher et al.) 02 August 2007 See the entire document.	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 NOVEMBER 2013 (06.11.2013)

Date of mailing of the international search report

06 NOVEMBER 2013 (06.11.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/006580

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, or to a diagnostic method, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/006580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2650229 A		NONE	
US 2007-0179172 A1	02/08/2007	AU 2004-237130 A1	18/11/2004
		BR P10410050A	25/04/2006
		CA 2524019 A1	18/11/2004
		CN 1784230 A	07/06/2006
		EP 1631288 A1	08/03/2006
		JP 2006-525302 A	09/11/2006
		KR 10-2006-0009899 A	01/02/2006
		KR 20060009899 A	01/02/2006
		NO 20055766 A	05/12/2005
		SE 0301320 D0	06/05/2003
		WO 2004-098600 A1	18/11/2004
		ZA 200508860 A	28/03/2007

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 513/14(2006.01)i, A61K 31/542(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 513/14; A61K 31/4743; A61K 31/473; A61K 31/542; A61P 29/00; A61P 9/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), NCBI (PubMed, PubChemCompound), STN (Registry, CAPLus) & 키워드: furo[3,2-c]quinoline, cancer, inflammation.

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	PubChemCompound, datasheet [online compound summary] Retrieved from the Internet: <URL: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi>	1-2
A	CID 17999425 (Created Date: 2007-12-04) 참조.	3-9
X	YEH-LONG CHEN 외 4명, `Synthesis and anticancer evaluation of certain 4-anilinofuro[2,3-b]quinoline and 4-anilinofuro[3,2-c]quinoline derivatives`, European Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol. 40, No. 9, pp. 928-934 화합물 17; Scheme 2; 페이지 931, 왼쪽 컬럼, 라인 1-7; 표 1 참조.	1-5, 8-9
A	US 2650229 A (HELMUT TIMMLER 외 2명) 1953.08.25 컬럼 1, 라인 1-37 참조.	1-9
A	TSUGIO KITAMURA 외 2명, `Novel heteroaromatic C-H insertion of alkylidene-carbenes. A new entry to furopyridine synthesis`, Tetrahedron Letters, 1998, Vol. 39, No. 30, pp. 5375-5376 문헌 전체 참조	1-9
A	US 2007-0179172 A1 (CHRISTOPHER BECKER 외 6명) 2007.08.02 문헌 전체 참조	1-9



추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.



대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2013년 11월 06일 (06.11.2013)

국제조사보고서 발송일

2013년 11월 06일 (06.11.2013)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



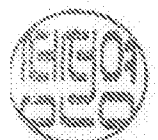
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

성선영

전화번호 +82-42-481-3487



제2기제란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 10
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제10항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 또는 진단방법에 관한 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관에 국제조사 할 의무가 없는 대상에 하등하는 것으로 인정됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기제란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

- 이의신청에 관한 기재
- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
 - ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
 - ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2650229 A		없음	
US 2007-0179172 A1	2007/08/02	AU 2004-237130 A1 BR PI0410050A CA 2524019 A1 CN 1784230 A EP 1631288 A1 JP 2006-525302 A KR 10-2006-0009899 A KR 20060009899 A NO 20055766 A SE 0301320 D0 WO 2004-098600 A1 ZA 200508860 A	2004/11/18 2006/04/25 2004/11/18 2006/06/07 2006/03/08 2006/11/09 2006/02/01 2006/02/01 2005/12/05 2003/05/06 2004/11/18 2007/03/28