



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년09월14일
(11) 등록번호 10-1064530
(24) 등록일자 2011년09월06일

(51) Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7015565
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년03월25일
심사청구일자 2008년03월24일
(85) 번역문제출일자 2004년09월30일
(65) 공개번호 10-2004-0094898
(43) 공개일자 2004년11월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/003062
(87) 국제공개번호 WO 2003/082290
국제공개일자 2003년10월09일
(30) 우선권주장
10214412.5 2002년03월30일 독일(DE)
10231711.9 2002년07월13일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
WO2002018351 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
베링거 잉겔하임 파르마 게엠베하 운트 코 카게
독일 잉겔하임 55218
(72) 발명자
힘멜스바하프랑크
독일 88441 미텔비베라하 아호른백 16
융비르기트
독일 88471 라우프하임 쇼쾨커 9
줄카플라비오
오스트리아 아-1230 빈 게슬가쾨 10/6
(74) 대리인
이범래, 장훈

전체 청구항 수 : 총 12 항

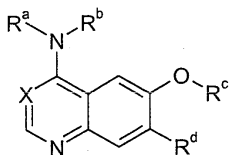
심사관 : 김문경

(54) 티로신 키나아제 억제제로서의 4-(N-페닐아미노)-퀴나졸린/퀴놀린, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 화합물, 이의 토오토머, 입체이성체, 혼합물 및 염, 특히 유용한 약리학적 특성, 특히 티로신 키나아제에 의해 매개된 신호 형질도입에 대한 억제 효과를 갖는 무기 또는 유기 산과의 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^a, R^b, R^c, R^d, 및 X는 청구의 범위 제1항에서 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한, 질환, 특히 암 질환 및 양성 전립선 과다형성(BPH), 폐 및 기도 질환을 치료하기 위한 비사이클릭 헤테로사이클릭 화합물의 용도 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

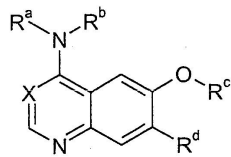
청구항 2

삭제

청구항 3

화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 화합물 또는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^a는 수소 원자이고,

R^b는 3-에틸닐페닐, 3-브로모페닐, 3,4-디플루오로페닐 또는 3-클로로-4-플루오로-페닐 그룹; 3-클로로-4-벤질옥시-페닐, 3-클로로-4-[(3-플루오로-벤질)옥시]-페닐, 4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 3-메틸-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-클로로-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐 또는 3-클로로-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐 그룹이고,

R^c는 3위치 또는 4위치에서 그룹 R⁴-N-R⁵에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁴는 수소 원자, 메틸 또는 에틸 그룹이고, R⁵는 수소 원자, 메틸, 아미노카보닐메틸, 메틸아미노카보닐메틸, 디메틸아미노카보닐메틸, 피롤리딘-1-일카보닐메틸, 피페리딘-1-일카보닐메틸, 피페라진-1-일카보닐메틸, 4-메틸피페라진-1-일카보닐메틸, 모르폴린-4-일카보닐메틸, 2-(모르폴린-4-일-카보닐)에틸 또는 3-(모르폴린-4-일-카보닐)프로필 그룹; 에틸, 프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(부틸옥시카보닐아미노)-에틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-(아세틸아미노)에틸, 3-(아세틸아미노)프로필, 2-(에틸카보닐아미노)에틸, 3-(에틸카보닐아미노)프로필, 2-(프로필카보닐아미노)에틸, 3-(프로필카보닐아미노)프로필, 2-(에틸아미노카보닐아미노)에틸, 3-(에틸아미노카보닐아미노)프로필, 2-(디메틸아미노카보닐아미노)에틸, 3-(디메틸아미노카보닐아미노)프로필, 2-(모르폴린-4-일카보닐아미노)에틸, 3-(모르폴린-4-일카보닐아미노)프로필, 2-(메틸설포닐)에틸, 3-(메틸설포닐)프로필, 2-(메틸설포닐-아미노)에틸 또는 3-(메틸설포닐아미노)프로필 그룹; 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)에틸, 2-(2-옥소피페리딘-1-일)에틸, 2-(3-옥소-모르폴린-4-일)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)에틸, 2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸 또는 2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸 그룹; 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)프로필, 3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필, 3-(3-옥소-모르폴린-4-일)프로필, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)프로필, 3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필 또는 3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필 그룹; 메틸설포닐, 에틸설포닐, 3-클로로프로필설포닐, 2-(모르폴린-4-일)-에틸설포닐 또는 3-(모르폴린-4-일)-프로필설포닐 그룹; 프로필옥시카보닐 또는 부틸옥시카보닐 그룹; 포르밀, 아세틸, 에틸카보닐, 프로필카보닐, 메톡시아세틸, (2-메톡시에틸)카보닐, (3-메톡시프로필)카보닐, 테트라하이드로푸란-2-일카보닐, 테트라하이드로피란-4-일카보닐, 아미노아세틸, 메틸아미노아세틸, 디메틸아미노아세틸, 모르폴린-4-일아세틸, [2-(모르폴린-4-일)에틸]카보닐, [3-(모르폴린-4-일)프로필]카보닐 또는 메틸설포닐아세틸 그룹; 시아노, 아미노카보닐, 메틸아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 프로필아미노카보닐, (2-메톡시에틸)아미노카보닐, N-메틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노카보닐, (3-메톡시프로필)아미노카보닐, N-메틸-N-(3-메톡시프로필)-아미노카보닐, 페닐아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, 2-메틸모르폴린-4-일카보닐, 2,6-디메틸모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 2-옥사-5-아자-비사이

클로[2.2.1]헵트-5-일카보닐, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일카보닐, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일카보닐, 4-메틸피페라진-1-일카보닐, 아미노설포닐, 메틸아미노설포닐, 디메틸아미노-설포닐 또는 모르폴린-4-일설포닐 그룹이다]; 3위치 또는 4위치에서 그룹 R⁶에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁶은 2-옥소-피롤리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3-옥소-모르폴린-4-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일 또는 2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일 그룹이다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

R^d는 수소 원자; 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 에틸옥시 그룹; 2위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 에틸옥시 그룹[여기서, R⁶은 위에서 정의한 바와 같고, R⁷은 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 비스-(2-메톡시에틸)-아미노, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 호모모르폴린-4-일, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 또는 4-에틸피페라진-1-일 그룹; 또는 아세틸아미노, 에틸카보닐아미노, 프로필카보닐아미노, 부틸카보닐아미노, 메톡시아세틸아미노, 부틸옥시카보닐아미노, 에틸아미노카보닐아미노, 디메틸아미노카보닐아미노, 피롤리딘-1-일카보닐아미노, 피페리딘-1-일카보닐아미노, 모르폴린-4-일카보닐아미노, 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노 또는 부틸설포닐아미노 그룹이다]; 3위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 프로필옥시 그룹[여기서, R⁶ 및 R⁷은 위에서 정의한 바와 같다]; 또는 4위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 부틸옥시 그룹[여기서, R⁶ 및 R⁷은 위에서 정의한 바와 같다]이고,

X는 질소 원자이고,

달리 언급하지 않는 한, 위에서 언급한 알킬 그룹은 직쇄형 또는 분지형일 수 있다.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^a가 수소 원자이고,

R^b가 3-브로모페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐 또는 3-에티닐페닐 그룹; 또는 3-클로로-4-벤질옥시-페닐, 3-클로로-4-[(3-플루오르벤질)옥시]-페닐, 4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 3-메틸-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-클로로-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐 또는 3-클로로-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐 그룹이고,

R^c가 3위치에서 아미노, 아세틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노 또는 메틸설포닐아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 아미노카보닐메틸아미노, 메틸아미노카보닐메틸아미노, 디메틸아미노카보닐메틸아미노, 모르폴린-4-일카보닐메틸아미노, [3-(모르폴린-4-일카보닐)프로필]아미노, [2-(메틸설포닐)에틸]아미노, [3-(메틸설포닐)프로필]아미노 또는 [2-(메틸설포닐아미노)에틸]아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 [2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소피페리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸]아미노 또는 [2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸]아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 [3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)프로필]아미노, [3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필]아미노, [3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)프로필]아미노, [3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필]아미노 또는 [3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필]아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 아세틸아미노, N-(아세틸)-메틸아미노, 아미노메틸카보닐아미노, 메틸아미노메틸카보닐아미노, 디메틸아미노메틸카보닐아미노, 모르폴린-4-일메틸카보닐아미노, 메톡시아세틸아미노, N-(메톡시아세틸)-메틸아미노, 테트라하이드로피란-4-일카보닐아미노, N-(테트라하이드로피란-4-일카보닐)-메틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노, N-(3급-부틸옥시카보닐)-메틸아미노, 아미노카보닐아미노, 메틸아미노카보닐아미노, N-(에틸아미노카보닐)-메틸아미노, 디

메틸아미노카보닐아미노, N-(디메틸아미노카보닐)-메틸아미노, N-(피페리딘-1-일카보닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일카보닐아미노, N-(모르폴린-4-일카보닐)-메틸아미노 또는 N-(4-메틸피페라진-1-일카보닐)-메틸아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 2-옥소-피롤리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3-옥소-모르폴린-4-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일 또는 2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 메틸설포닐아미노, N-(메틸설포닐)-메틸아미노, 에틸설포닐아미노, N-(에틸설포닐)-메틸아미노, 디메틸아미노설포닐아미노, N-(디메틸아미노설포닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일설포닐아미노, N-(모르폴린-4-일설포닐)-메틸아미노-3-클로로프로필설포닐아미노, [2-(모르폴린-4-일)-에틸]설포닐아미노 또는 [3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노- 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 피롤리딘-3-일 그룹; 1위치에서 메틸, 아세틸, 메톡시아세틸, 3급-부틸옥시카보닐, 모르폴린-4-일카보닐 또는 메틸설포닐 그룹에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹; 피페리딘-3-일 그룹; 1위치에서 메틸, 아세틸, 메톡시아세틸, 3급-부틸옥시카보닐, 모르폴린-4-일카보닐 또는 메틸설포닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹; 1위치에서 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸설포닐)-에틸, 3-(메틸설포닐)-프로필, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸, 2-아미노에틸, 2-(아세틸아미노)-에틸, 2-(에틸카보닐아미노)-에틸, 2-(프로필카보닐아미노)-에틸, 2-(에틸아미노카보닐아미노)-에틸, 2-(디메틸아미노카보닐아미노)-에틸, 2-(모르폴린-4-일카보닐아미노)-에틸, 3-(아세틸아미노)-프로필, 3-(에틸카보닐아미노)-프로필, 3-(프로필카보닐아미노)-프로필, 3-(에틸아미노카보닐아미노)-프로필, 3-(디메틸아미노카보닐아미노)-프로필, 3-(모르폴린-4-일카보닐아미노)-프로필, 2-(메틸설포닐아미노)-에틸, 3-(메틸설포닐아미노)-프로필, (아미노카보닐)메틸, (메틸아미노카보닐)메틸, (디메틸아미노카보닐)메틸, (피롤리딘-1-일카보닐)메틸, (모르폴린-4-일카보닐)메틸, 2-(모르폴린-4-일카보닐)-에틸 또는 3-(모르폴린-4-일카보닐)-프로필 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸, 2-(2-옥소피페리딘-1-일)-에틸, 2-(3-옥소모르폴린-4-일)-에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸, 2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-에틸, 2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸 또는 2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필, 3-(2-옥소피페리딘-1-일)-프로필, 3-(3-옥소모르폴린-4-일)-프로필, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-프로필, 3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-프로필, 3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필 또는 3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 포르밀, 아세틸, 메톡시아세틸, (2-메톡시에틸)카보닐, (3-메톡시프로필)카보닐, 메틸설포닐아세틸, 아미노아세틸, 메틸아미노아세틸, (디메틸아미노)아세틸, (모르폴린-4-일)아세틸, [2-(모르폴린-4-일)-에틸]카보닐, [3-(모르폴린-4-일)-프로필]카보닐, 테트라하이드로푸란-2-일카보닐 또는 테트라하이드로피란-4-일카보닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 시아노, 아미노카보닐, 메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, (2-메톡시에틸)아미노카보닐, N-메틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노카보닐, (3-메톡시프로필)아미노카보닐, N-메틸-N-(3-메톡시프로필)-아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐, 페닐아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, 2-메틸모르폴린-4-일카보닐, 2,6-디메틸모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일카보닐, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일카보닐, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일카보닐, 4-메틸피페라진-1-일카보닐, 이소프로필옥시카보닐 또는 3급-부틸옥시카보닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 메틸설포닐, 에틸설포닐, [2-(모르폴린-4-일)-에틸]설포닐, [3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐, 아미노설포닐, 메틸아미노설포닐, 디메틸아미노설포닐 또는 모르폴린-4-일설포닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 또는 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

R^d가 수소 원자; 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 에틸옥시 그룹; 2-(모르폴린-4-일)에틸옥시, 3-(모르폴린-4-일)프로필옥시 또는 4-(모르폴린-4-일)부틸옥시 그룹; 3-(디메틸아미노)프로필옥시, 3-(디에틸아미노)프로필옥시, 3-[비스-(2-메톡시에틸)-아미노]프로필옥시, 3-(피페라진-1-일)프로필옥시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필옥시 또는 3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필옥시 그룹; 3-(호모모르폴린-4-일)-프로필옥시, 3-(2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일)-프로필옥시, 3-(3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-프로필옥시 또는 3-(8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-프로필옥시 그룹; 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소피페리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(3-옥소모르폴린-4-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸옥시 또는 2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸옥시 그룹; 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소피페리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(3-옥소모르폴린-4-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필옥시

시 또는 3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필옥시 그룹; 2-(메톡시)-에틸옥시, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(아미노)-에틸옥시, 2-(아세틸아미노)-에틸옥시, 2-(에틸카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(프로필카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(이소부틸카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(메톡시아세틸아미노)-에틸옥시, 2-(에틸아미노카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(디메틸아미노카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(피롤리딘-1-일카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(피페리딘-1-일카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(모르폴린-4-일카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(메틸설포닐아미노)-에틸옥시 그룹, 2-(에틸설포닐아미노)-에틸옥시 또는 2-(부틸설포닐아미노)-에틸옥시 그룹; 또는 3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-프로필옥시, 3-(아미노)-프로필옥시, 3-(아세틸아미노)-프로필옥시 또는 3-(메틸설포닐아미노)-프로필옥시 그룹이고,

X가 질소 원자인, 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제3항에 있어서,

R^a가 수소 원자이고,

R^b가 3-클로로-4-플루오로-페닐 그룹 또는 3-에티닐페닐 그룹이고,

R^c가 3위치에서 아미노, 아세틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노 또는 메틸설포닐아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, N-(아세틸)-메틸아미노, 메톡시아세틸아미노, N-(메톡시아세틸)-메틸아미노, 테트라하이드로피란-4-일카보닐아미노, N-(테트라하이드로피란-4-일카보닐)-메틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노, N-(3급-부틸옥시카보닐)-메틸아미노, N-(에틸아미노카보닐)-메틸아미노, 디메틸아미노카보닐아미노, N-(디메틸아미노카보닐)-메틸아미노, N-(피페리딘-1-일카보닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일카보닐아미노, N-(모르폴린-4-일카보닐)-메틸아미노, N-(4-메틸피페라진-1-일카보닐)-메틸아미노, 메틸설포닐아미노, N-(메틸설포닐)-메틸아미노, 에틸설포닐아미노, N-(에틸설포닐)-메틸아미노, 디메틸아미노설포닐아미노, N-(디메틸아미노설포닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일설포닐아미노, N-(모르폴린-4-일설포닐)-메틸아미노, 3-클로로프로필설포닐아미노 또는 [3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 피롤리딘-3-일 그룹; 1위치에서 3급-부틸옥시카보닐 또는 메틸설포닐 그룹에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹; 피페리딘-3-일 그룹; 1위치에서 3급-부틸옥시카보닐 또는 메틸설포닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹; 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 메틸, (아미노카보닐)메틸, (디메틸아미노카보닐)메틸, (모르폴린-4-일카보닐)메틸, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)에틸, 2-아미노에틸, 2-(아세틸아미노)에틸, 2-(메틸설포닐아미노)에틸, 시아노, 아세틸, 메톡시아세틸, (디메틸아미노)아세틸, (모르폴린-4-일)아세틸, 테트라하이드로피란-4-일카보닐, 에틸아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐, 페닐아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, 2-메틸모르폴린-4-일카보닐, 2,6-디메틸모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 4-메틸피페라진-1-일카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 3급-부틸옥시카보닐, 메틸설포닐, 디메틸아미노설포닐 또는 모르폴린-4-일설포닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 또는 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

R^d가 수소 원자; 메톡시 또는 에틸옥시 그룹; 2-(모르폴린-4-일)에틸옥시, 3-(모르폴린-4-일)프로필옥시 또는 4-(모르폴린-4-일)부틸옥시 그룹; 2-(3-메틸-2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸옥시 그룹; 2-(메톡시)-에틸옥시, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸옥시, 2-아미노-에틸옥시, 2-(아세틸아미노)-에틸옥시 또는 2-(메틸설포닐아미노)-에틸옥시 그룹; 또는 3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-프로필옥시, 3-아미노-프로필옥시, 3-(아세틸아미노)-프로필옥시 또는 3-(메틸설포닐아미노)-프로필옥시 그룹이고,

X가 질소 원자인, 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제3항에 있어서, 다음의 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

- (a) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (b) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

- (c) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((R)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (d) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (e) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메탄설폰닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (f) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (g) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (h) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{[3-(모르폴린-4-일)-프로필]설폰닐아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (i) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (k) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-{[3-(모르폴린-4-일)-프로필]설폰닐아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (l) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (m) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- (n) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(메톡시메틸)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- (o) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (p) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)설폰닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- (q) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아세틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,
- (r) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(디메틸아미노)설폰닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- (s) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- (t) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)설폰닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- (u) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-아세틸아미노-에톡시)-퀴나졸린,
- (v) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메탄설폰닐아미노-에톡시)-퀴나졸린,
- (w) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,
- (x) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- (y) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)설폰닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린, 및
- (z) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-아세틸-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 무기 또는 유기 산 또는 염기와의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 무기 또는 유기산 또는 염기와의 생리학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 불활성 담체 및 희석제를 함유하는, 양성 또는 악성 종양을 치료하고, 기도 및 폐 질환을 예방 및 치료하고, 위장관, 담관 및 담낭 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 9

삭제

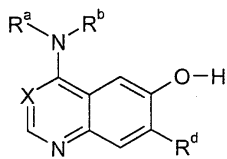
청구항 10

제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 무기 또는 유기산 또는 염기와의 생리학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 불활성 담체 및 희석제에 혼입함을 특징으로 하는, 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 이의 염을 함유하는 양성 또는 악성 종양의 치료, 기도 및 폐 질환의 예방 및 치료, 및 위장관, 담관 및 담낭 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 11

화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는, 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

화학식 II



화학식 III

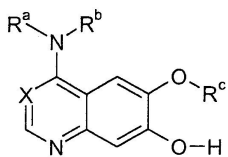
Z¹ - R^c

상기 식에서, R^a, R^b, R^c, R^d 및 X는 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같고, Z¹은 이탈 그룹이다.

청구항 12

화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜, R^d가 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 언급한, 치환될 수 있는 알킬옥시 그룹 중 하나인 화학식 I의 화합물을 제조함을 특징으로 하는, 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

화학식 IV



화학식 V

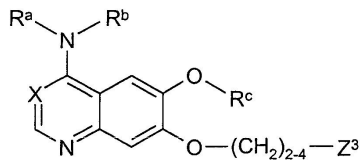
Z² - R^d

상기 식에서, R^a , R^b , R^c 및 X는 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같고, $R^{d'}$ 는 메틸 그룹, 에틸 그룹, 디플루오로메틸 그룹, 또는 R^6 또는 R^7 에 의해 치환된 C_{2-4} -알킬 그룹(여기서, R^6 및 R^7 은 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같다)이고, Z^2 는 이탈 그룹이다.

청구항 13

화학식 VI의 화합물을 암모니아, 상응하는 치환될 수 있는 알킬아민, 디알킬아민 또는 이미노 화합물, 또는 이들의 적당한 염 또는 유도체와 반응시켜, R^d 가, 치환될 수 있는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노 그룹, 또는 이미노질소 원자를 통해 결합된 치환될 수 있는 헤테로사이클릭 그룹에 의해 치환된, 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 언급된 알킬옥시 그룹 중의 하나인 화학식 I의 화합물을 제조함을 특징으로 하는, 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

화학식 VI

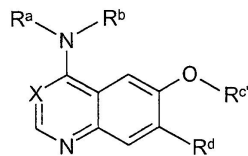


상기 식에서, R^a , R^b , R^c 및 X는 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같고, Z^3 은 이탈 그룹이다.

청구항 14

화학식 VIII의 화합물로부터 보호 그룹을 분해시켜, R^c 가 -NH- 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물을 제조함을 특징으로 하는, 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

화학식 VIII

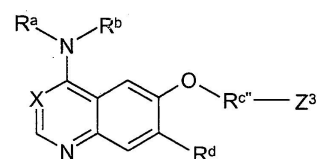


상기 식에서, R^a , R^b , R^d 및 X는 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같고, $R^{c'}$ 는 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 R^c 에 대해 정의한 바와 같고, 단, $R^{c'}$ 는 보호된 질소 원자를 함유한다.

청구항 15

화학식 IX의 화합물을 암모니아, 상응하는 치환될 수 있는 알킬아민, 디알킬아민 또는 이미노 화합물, 또는 이들의 적당한 염 또는 유도체와 반응시켜, R^c 가 치환될 수 있는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노 그룹, 또는 질소 원자를 통해 결합된 치환될 수 있는 헤테로사이클릭 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물을 제조함을 특징으로 하는, 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

화학식 IX



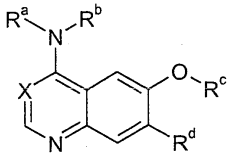
상기 식에서, R^a , R^b , R^d 및 X는 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같고, Z^3 은 이탈 그룹이고,

R^c는 제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 R^c에 대해 정의한 바와 같고, 단 지방족 탄소원자에 결합된 수소 원자는 그룹 Z³에 의해 치환된다.

명세서

[0001] 본 발명은 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 화합물, 이의 토오토머, 입체이성체, 혼합물 및 염, 특히 유용한 약리학적 특성, 특히 티로신 키나아제에 의해 매개된 신호 형질도입(signal transduction)에 대한 억제 효과를 갖는 무기 또는 유기 산 또는 염기를 갖는 생리학적으로 허용되는 이의 염, 질환, 특히 중앙 질환 뿐만 아니라, 양성 전립선 과다형성(BPH), 폐 및 기도 질환을 치료하기 위한 이의 용도 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 I



[0002] 위의 화학식 I에서,
[0003]

[0004] R^a는 수소원자 또는 C₁₋₄알킬 그룹이고,

[0005] R^b는 페닐 또는 1-페닐에틸 그룹[여기서, 페닐 핵은 각각 그룹 R¹ 내지 R³에 의해 치환되고, 동일하거나 상이한 R¹ 및 R²는 각각 수소, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드원자; C₁₋₄-알킬, 하이드록시, C₁₋₄-알콕시, C₂₋₃-알케닐 또는 C₂₋₃-알킬닐 그룹; 아릴, 아릴옥시, 아릴메틸 또는 아릴메톡시 그룹; 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴메틸 또는 헤테로아릴메톡시 그룹; 1 내지 3개의 불소원자로 치환된 메틸 또는 메톡시 그룹; 또는 시아노, 니트로 또는 아미노 그룹이고, R³은 수소, 불소, 염소 또는 브롬원자; 또는 메틸 또는 트리플루오로메틸 그룹이다]이고,

[0006] R^c는 각각 그룹 R⁴-N-R⁵에 의해 치환된 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁴는 수소 원자 또는 C₁₋₃-알킬 그룹이고, R⁵는 수소 원자 또는 C₁₋₃-알킬 그룹; 아미노카보닐-C₁₋₃-알킬, C₁₋₃-알킬아미노카보닐-C₁₋₃-알킬, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노카보닐-C₁₋₃-알킬, 피롤리딘-1-일카보닐-C₁₋₃-알킬, 피페리딘-1-일카보닐-C₁₋₃-알킬, 호모피페리딘-1-일카보닐-C₁₋₃-알킬, 모르폴린-4-일카보닐-C₁₋₃-알킬, 호모모르폴린-4-일카보닐-C₁₋₃-알킬, 피페라진-1-일카보닐-C₁₋₃-알킬, 4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일카보닐-C₁₋₃-알킬, 호모피페라진-1-일카보닐-C₁₋₃-알킬 또는 4-C₁₋₃-알킬-호모피페라진-1-일카보닐-C₁₋₃-알킬 그룹; 하이드록시-C₂₋₄-알킬, C₁₋₃-알킬옥시-C₂₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬옥시-카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, 아미노-C₂₋₄-알킬, C₁₋₃-알킬아미노-C₂₋₄-알킬, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노-C₂₋₄-알킬, C₁₋₃-알킬카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, 아미노카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, C₁₋₃-알킬아미노카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노-카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, 피롤리딘-1-일카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, 피페리딘-1-일카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, 모르폴린-4-일카보닐아미노-C₂₋₄-알킬, C₁₋₃-알킬설포닐-C₂₋₄-알킬 또는 C₁₋₃-알킬설포닐아미노-C₂₋₄-알킬 그룹; (2-옥소-피롤리딘-1-일)-C₂₋₄-알킬, (2-옥소피페리딘-1-일)-C₂₋₄-알킬, (3-옥소-모르폴린-4-일)-C₂₋₄-알킬, (2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-C₂₋₄-알킬, (2-옥소-3-C₁₋₃-알킬-이미다졸리딘-1-일)-C₂₋₄-알킬, (2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-C₂₋₄-알킬 또는 (2-옥소-3-C₁₋₃-알킬-헥사하이드로피리미딘-1-일)-C₂₋₄-알킬 그룹; C₁₋₄-알킬설포닐, 클로로-C₁₋₄-알킬설포닐, 브로모-C₁₋₄-알킬설포닐, 아미노-C₁₋₄-알킬설포닐, C₁₋₃-알킬아미노-C₁₋₄-알킬설포닐, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노-C₁₋₄-알킬설포닐, (피롤리딘-1-일)-C₁₋₄-알킬설포닐, (피페리딘-1-일)-C₁₋₄-알킬설포닐, (호모피페리딘-1-일)-C₁₋₄-알킬설포닐, (모르폴린-4-일)-C₁₋₄-알킬설포닐, (호모모르폴린-4-일)-C₁₋₄-알킬설포닐, (피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬설포닐, (4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬설포닐, (호모피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬설포닐 또는 (4-C₁₋₃-알킬-호모피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬설포닐 그룹; C₁₋₄-알킬옥시카보닐 그룹; 포르밀, C₁₋₄-알킬-카보닐,

C₁₋₃-알킬옥시-C₁₋₄-알킬-카보닐, 테트라하이드로푸라닐카보닐, 테트라하이드로피라닐카보닐, 아미노-C₁₋₄-알킬-카보닐,
 C₁₋₃-알킬아미노-C₁₋₄-알킬-카보닐, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노-C₁₋₄-알킬-카보닐,
 피롤리딘-1-일-C₁₋₄-알킬-카보닐, 피페리딘-1-일-C₁₋₄-알킬-카보닐, (호모피페리딘-1-일)-C₁₋₄-알킬-카보닐, 모르폴린-4-일-C₁₋₄-알킬-카보닐, (호모모르폴린-4-일)-C₁₋₄-알킬-카보닐, (피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬-카보닐, (4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬-카보닐, (호모피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬-카보닐, (4-C₁₋₃-알킬-호모피페라진-1-일)-C₁₋₄-알킬-카보닐 또는 C₁₋₃-알킬설포닐-C₁₋₄-알킬-카보닐 그룹; 시아노, 아미노카보닐, C₁₋₃-알킬-아미노카보닐, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노-카보닐, (C₁₋₃-알킬옥시-C₂₋₄-알킬)아미노카보닐, N-(C₁₋₃-알킬)-N-(C₁₋₃-알킬옥시-C₂₋₄-알킬)아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 호모피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일카보닐, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일카보닐, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일카보닐, 피페라진-1-일카보닐, 4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일카보닐, 호모피페라진-1-일카보닐, 4-C₁₋₃-알킬-호모피페라진-1-일카보닐, 아미노설포닐, C₁₋₃-알킬-아미노설포닐, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노-설포닐, 피롤리딘-1-일-설포닐, 피페리딘-1-일설포닐, 호모피페리딘-1-일설포닐, 모르폴린-4-일설포닐, 호모모르폴린-4-일설포닐, 피페라진-1-일설포닐, 4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일설포닐, 호모피페라진-1-일설포닐 또는 4-C₁₋₃-알킬-호모피페라진-1-일설포닐 그룹이다]; 각각 그룹 R⁶에 의해 치환된 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁶은 2-옥소-피롤리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3-옥소-모르폴린-4-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-3-C₁₋₃-알킬-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일 또는 2-옥소-3-C₁₋₃-알킬-헥사하이드로피리미딘-1-일 그룹이다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 아제티딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 또는 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

[0007]

R^d는 수소 원자 또는 불소, 염소 또는 브롬 원자; 하이드록시 그룹; C₁₋₄-알킬옥시 그룹; 1 내지 3개의 불소 원자에 의해 치환된 메톡시 그룹; 1 내지 5개의 불소 원자에 의해 치환된 에틸옥시 그룹; 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 C₂₋₄-알킬옥시 그룹[여기서, R⁶은 위에서 정의한 바와 같고, R⁷은 하이드록시, C₁₋₃-알킬옥시, C₃₋₆-사이클로알킬옥시, 아미노, C₁₋₃-알킬아미노, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노, 비스-(2-메톡시에틸)-아미노, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 호모피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 호모모르폴린-4-일, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 피페라진-1-일, 4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일, 호모피페라진-1-일 또는 C₁₋₃-알킬-호모피페라진-1-일 그룹; 또는 포르밀아미노, C₁₋₄-알킬카보닐아미노, C₁₋₃-알킬옥시-C₁₋₃-알킬-카보닐아미노, C₁₋₄-알킬옥시카보닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₃-알킬아미노카보닐아미노, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노카보닐아미노, 피롤리딘-1-일카보닐아미노, 피페리딘-1-일카보닐아미노, 피페라진-1-일카보닐아미노, 4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일카보닐아미노, 모르폴린-4-일카보닐아미노 또는 C₁₋₄-알킬설포닐아미노 그룹이다]; C₃₋₇-사이클로알킬옥시 또는 C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬옥시 그룹; 테트라하이드로푸란-3-일옥시, 테트라하이드로피란-3-일옥시 또는 테트라하이드로피란-4-일옥시 그룹; 테트라하이드로푸라닐-C₁₋₄-알킬옥시 또는 테트라하이드로피라닐-C₁₋₄-알킬옥시 그룹; 1위치에서 그룹 R⁸에 의해 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 호모피페리디닐 그룹에 의해 치환된 C₁₋₄-알콕시 그룹[여기서, R⁸은 수소원자 또는 C₁₋₃-알킬 그룹이다]; 또는 4위치에서 그룹 R⁸에 의해 치환된 모르폴리닐 그룹에 의해 치환된 C₁₋₄-알콕시 그룹[여기서, R⁸은 위에서 정의한 바와 같다]이고,

[0008]

X는 시아노 그룹 또는 질소원자에 의해 치환된 메틴 그룹이고,

- [0009] 위의 그룹의 정의에서 언급된 아릴 그룹은 각각 R^9 에 의해 일치환되거나 이치환된 페닐 그룹[여기서, 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, R^9 는 수소 원자, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자 또는 C_{1-3} -알킬, 하이드록시, C_{1-3} -알킬옥시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 시아노 그룹이다]이고,
- [0010] 위의 그룹의 정의에서 언급된 헤테로아릴 그룹은 각각 그룹 R^9 에 의해 일치환되거나 이치환된 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 또는 피라지닐 그룹[여기서, 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, R^9 는 위에서 정의한 바와 같다]이고,
- [0011] 위에서 언급한 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐 그룹은 각각 1 또는 2개의 C_{1-3} -알킬 그룹에 의해 치환될 수 있고,
- [0012] 달리 언급하지 않는 한, 위에서 언급한 알킬 그룹은 직쇄형 또는 분지형일 수 있으며,
- [0013] 단, 화합물 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린은 제외된다.
- [0014] R^a 가 수소 원자이고,
- [0015] R^b 가 그룹 R^1 내지 R^3 에 의해 치환된 페닐 그룹[여기서, R^1 은 수소, 불소, 염소 또는 브롬 원자; 메틸, 트리플루오로메틸 또는 에틸 그룹; 페닐옥시 또는 페닐메톡시 그룹(여기서, 상술한 그룹의 페닐 잔기는 불소 또는 염소 원자에 의해 임의로 치환된다); 또는 피리디닐옥시 또는 피리디닐메톡시 그룹(여기서, 상술한 그룹의 피리디닐 잔기는 메틸 또는 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 치환된다)이고, R^2 는 수소, 불소 또는 염소 원자, 또는 메틸 그룹이고, R^3 은 수소 원자이다]이고,
- [0016] R^c 가 3위치에서 그룹 R^4-N-R^5 에 의해 치환된 사이클로펜틸 그룹[여기서, R^4 는 수소 원자 또는 C_{1-3} -알킬 그룹이고, R^5 는 수소 원자 또는 C_{1-3} -알킬 그룹; 아미노카보닐- C_{1-3} -알킬, C_{1-3} -알킬아미노카보닐- C_{1-3} -알킬, 디-(C_{1-3} -알킬)아미노카보닐- C_{1-3} -알킬, 피롤리딘-1-일카보닐- C_{1-3} -알킬, 피페리딘-1-일카보닐- C_{1-3} -알킬, 피페라진-1-일카보닐- C_{1-3} -알킬, 4- C_{1-3} -알킬-피페라진-1-일-카보닐- C_{1-3} -알킬 또는 모르폴린-4-일카보닐- C_{1-3} -알킬 그룹; 하이드록시- C_{2-4} -알킬, C_{1-3} -알킬옥시- C_{2-4} -알킬, C_{1-4} -알킬옥시-카보닐아미노- C_{2-4} -알킬, 아미노- C_{2-4} -알킬, C_{1-3} -알킬아미노- C_{2-4} -알킬, 디-(C_{1-3} -알킬)아미노- C_{2-4} -알킬, C_{1-3} -알킬카보닐아미노- C_{2-4} -알킬, 아미노카보닐아미노- C_{2-4} -알킬, C_{1-3} -알킬아미노카보닐아미노- C_{2-4} -알킬, 디-(C_{1-3} -알킬)아미노-카보닐아미노- C_{2-4} -알킬, 모르폴린-4-일카보닐아미노- C_{2-4} -알킬, C_{1-3} -알킬설포닐- C_{2-4} -알킬 또는 C_{1-3} -알킬설포닐아미노- C_{2-4} -알킬 그룹; (2-옥소-피롤리딘-1-일)- C_{2-4} -알킬, (2-옥소피페리딘-1-일)- C_{2-4} -알킬, (3-옥소-모르폴린-4-일)- C_{2-4} -알킬, (2-옥소-이미다졸리딘-1-일)- C_{2-4} -알킬, (2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)- C_{2-4} -알킬, (2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)- C_{2-4} -알킬 또는 (2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)- C_{2-4} -알킬 그룹; C_{1-3} -알킬설포닐, 클로로- C_{2-4} -알킬설포닐, 브로모- C_{2-4} -알킬설포닐, 아미노- C_{2-4} -알킬설포닐, C_{1-3} -알킬아미노- C_{2-4} -알킬설포닐, 디-(C_{1-3} -알킬)아미노- C_{2-4} -알킬설포닐, (피롤리딘-1-일)- C_{2-4} -알킬설포닐, (피페리딘-1-일)- C_{2-4} -알킬설포닐 또는 (모르폴린-4-일)- C_{2-4} -알킬설포닐 그룹; C_{1-4} -알킬옥시-카보닐 그룹; 포르밀, C_{1-3} -알킬-카보닐, C_{1-3} -알킬옥시- C_{1-3} -알킬-카보닐, 테트라하이드로푸라닐카보닐, 테트라하이드로피라닐카보닐, 아미노- C_{1-3} -알킬-카보닐, C_{1-3} -알킬아미노- C_{1-3} -알킬-카보닐, 디-(C_{1-3} -알킬)아미노- C_{1-3} -알킬-카보닐, 피롤리딘-1-일- C_{1-3} -알킬-카보닐, 피페리딘-1-일- C_{1-3} -알킬-카보닐, 피페라진-1-일- C_{1-3} -알킬-카보닐, 4- C_{1-3} -알킬-피페라진-1-일- C_{1-3} -알킬-카보닐, 모르폴린-4-일- C_{1-3} -알킬-카보닐 또는 C_{1-3} -알킬설포닐- C_{1-3} -알킬-카보닐 그룹; 시아노, 아미노카보닐, C_{1-3} -알킬-아미노카보닐, 디-(C_{1-3} -알킬)아미노-카보닐, (C_{1-3} -알킬옥시- C_{2-4} -알킬)아미노카보닐, N-(C_{1-3} -알킬)-N-(C_{1-3} -알킬옥시- C_{2-4} -알킬)아미노카보닐, 페닐아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, C_{1-3} -알킬-모르폴린-4-일

카보닐, 디-(C₁₋₃-알킬)모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일카보닐, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일카보닐, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일카보닐, 피페라진-1-일카보닐, 4-(C₁₋₃-알킬)-피페라진-1-일카보닐, 아미노설포닐, C₁₋₃-알킬-아미노설포닐, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노-설포닐, 피롤리딘-1-일-설포닐, 피페리딘-1-일설포닐 또는 모르폴린-4-일설포닐 그룹이다]; 3위치에서 그룹 R⁶에 의해 치환된 사이클로펜틸 그룹[여기서, R⁶은 2-옥소-피롤리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3-옥소-모르폴린-4-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일 또는 2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일 그룹이다]; 3위치 또는 4위치에서 그룹 R⁴-N-R⁵에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁴ 및 R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 3위치 또는 4위치에서 그룹 R⁶에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁶은 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 또는 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

[0017] R^d가 수소 원자; C₁₋₃-알킬옥시 그룹; 1 내지 3개의 불소 원자에 의해 치환된 메톡시 그룹; 2위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 에틸옥시 그룹[여기서, R⁶은 위에서 정의한 바와 같고, R⁷은 하이드록시, C₁₋₃-알킬옥시, 아미노, C₁₋₃-알킬아미노, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노, 비스-(2-메톡시에틸)-아미노, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 호모모르폴린-4-일, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 피페라진-1-일 또는 4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일 그룹; 또는 포르밀아미노, C₁₋₄-알킬카보닐아미노, C₁₋₃-알킬옥시-C₁₋₃-알킬-카보닐아미노, C₁₋₄-알킬옥시카보닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₃-알킬아미노카보닐아미노, 디-(C₁₋₃-알킬)아미노카보닐아미노, 피롤리딘-1-일카보닐아미노, 피페리딘-1-일카보닐아미노, 피페라진-1-일카보닐아미노, 4-C₁₋₃-알킬-피페라진-1-일카보닐아미노-모르폴린-4-일카보닐아미노 또는 C₁₋₄-알킬설포닐아미노 그룹이다]; 3위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 프로필옥시 그룹[여기서, R⁶ 및 R⁷은 위에서 정의한 바와 같다]; 또는 4위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 부틸옥시 그룹[여기서, R⁶ 및 R⁷은 위에서 정의한 바와 같다]이고,

[0018] X가 질소 원자이고,

[0019] 달리 언급하지 않는 한, 위에서 언급한 알킬 그룹이 직쇄형 또는 분지형인, 화학식 I의 화합물, 이의 토오토머, 입체이성체, 혼합물 및 염이 바람직하다.

[0020] R^a가 수소 원자이고,

[0021] R^b가 3-에틸닐페닐, 3-브로모페닐, 3,4-디플루오로페닐 또는 3-클로로-4-플루오로-페닐 그룹; 3-클로로-4-벤질옥시-페닐, 3-클로로-4-[(3-플루오로-벤질)옥시]-페닐, 4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 3-메틸-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-클로로-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐 또는 3-클로로-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐 그룹이고,

[0022] R^c가 3위치 또는 4위치에서 그룹 R⁴-N-R⁵에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁴는 수소 원자, 메틸 또는 에틸 그룹이고, R⁵는 수소 원자, 메틸, 아미노카보닐메틸, 메틸아미노카보닐메틸, 디메틸아미노카보닐메틸, 피롤리딘-1-일카보닐메틸, 피페리딘-1-일카보닐메틸, 피페라진-1-일카보닐메틸, 4-메틸피페라진-1-일카보닐메틸, 모르폴린-4-일카보닐메틸, 2-(모르폴린-4-일-카보닐)에틸 또는 3-(모르폴린-4-일-카보닐)프로필 그룹; 에틸, 프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(부틸옥시카보닐아미노)-에틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-(아세틸아미노)에틸, 3-(아세틸아미노)프로필, 2-(에틸카보닐아미노)에틸, 3-(에틸카보닐아미노)프로필, 2-(프로필카보닐아미노)에틸, 3-(프로필카보닐아미노)프로필, 2-(에틸아미노카보닐아미노)에틸, 3-(에틸아미노카보닐아미노)프로필, 2-(디메틸아미노카보닐아미노)에틸, 3-(디메틸아미노카보닐아

미노)프로필, 2-(모르폴린-4-일카보닐아미노)에틸, 3-(모르폴린-4-일카보닐아미노)프로필, 2-(메틸설포닐)에틸, 3-(메틸설포닐)프로필, 2-(메틸설포닐-아미노)에틸 또는 3-(메틸설포닐아미노)프로필 그룹; 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)에틸, 2-(2-옥소피페리딘-1-일)에틸, 2-(3-옥소-모르폴린-4-일)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)에틸, 2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸 또는 2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸 그룹; 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)프로필, 3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필, 3-(3-옥소-모르폴린-4-일)프로필, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)프로필, 3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필 또는 3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필 그룹; 메틸설포닐, 에틸설포닐, 3-클로로프로필설포닐, 2-(모르폴린-4-일)-에틸설포닐 또는 3-(모르폴린-4-일)-프로필설포닐 그룹; 프로필옥시카보닐 또는 부틸옥시카보닐 그룹; 포르밀, 아세틸, 에틸카보닐, 프로필카보닐, 메톡시아세틸, (2-메톡시에틸)카보닐, (3-메톡시프로필)카보닐, 테트라하이드로푸란-2-일카보닐, 테트라하이드로피란-4-일카보닐, 아미노아세틸, 메틸아미노아세틸, 디메틸아미노아세틸, 모르폴린-4-일아세틸, [2-(모르폴린-4-일)에틸]카보닐, [3-(모르폴린-4-일)프로필]카보닐 또는 메틸설포닐아세틸 그룹; 시아노, 아미노카보닐, 메틸아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 프로필아미노카보닐, (2-메톡시에틸)아미노카보닐, N-메틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노카보닐, (3-메톡시프로필)아미노카보닐, N-메틸-N-(3-메톡시프로필)-아미노카보닐, 페닐아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, 2-메틸모르폴린-4-일카보닐, 2,6-디메틸모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일카보닐, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일카보닐, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일카보닐, 4-메틸피페라진-1-일카보닐, 아미노설포닐, 메틸아미노설포닐, 디메틸아미노-설포닐 또는 모르폴린-4-일설포닐 그룹이다]; 3위치 또는 4위치에서 그룹 R⁶에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹[여기서, R⁶은 2-옥소-피롤리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3-옥소-모르폴린-4-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일 또는 2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일 그룹이다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 1위치에서 그룹 R⁵에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹[여기서, R⁵는 위에서 정의한 바와 같다]; 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

[0023] R⁴가 수소 원자; 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 에틸옥시 그룹; 2위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 에틸옥시 그룹[여기서, R⁶은 위에서 정의한 바와 같고, R⁷은 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 비스-(2-메톡시에틸)-아미노, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 호모모르폴린-4-일, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 또는 4-에틸피페라진-1-일 그룹; 또는 아세틸아미노, 에틸카보닐아미노, 프로필카보닐아미노, 부틸카보닐아미노, 메톡시아세틸아미노, 부틸옥시카보닐아미노, 에틸아미노카보닐아미노, 디메틸아미노카보닐아미노, 피롤리딘-1-일카보닐아미노, 피페리딘-1-일카보닐아미노, 모르폴린-4-일카보닐아미노, 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노 또는 부틸설포닐아미노 그룹이다]; 3위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 프로필옥시 그룹[여기서, R⁶ 및 R⁷은 위에서 정의한 바와 같다]; 또는 4위치에서 그룹 R⁶ 또는 R⁷에 의해 치환된 부틸옥시 그룹[여기서, R⁶ 및 R⁷은 위에서 정의한 바와 같다]이고,

[0024] X가 질소 원자이고,

[0025] 달리 언급하지 않는 한, 위에서 언급한 알킬 그룹이 직쇄형 또는 분지형인, 화학식 I의 화합물, 이의 토오토머, 입체이성체, 혼합물 및 염이 특히 바람직하다.

[0026] R^a가 수소 원자이고,

[0027] R^b가 3-브로모페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐 또는 3-에티닐페닐 그룹; 또는 3-클로로-4-벤질옥시-페닐, 3-클로로-4-[(3-플루오르벤질)옥시]-페닐, 4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐, 3-메틸-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐, 3-클로로-4-(피리딘-3-일옥시)-페닐 또는 3-클로로-4-[(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]-페닐 그룹이고,

[0028] R^c가 3위치에서 아미노, 아세틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노 또는 메틸설포닐아미노 그룹에 의해 치환된 사

이클로헥실 그룹; 4위치에서 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 아미노카보닐메틸아미노, 메틸아미노카보닐메틸아미노, 디메틸아미노카보닐메틸아미노, 모르폴린-4-일카보닐메틸아미노, [3-(모르폴린-4-일카보닐)프로필]아미노, [2-(메틸설포닐)에틸]아미노, [3-(메틸설포닐)프로필]아미노 또는 [2-(메틸설포닐아미노)에틸]아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 [2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소피페리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)에틸]아미노, [2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸]아미노 또는 [2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)에틸]아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 [3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)프로필]아미노, [3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필]아미노, [3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)프로필]아미노, [3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필]아미노 또는 [3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)프로필]아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 아세틸아미노, N-(아세틸)-메틸아미노, 아미노메틸카보닐아미노, 메틸아미노메틸카보닐아미노, 디메틸아미노메틸카보닐아미노, 모르폴린-4-일메틸카보닐아미노, 메톡시아세틸아미노, N-(메톡시아세틸)-메틸아미노, 테트라하이드로피란-4-일카보닐아미노, N-(테트라하이드로피란-4-일카보닐)-메틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노, N-(3급-부틸옥시카보닐)-메틸아미노, 아미노카보닐아미노, 메틸아미노카보닐아미노, N-(에틸아미노카보닐)-메틸아미노, 디메틸아미노카보닐아미노, N-(디메틸아미노카보닐)-메틸아미노, N-(피페리딘-1-일카보닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일카보닐아미노, N-(모르폴린-4-일카보닐)-메틸아미노 또는 N-(4-메틸피페라진-1-일카보닐)-메틸아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 2-옥소-피롤리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3-옥소-모르폴린-4-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일 또는 2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 메틸설포닐아미노, N-(메틸설포닐)-메틸아미노, 에틸설포닐아미노, N-(에틸설포닐)-메틸아미노, 디메틸아미노설포닐아미노, N-(디메틸아미노설포닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일설포닐아미노, N-(모르폴린-4-일설포닐)-메틸아미노-3-클로로프로필설포닐아미노, [2-(모르폴린-4-일)-에틸]설포닐아미노 또는 [3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노- 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 피롤리딘-3-일 그룹; 1위치에서 메틸, 아세틸, 메톡시아세틸, 3급-부틸옥시카보닐, 모르폴린-4-일카보닐 또는 메틸설포닐 그룹에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹; 피페리딘-3-일 그룹; 1위치에서 메틸, 아세틸, 메톡시아세틸, 3급-부틸옥시카보닐, 모르폴린-4-일카보닐 또는 메틸설포닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹; 1위치에서 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸설포닐)-에틸, 3-(메틸설포닐)-프로필, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸, 2-아미노에틸, 2-(아세틸아미노)-에틸, 2-(에틸카보닐아미노)-에틸, 2-(프로필카보닐아미노)-에틸, 2-(에틸아미노카보닐아미노)-에틸, 2-(디메틸아미노카보닐아미노)-에틸, 2-(모르폴린-4-일카보닐아미노)-에틸, 3-(아세틸아미노)-프로필, 3-(에틸카보닐아미노)-프로필, 3-(프로필카보닐아미노)-프로필, 3-(에틸아미노카보닐아미노)-프로필, 3-(디메틸아미노카보닐아미노)-프로필, 3-(모르폴린-4-일카보닐아미노)-프로필, 2-(메틸설포닐아미노)-에틸, 3-(메틸설포닐아미노)-프로필, (아미노카보닐)메틸, (메틸아미노카보닐)메틸, (디메틸아미노카보닐)메틸, (피롤리딘-1-일카보닐)메틸, (모르폴린-4-일카보닐)메틸, 2-(모르폴린-4-일카보닐)-에틸 또는 3-(모르폴린-4-일카보닐)-프로필 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸, 2-(2-옥소피페리딘-1-일)-에틸, 2-(3-옥소모르폴린-4-일)-에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸, 2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-에틸, 2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸 또는 2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필, 3-(2-옥소피페리딘-1-일)-프로필, 3-(3-옥소모르폴린-4-일)-프로필, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-프로필, 3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-프로필, 3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필 또는 3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 포르밀, 아세틸, 메톡시아세틸, (2-메톡시에틸)카보닐, (3-메톡시프로필)카보닐, 메틸설포닐아세틸, 아미노아세틸, 메틸아미노아세틸, (디메틸아미노)아세틸, (모르폴린-4-일)아세틸, [2-(모르폴린-4-일)-에틸]카보닐, [3-(모르폴린-4-일)-프로필]카보닐, 테트라하이드로푸란-2-일카보닐 또는 테트라하이드로피란-4-일카보닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 시아노, 아미노카보닐, 메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, (2-메톡시에틸)아미노카보닐, N-메틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노카보닐, (3-메톡시프로필)아미노카보닐, N-메틸-N-(3-메톡시프로필)-아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐, 페닐아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, 2-메틸모르폴린-4-일카보닐, 2,6-디메틸모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일카보닐, 3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일카보닐, 8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일카보닐, 4-메틸피페라진-1-일카보닐, 이소프로필옥시카보닐 또는 3급-부틸옥시카보닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 메틸설포닐, 에틸설포닐, [2-(모르폴린-4-일)-에틸]설포닐, [3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐, 아미노설포

포닐, 메틸아미노설폰닐, 디메틸아미노설폰닐 또는 모르폴린-4-일설폰닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 또는 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

[0029] R^d가 수소 원자; 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 에틸옥시 그룹; 2-(모르폴린-4-일)에틸옥시, 3-(모르폴린-4-일)프로필옥시 또는 4-(모르폴린-4-일)부틸옥시 그룹; 3-(디메틸아미노)프로필옥시, 3-(디에틸아미노)프로필옥시, 3-[비스-(2-메톡시에틸)-아미노]프로필옥시, 3-(피페라진-1-일)프로필옥시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필옥시 또는 3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필옥시 그룹; 3-(호모모르폴린-4-일)-프로필옥시, 3-(2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-5-일)-프로필옥시, 3-(3-옥사-8-아자-비사이클로[3.2.1]-옥트-8-일)-프로필옥시 또는 3-(8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-프로필옥시 그룹; 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소피페리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(3-옥소모르폴린-4-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-에틸옥시, 2-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸옥시 또는 2-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸옥시 그룹; 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소피페리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(3-옥소모르폴린-4-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소-3-메틸-이미다졸리딘-1-일)-프로필옥시, 3-(2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필옥시 또는 3-(2-옥소-3-메틸-헥사하이드로피리미딘-1-일)-프로필옥시 그룹; 2-(메톡시)-에틸옥시, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(아미노)-에틸옥시, 2-(아세틸아미노)-에틸옥시, 2-(에틸카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(프로필카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(이소부틸카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(메톡시아세틸아미노)-에틸옥시, 2-(에틸아미노카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(디메틸아미노카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(피롤리딘-1-일카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(피페리딘-1-일카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(모르폴린-4-일카보닐아미노)-에틸옥시, 2-(메틸설폰닐아미노)-에틸옥시 그룹, 2-(에틸설폰닐아미노)-에틸옥시 또는 2-(부틸설폰닐아미노)-에틸옥시 그룹; 또는 3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-프로필옥시, 3-(아미노)-프로필옥시, 3-(아세틸아미노)-프로필옥시 또는 3-(메틸설폰닐아미노)-프로필옥시 그룹이고,

[0030] X가 질소 원자인, 화학식 I의 화합물, 이의 토오토머, 입체이성체, 혼합물 및 염이 가장 특히 바람직하다.

[0031] R^a가 수소 원자이고,

[0032] R^b가 바람직하게는 3-클로로-4-플루오로-페닐 그룹 또는, 또한 3-에티닐페닐 그룹이고,

[0033] R^c가 3위치에서 아미노, 아세틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노 또는 메틸설폰닐아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 4위치에서 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, N-(아세틸)-메틸아미노, 메톡시아세틸아미노, N-(메톡시아세틸)-메틸아미노, 테트라하이드로피란-4-일카보닐아미노, N-(테트라하이드로피란-4-일카보닐)-메틸아미노, 3급-부틸옥시카보닐아미노, N-(3급-부틸옥시카보닐)-메틸아미노, N-(에틸아미노카보닐)-메틸아미노, 디메틸아미노카보닐아미노, N-(디메틸아미노카보닐)-메틸아미노, N-(피페리딘-1-일카보닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일카보닐아미노, N-(모르폴린-4-일카보닐)-메틸아미노, N-(4-메틸피페라진-1-일카보닐)-메틸아미노, 메틸설폰닐아미노, N-(메틸설폰닐)-메틸아미노, 에틸설폰닐아미노, N-(에틸설폰닐)-메틸아미노, 디메틸아미노설폰닐아미노, N-(디메틸아미노설폰닐)-메틸아미노, 모르폴린-4-일설폰닐아미노, N-(모르폴린-4-일설폰닐)-메틸아미노, 3-클로로프로필설폰닐아미노 또는 [3-(모르폴린-4-일)-프로필]설폰닐아미노 그룹에 의해 치환된 사이클로헥실 그룹; 피롤리딘-3-일 그룹; 1위치에서 3급-부틸옥시카보닐 또는 메틸설폰닐 그룹에 의해 치환된 피롤리딘-3-일 그룹; 피페리딘-3-일 그룹; 1위치에서 3급-부틸옥시카보닐 또는 메틸설폰닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-3-일 그룹; 피페리딘-4-일 그룹; 1위치에서 메틸, (아미노카보닐)메틸, (디메틸아미노카보닐)메틸, (모르폴린-4-일카보닐)메틸, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)에틸, 2-아미노에틸, 2-(아세틸아미노)에틸, 2-(메틸설폰닐아미노)에틸, 시아노, 아세틸, 메톡시아세틸, (디메틸아미노)아세틸, (모르폴린-4-일)아세틸, 테트라하이드로피란-4-일카보닐, 에틸아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐, 페닐아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 피롤리딘-1-일카보닐, 피페리딘-1-일카보닐, 모르폴린-4-일카보닐, 2-메틸모르폴린-4-일카보닐, 2,6-디메틸모르폴린-4-일카보닐, 호모모르폴린-4-일카보닐, 4-메틸피페라진-1-일카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 3급-부틸옥시카보닐, 메틸설폰닐, 디메틸아미노설폰닐 또는 모르폴린-4-일설폰닐 그룹에 의해 치환된 피페리딘-4-일 그룹; 또는 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,

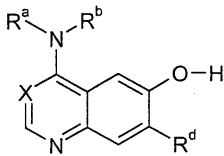
[0034] R^d가 수소 원자; 메톡시 또는 에틸옥시 그룹; 2-(모르폴린-4-일)에틸옥시, 3-(모르폴린-4-일)프로필옥시 또는 4-(모르폴린-4-일)부틸옥시 그룹; 2-(3-메틸-2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에틸옥시 그룹; 2-(메톡시)-에

틸옥시, 2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸옥시, 2-아미노-에틸옥시, 2-(아세틸아미노)-에틸옥시 또는 2-(메틸설포닐아미노)-에틸옥시 그룹; 또는 3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-프로필옥시, 3-아미노-프로필옥시, 3-(아세틸아미노)-프로필옥시 또는 3-(메틸설포닐아미노)-프로필옥시 그룹이고,

- [0035] X가 질소 원자인, 화학식 I의 화합물, 이의 토오토머, 입체이성체, 혼합물 및 염이 특히 바람직하다.
- [0036] 위에서 기술된 바와 같은 화학식 I의 비사이클릭 헤테로사이클릭 그룹 및 바람직한, 특히 바람직한, 가장 특히 바람직한, 그리고 특별히 바람직한 것으로 명시된 하위 그룹 중,
- [0037] (a) R^c가 4위치에서 치환된 사이클로헥실 그룹이거나,
- [0038] (b) R^c가 1위치에서 임의로 치환된 피롤리딘-3-일 그룹이거나,
- [0039] (c) R^c가 1위치에서 임의로 치환된 피페리딘-3-일 그룹이거나,
- [0040] (d) R^c가 1위치에서 임의로 치환된 피페리딘-4-일 그룹이거나,
- [0041] (e) R^c가 테트라하이드로푸란-3-일 그룹이거나,
- [0042] (f) R^c가 테트라하이드로피란-3-일 그룹이거나,
- [0043] (g) R^c가 테트라하이드로피란-4-일 그룹이고,
- [0044] R^a, R^b, R^d 및 X가 각각 위에서 정의된 바와 같은 화합물이 특히 언급되어야 한다.
- [0045] 다음의 화합물들이 화학식 I의 특히 바람직한 화합물의 예로 언급된다:
- [0046] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0047] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0048] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0049] (4) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0050] (5) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0051] (6) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0052] (7) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0053] (8) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-[[3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0054] (9) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0055] (10) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-[[3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0056] (11) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0057] (12) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0058] (13) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(메톡시메틸)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0059] (14) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- [0060] (15) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)설포닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

- [0061] (16) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아세틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,
 [0062] (17) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(디메틸아미노)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
 [0063] (18) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
 [0064] (19) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
 [0065] (20) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-아세틸아미노-에톡시)-퀴나졸린,
 [0066] (21) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메탄설포닐아미노-에톡시)-퀴나졸린 및
 [0067] (22) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,
 [0068] 및 이의 염.
 [0069] 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, 다음의 방법에 의해 제조될 수 있다:
 [0070] (a) 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 방법.

화학식 II



[0071]

화학식 III



[0072]

위의 화학식 II 및 III에서,

[0073]

R^a, R^b, R^c, R^d 및 X는 위에서 정의한 바와 같고,

[0074]

Z¹은 이탈 그룹, 예를 들면, 할로젠 원자, 예를 들어, 염소 또는 브롬 원자, 설포닐옥시 그룹, 예를 들면, 메탄설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시 그룹 또는 하이드록시 그룹이다.

[0075]

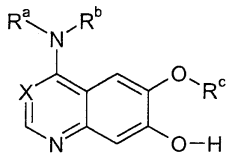
Z¹이 하이드록시 그룹인 화학식 III의 화합물에 있어서, 반응은 탈수제, 바람직하게는 포스핀 및 아조디카복실산 유도체, 예를 들면, 트리페닐포스핀/디에틸 아조디카복실레이트의 존재하에, 편리하게는 용매, 예를 들면, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 톨루엔 또는 에틸렌글리콜디에틸에테르 속에서 -50 내지 150°C, 바람직하게는 -20 내지 80°C의 온도에서 수행된다.

[0076]

(b) 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜, 화학식 I의 화합물[여기서, R^d는 위에서 언급된 임의로 치환된 알킬옥시 그룹 중 하나이다]을 제조하는 방법.

[0077]

화학식 IV



[0078]

화학식 V



[0079]

[0080] 위의 화학식 IV 및 V에서,

[0080]

[0081] R^a , R^b , R^c 및 X는 위에서 정의한 바와 같고,

[0081]

[0082] $R^{d'}$ 는 C_{1-4} -알킬 그룹, 1 내지 3개의 불소 원자에 의해 치환된 메틸 그룹, 1 내지 5개의 불소 원자에 의해 치환된 에틸 그룹, 그룹 R^6 또는 R^7 에 의해 치환된 C_{2-4} -알킬 그룹(여기서, R^6 및 R^7 은 위에서 정의한 바와 같다), 1위치에서 그룹 R^8 에 의해 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 호모피페리디닐 그룹에 의해 치환된 C_{1-4} -알킬 그룹, 또는 4위치에서 그룹 R^8 에 의해 치환된 모르폴리닐 그룹에 의해 치환된 C_{1-4} -알킬 그룹(여기서, R^8 은 각각 위에서 정의한 바와 같다)이고,

[0082]

[0083] Z^2 는 이탈 그룹, 예를 들면, 할로겐 원자, 알킬설포닐옥시, 아릴설포닐옥시 또는 하이드록시 그룹이다.

[0083]

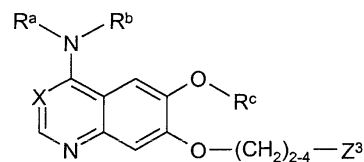
[0084] 이탈 그룹이 할로겐 원자, 예를 들면, 염소, 브롬 또는 요오드 원자 또는 알킬설포닐옥시 또는 아릴설포닐옥시 그룹, 예를 들면, 메탄설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시 그룹인 경우, 반응은 바람직하게는 유기 또는 무기 염기, 예를 들면, 탄산칼륨, 수소화나트륨 또는 N-에틸-디이소프로필아민의 존재하에 수행된다. 이탈 그룹이 하이드록시 그룹인 경우, 반응은 탈수제, 바람직하게는 포스핀 및 아조디카복실산 유도체, 예를 들면, 트리페닐 포스핀/디에틸 아조디카복실레이트의 존재하에 수행된다.

[0084]

[0085] (c) 화학식 VI의 화합물을 암모니아, 상응하는, 임의로 치환된 알킬아민, 디알킬아민 또는 이미노 화합물, 또는 이들의 적당한 염 또는 유도체, 예를 들면, 모르폴린과 반응시켜, R^d 가, 임의로 치환된 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노 그룹, 또는 이미노질소 원자를 통해 결합된, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 그룹에 의해 치환된, 위에서 언급된 알킬옥시 그룹 중의 하나인 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

[0085]

화학식 VI



[0086]

[0087] 위의 화학식 VI에서,

[0087]

[0088] R^a , R^b , R^c 및 X는 위에서 정의한 바와 같고,

[0088]

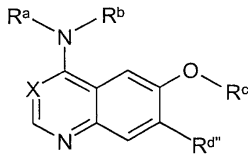
[0089] Z^3 는 이탈 그룹, 예를 들면, 할로겐 원자, 예를 들어, 염소 또는 브롬 원자 또는 설포닐옥시 그룹, 예를 들면, 메탄설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시 그룹이다.

[0089]

[0090] (d) 화학식 VII의 화합물로부터 보호 그룹을 분해시켜, R^d 가 하이드록시 그룹인 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

[0090]

화학식 VII



[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

[0097]

[0098]

위의 화학식 VII에서,

R^a , R^b , R^c 및 X는 위에서 정의한 바와 같고,

$R^{d'}$ 는 하이드록시 그룹으로 전환될 수 있는 그룹, 예를 들면, 임의로 치환된 벤질옥시 그룹, 트리메틸실록시, 아세틸옥시, 벤조일옥시, 메톡시, 에톡시, 3급-부톡시 또는 트리틸옥시 그룹이다.

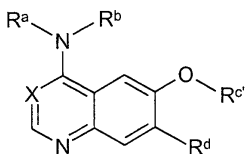
보호 그룹은, 예를 들면, 수성 용매, 예를 들면, 물, 이소프로판올/물, 아세트산/물, 테트라하이드로푸란/물 또는 디옥산/물 속에서 산, 예를 들면, 트리플루오로아세트산, 염산 또는 황산, 또는 알칼리 금속 염기, 예를 들면, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에, 또는 비양성자성으로, 예를 들면, 요오도트리메틸실란의 존재하에 0 내지 120°C, 바람직하게는 10 내지 100°C의 온도에서 가수분해에 의해 분해된다.

그러나, 벤질 또는 메톡시벤질 그룹은, 예를 들면, 팔라듐/목탄과 같은 촉매의 존재하에 적당한 용매, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 빙초산 속에서, 0 내지 100°C, 바람직하게는 20 내지 60°C의 주위 온도 및 1 내지 7bar, 바람직하게는 3 내지 5bar의 수소 압력에서 염산과 같은 산을 임의로 첨가하여, 예를 들면, 수소와 함께 수소첨가분해반응으로 분해된다. 그러나, 2,4-디메톡시벤질 그룹은 바람직하게는 아니솔의 존재하에 트리플루오로아세트산 속에서 분해된다.

3급 부틸 또는 벤질 그룹은, 예를 들면, 산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산, 염산 또는 브롬화수소산과 처리하거나, 임의로 메틸렌 클로라이드, 디옥산, 메탄올 또는 디에틸 에테르와 같은 용매를 사용하여 요오도트리메틸실란과 처리함으로써 분해된다.

(e) 화학식 VIII의 화합물로부터 보호 그룹을 분해시켜, R^c 가 -NH-그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 VIII



[0099]

[0100]

[0101]

[0102]

[0103]

[0104]

[0105]

위의 화학식 VIII에서,

R^a , R^b , R^d 및 X는 위에서 정의한 바와 같고,

$R^{c'}$ 는 위의 R^c 에 대한 정의와 같고,

단, $R^{c'}$ 는 보호된 질소 원자를 함유한다.

아미노, 알킬아미노 또는 이미노 그룹에 대한 종래의 보호 그룹은, 예를 들면, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 에톡시카보닐, 3급-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, 벤질, 메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질 그룹이며, 아미노 그룹에 대해 프탈릴 그룹이 추가될 수 있다.

보호 그룹은, 예를 들면, 수성 용매, 예를 들면, 물, 이소프로판올/물, 아세트산/물, 테트라하이드로푸란/물 또는 디옥산/물 속에서 산, 예를 들면, 트리플루오로아세트산, 염산 또는 황산, 또는 알칼리 금속 염기, 예를 들면, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에, 또는 비양성자성으로, 예를 들면, 요오도트리메틸실란의 존재하에 0 내지 120°C, 바람직하게는 10 내지 100°C의 온도에서 가수분해에 의해 분해된다.

[0106] 그러나, 벤질, 메톡시벤질 또는 벤질옥시카보닐 그룹은, 예를 들면, 팔라듐/목탄과 같은 촉매의 존재하에 적당한 용매, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 빙초산 속에서, 0 내지 100°C, 바람직하게는 20 내지 60°C의 주위 온도 및 1 내지 7bar, 바람직하게는 3 내지 5bar의 수소 압력에서 염산과 같은 산을 임의로 첨가하여, 예를 들면, 수소와 함께 수소첨가분해반응으로 분해된다. 그러나, 2,4-디메톡시벤질 그룹은 바람직하게는 아니솔의 존재하에 트리플루오로아세트산 속에서 분해된다.

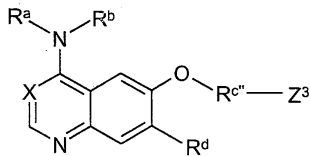
[0107] 3급 부틸 또는 3급 부틸옥시카보닐 그룹은 바람직하게는, 산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산 또는 염산과 처리하거나, 임의로 메틸렌 클로라이드, 디옥산, 메탄올 또는 디에틸 에테르와 같은 용매를 사용하여 요오도트리 메틸실란과 처리함으로써 분해된다.

[0108] 트리플루오로아세틸 그룹은 바람직하게는, 50 내지 120°C에서 임의로 아세트산과 같은 용매의 존재하에 산, 예를 들어, 염산과 처리하거나, 0 내지 50°C에서 임의로 테트라하이드로푸란과 같은 용매의 존재하에 수산화나트륨 용액으로 처리함으로써 분해된다.

[0109] 프탈릴 그룹은 바람직하게는, 20 내지 50°C에서 용매, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 톨루엔/물 또는 디옥산 속에서 히드라진 또는 1급 아민, 예를 들면, 메틸아민, 에틸아민 또는 n-부틸아민의 존재하에 분해된다.

[0110] (f) 화학식 IX의 화합물을 암모니아, 상응하는, 임의로 치환된 알킬아민, 디알킬아민 또는 이미노 화합물, 또는 이들의 적당함 염 또는 유도체, 예를 들면, 모르폴린과 반응시켜, R^c가 임의로 치환된 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노 그룹, 또는 질소 원자를 통해 결합된, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 IX



[0111]

[0112] 위의 화학식 IX에서,

[0113] R^a, R^b, R^d 및 X는 위에서 정의한 바와 같고,

[0114] Z³은 이탈 그룹, 예를 들면, 할로젠 원자, 예를 들어, 염소 또는 브롬 원자, 또는 설포닐옥시 그룹, 예를 들면, 메탄설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시 그룹이고,

[0115] R^{c'}는 위의 R^c에 대한 정의와 같고,

[0116] 단, 지방족 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 그룹 Z³에 의해 치환된다.

[0117] 본 발명에 따라서, 아미노, 알킬아미노 또는 이미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 취득되는 경우, 이는 아실화, 시안화 또는 설포닐화에 의해 상응하는 화학식 I의 아실, 시아노 또는 설포닐 화합물로 전환될 수 있으며, 아실화제는, 예를 들면, N',N'-카보닐디이미다졸, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 또는 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N',N'-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트와 같은 활성화제를 갖는 이소시아네이트, 카바모일 클로라이드, 카복실산 할라이드, 카복실산 무수물 및 카복실산이고, 설포닐화제는 설포닐 할라이드이고, 시안화제는 염소 또는 브로모시아노젠이고/이거나,

[0118] 아미노, 알킬아미노 또는 이미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 취득되는 경우, 이는 알킬화 또는 환원성 알킬화에 의해 상응하는 화학식 I의 알킬 화합물로 전환될 수 있고/거나,

[0119] 클로로-C₁₋₄-알킬설포닐 또는 브로모-C₁₋₄-알킬설포닐 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 취득되는 경우, 이는 아민과의 반응에 의해 상응하는 아미노-C₁₋₄-알킬설포닐 화합물로 전환될 수 있고/거나,

[0120] 3급-부틸옥시카보닐아미노, N-알킬-N-(3급-부틸옥시카보닐)아미노 또는 N-3급-부틸옥시카보닐이미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 취득되는 경우, 이는 산, 예를 들면, 염산 또는 트리플루오로아세트산과의 처리에

의해 상응하는 화학식 I의 아미노, 알킬아미노 또는 이미노 화합물로 전환될 수 있다.

- [0121] 위에서 기술한 반응에 있어서, 하이드록시, 카복시 또는 이미노 그룹과 같이 존재하는 반응성 그룹은 반응 후에 다시 분해되는 종래의 보호 그룹에 의해 반응중에 보호될 수 있다.
- [0122] 예를 들면, 하이드록시 그룹의 보호 그룹은 트리메틸실릴, 아세틸, 트리틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐 그룹일 수 있다.
- [0123] 아미노, 알킬아미노 또는 이미노 그룹의 보호 그룹은, 예를 들면, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 에톡시 카보닐, 3급 부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, 벤질, 메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질 그룹일 수 있다.
- [0124] 사용된 보호 그룹은 임의로 차후에, 예를 들면, 수성 용매, 예를 들면, 물, 이소프로판올/물, 아세트산/물, 테트라하이드로푸란/물 또는 디옥산/물 속에서 산, 예를 들면, 트리플루오로아세트산, 염산 또는 황산, 또는 알칼리 금속 염기, 예를 들면, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에, 또는 비양성자성으로, 예를 들면, 요오도 트리메틸실란의 존재하에 0 내지 120°C, 바람직하게는 10 내지 100°C의 온도에서 가수분해에 의해 분해된다.
- [0125] 그러나, 벤질, 메톡시벤질 또는 벤질옥시카보닐 그룹은, 예를 들면, 팔라듐/목탄과 같은 촉매의 존재하에 적당한 용매, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 빙초산 속에서, 0 내지 100°C, 바람직하게는 20 내지 60°C의 주위 온도 및 1 내지 7bar, 바람직하게는 3 내지 5bar의 수소 압력에서 염산과 같은 산을 임의로 첨가하여, 예를 들면, 수소와 함께 수소첨가분해반응으로 분해된다. 그러나, 2,4-디메톡시벤질 그룹은 바람직하게는 아니솔의 존재하에 트리플루오로아세트산 속에서 분해된다.
- [0126] 3급 부틸 또는 3급 부틸옥시카보닐 그룹은 바람직하게는, 산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산 또는 염산과 처리하거나, 임의로 메틸렌 클로라이드, 디옥산, 메탄올 또는 디에틸 에테르와 같은 용매를 사용하여 요오도트리메틸실란과 처리함으로써 분해된다.
- [0127] 트리플루오로아세틸 그룹은 바람직하게는, 50 내지 120°C에서 임의로 아세트산과 같은 용매의 존재하에 산, 예를 들어, 염산과 처리하거나, 0 내지 50°C에서 임의로 테트라하이드로푸란과 같은 용매의 존재하에 수산화나트륨 용액으로 처리함으로써 분해된다.
- [0128] 게다가, 수득된 화학식 I의 화합물은 위에서 언급된 바와 같이, 이들의 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체로 분리될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 시스/트랜스 혼합물은 이들의 시스 및 트랜스 이성체로 분리될 수 있고, 광학적으로 활성인 하나 이상의 탄소 원자를 갖는 화합물은 이들의 거울상이성체로 분리될 수 있다.
- [0129] 따라서, 예를 들면, 시스/트랜스 혼합물은 크로마토그래피에 의해 이들의 시스 및 트랜스 이성체로 분리될 수 있고, 라세미체로서 발생하여 수득된 화학식 I의 화합물은 그 자체로 공지된 방법[참조: Allinger N.L. and Eliel E.L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971]에 의해 이들의 광학 거울상이성체로 분리될 수 있고, 2개 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물은 이들의 물리적-화학적 차이점에 기초하여 그 자체로 공지되어 있는 방법을 사용하여, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이들의 부분입체이성체로 분리될 수 있으며, 이들 화합물이 라세미체 형태로 수득되는 경우, 이들은 차후에 위에서 언급된 바와 같이 거울상이성체로 분리될 수 있다.
- [0130] 거울상이성체는 바람직하게는 키랄 상 위에서의 컬럼 분리 또는 광학적으로 활성인 용매로부터의 재결정화에 의해, 또는 라세미 화합물과 함께, 예를 들면, 에스테르 또는 아미드와 같이, 염 또는 유도체를 형성하는 광학 활성물질, 특히 이의 산 및 활성화된 유도체 또는 알콜과 반응시키고, 예를 들면, 이들의 용해도 차이에 기초하여 수득된 염 또는 유도체의 부분입체이성체 혼합물을 분리시킴으로써 분리되며, 유리 거울상이성체가 적당한 제제의 작용에 의해 순수 부분입체이성체 염 또는 유도체로부터 방출될 수 있다. 통상적으로 사용되는 광학 활성산은, 예를 들면, 타르타르산 또는 디벤조일타르타르산, 디-*o*-톨릴타르타르산, 말산, 만델산, 캄포르설포산, 글루탐산, 아스파르트산 또는 퀴닌산의 D- 및 L-형태이다. 광학 활성 알콜은, 예를 들면, (+) 또는 (-)-멘톨일 수 있고, 예를 들면, 아미드 중의 광학 활성 아실 그룹은 (+)- 또는 (-)-멘틸옥시카보닐일 수 있다.
- [0131] 더욱이, 화학식 I의 화합물은, 특히, 무기 또는 유기 산과의 생리학적으로 허용되는 염으로의 약제학적 용도를 위해 이의 염으로 전환될 수 있다. 이러한 목적을 위해 사용될 수 있는 산은, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄설포산, 인산, 푸마르산, 석신산, 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산을 포함한다.
- [0132] 출발 물질로서 사용되는 화학식 II 내지 I의 화합물은 몇몇 경우에 당해 문헌으로부터 공지되어 있으며, 당해 문헌으로부터 공지된 방법(참조: 실시예 I 내지 XXII) 또는, 임의로 보호 그룹의 추가사용과 함께 위에서 기술

된 방법(예를 들면, 화학식 IV 또는 VII 및 VIII의 화합물)에 의해 수득될 수 있다.

- [0133] 위에서 이미 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염은 유용한 약리학적 특성, 특히 표피 성장 인자 수용체(EGF-R)에 의해 증가된 신호 형질도입에 대한 억제 효과를 가지며, 이는, 예를 들면, 리간드 결합, 수용체 이량체화 또는 티로신 키나아제 자체를 억제함으로써 성취될 수 있다. 또한, 더욱 아래에 위치하는 성분들로의 신호 전달이 차단될 수 있다.
- [0134] 신규한 화합물의 생물학적 특성은 다음과 같이 조사되었다:
- [0135] 사람의 EGF-수용체 키나아제의 억제는 세포질 티로신 키나아제 영역을 사용하여 측정되었다([참조: Nature 309 (1984), 418]에 공고되어 있는 서열에 기초한 메티오닌 664 내지 알라닌 1186). 이를 위해, 단백질은 바클로바 이러스 발현 시스템을 사용하여 GST 융합 단백질로서 Sf9 곤충 세포에서 발현되었다.
- [0136] 효소 활성도는 일련의 희석에 의해 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 측정되었다. SIGMA로부터 수득된 중합체 pEY(4:1)가 기질로서 사용되었다. 바이오티닐화된 pEY(bio-pEY)가 추적자 기질로서 첨가되었다. 반응 용액 100 μ l는 50% DMSO 중의 억제제 10 μ l, 기질 용액(200mM HEPES pH 7.4, 50mM 마그네슘 아세테이트, 2.5mg/ml 폴리(EY), 5 μ l/ml bio-pEY) 20 μ l 및 효소 제제 20 μ l를 함유하였다. 효소 반응은 마그네슘 클로라이드 10mM 중의 100 μ M의 ATP 용액 50 μ l를 첨가함으로써 개시되었다. 효소 제제의 희석은 bio-pEY 속의 포스페이트의 혼입이 시간과 효소의 양에 의해 선형이 되도록 조정되었다. 효소 제제는 20mM HEPES pH 7.4, 1mM EDTA, 130mM 염, 0.05% Triton X-100, 1mM DTT 및 10% 글리세롤 속에 희석되었다.
- [0137] 효소 분석은 30분에 걸쳐서 주위 온도에서 수행되었으며, 정지 용액 (20mM HEPES 속의 250mM EDTA pH 7.4) 50 μ l를 첨가하여 완료되었다. 100 μ l를 스트렙타비딘 피복된 마이크로타이터 판 위에 위치시키고, 주위 온도에서 60분 동안 배양하였다. 이 후, 판을 세척액 200 μ l(50mM Tris, 0.05% Tween 20)로 세척하였다. HRP0-라벨링된 anti-PY 항체 100 μ l(PY20H Anti-PTyr: 형질도입 실험실에 의해 제조된 HRP, 250ng/ml)를 첨가한 후, 제제를 60분 동안 배양하였다. 이 후, 마이크로타이터 판을 세척액 200 μ l로 3회 세척하였다. 이 후, 시료를 TMB-퍼옥시다제 용액(A:B = 1:1, Kirkegaard Perry 실험실) 100 μ l와 배합하였다. 10분 후, 반응은 정지하였다. OD_{450nm}에서 ELISA 독출기를 사용하여 소화를 측정하였다. 모든 결과는 3회 측정되었다.
- [0138] 데이터는 가변성 Hill pitch를 사용하여 S자형 곡선(Graph Pad Prism Version 3.0)에 대한 분석 프로그램을 사용하여 반복 계산에 의해 적용되었다. 생성된 모든 반복 데이터는 0.9 이상의 상관계수를 가지며, 곡선의 상한치와 하한치는 5 이상의 인자 범위를 나타내었다. 50%(IC₅₀)에 의해 EGF 수용체 키나아제의 활성도를 억제하는 활성 물질 농도가 곡선으로부터 유도되었다.

[0139] 다음의 결과가 수득되었다:

화합물 (실시에 번호)	EGF-수용체 키나아제의 억제 IC ₅₀ [nM]
1	0.13
1(1)	0.12
1(2)	2
1(3)	1.1
1(4)	0.6
1(5)	0.6
1(6)	0.69
1(7)	1.6
2	4.5
2(1)	0.16
2(2)	0.22
3	0.9
3(1)	0.14
3(2)	0.22
3(7)	0.7
3(8)	0.6
3(9)	0.2
3(11)	0.1
3(15)	1
3(16)	1
3(17)	0.3
3(18)	0.4
3(20)	1
3(21)	0.4
4	0.41
4(1)	0.16
7(5)	1

[0140]

[0141] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 사람의 EGF 수용체의 실시예에 의해 입증된 바와 같이, 티로신 키나아제에 의한 신호 형질도입을 억제하고, 따라서, 티로신 키나아제의 과다관능성에 의해 야기된 병리생리학적 과정을 치료하는 데 유용하다. 이들은, 예를 들면, 양성 또는 악성 종양, 특히 상피 및 신경상피 기원의 종양, 혈관 내피 세포의 전이 및 이상 증식(신생혈관생성)이다.

[0142] 본 발명에 따른 화합물은 또한, 티로신 키나아제에 의한 자극에 의해 야기되는 점액의 증가되거나 변경된 생성에 의해 수반되는 기도 및 폐의 질환, 예를 들면, 만성 기관지염, 만성 폐쇄 기관지염, 천식, 기관지확장증, 알레르기성 또는 비알레르기성 비염 또는 굴염, 낭종 섬유, α1-안티프립신 결핍증, 또는 기침, 폐 공기증, 폐 섬유증 및 과다반응성 기도와 같은 기도의 염증 질환을 예방하고 치료하는 데 유용하다.

[0143] 당해 화합물은 또한, 티로신 키나아제의 분열 활성화와 관련된 위장관, 담관 및 담낭의 질환을 치료하는 데 적합하며, 이는, 예를 들면, 담낭염, 크론병, 궤양결장염 및 위장관의 궤양과 같은 만성 염증 변화에서 발견될 수 있거나, 메네트리에병, 분비샘종 및 단백질 손실 증후군과 같은 증가된 분비와 관련된 위장관의 질환에서 발생할 수 있다.

[0144] 게다가, 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염은 티로신 키나아제의 이상 기능, 예를 들면, 표피 과다증식(건선), 양성 전립선 과다형성(BPH), 염증 과정, 면역계 질환, 조혈세포의 과다증식, 코 폴립의 치

료에 의해 야기된 기타 질환들을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0145] 이들의 생물학적 특성의 이유로, 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들면, 중앙요법에서, 단일요법 또는 기타 항암 치료제와 함께, 예를 들면, 국소이성화효소 억제제(예: 에토포시드), 유사분열 억제제(예: 빈블라스틴), 핵산과 상호작용하는 화합물(예: 시스-플라틴, 사이클로포스파미드, 아드리아마이신), 호르몬 대항제(예: 타목시펜), 대사과정의 억제제(예: 5-FU 등), 사이토킨(예: 인터페론), 항체 등과 함께 단독으로 사용되거나 기타 약리학적 활성 화합물과 함께 사용될 수 있다. 기도 질환을 치료하기 위해, 이들 화합물은 단독으로 사용되거나, 기타 기도 치료제, 예를 들면, 분비(예: 암브록솔, N-아세틸시스테인), 기관지(예: 티오토로프 또는 이프라트로프 또는 페노테롤, 살메테롤, 살부타몰) 및/또는 소염 활성(예: 테오필린 또는 글루코코르티코이드)을 갖는 물질과 함께 사용될 수 있다. 위장관 영역의 질환을 치료하기 위해, 이들 화합물은 또한 단독으로 투여되거나, 운동 또는 분비 효과를 갖는 물질과 함께 투여될 수 있다. 이들 배합물은 동시에 투여되거나 순차적으로 투여될 수 있다.

[0146] 이들 화합물은, 정맥, 피하, 근내, 복내 또는 비내 경로에 의해, 흡입, 경피 또는 경구로 단독으로 투여되거나 기타 활성 물질과 함께 투여될 수 있으며, 에어로졸 제형은 특히 흡입에 적합하다.

[0147] 약제학적 용도를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 일반적으로 온혈 척추동물, 특히 사람에게 있어서 체중의 0.01 내지 100mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 15mg/kg의 투여량으로 사용된다. 투여하기 위해, 이들은 하나 이상의 종래의 불활성 담체 및/또는 희석액, 예를 들면, 콘 스타치, 락토스, 글루코스, 미세결정성 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 스테아릴 알콜, 카복시메틸셀룰로스 또는 지방 물질, 예를 들면, 경질 지방 또는 이들의 적당한 혼합물과 함께 종래의 생약 제제, 예를 들면, 플레인 또는 정제, 캡슐, 분말, 현탁액, 용액, 스프레이 또는 좌제로 제형화된다.

[0148] 다음의 실시예들은 본 발명을 설명하고자 하는 것이지 이를 한정하려는 것이 아니다.

[0149] 출발 화합물의 제조:

[0150] 실시예 I

[0151] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-벤질옥시-퀴나졸린-하이드로클로라이드

[0152] 이소프로판올 300ml 속의 4-클로로-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-벤질옥시-퀴나졸린 10.84g과 3-클로로-4-플루오르아닐린 4.50g과의 혼합물을 4시간 동안 환류시킨 후, 밤새 주위 온도에서 정치시킨다. 형성된 침전물을 흡입 여과하고, 이소프로판올로 세척하고, 메탄올 150ml와 교반한다. 현탁액을 주위 온도에서 추가로 30분 동안 교반한 후, 흡입 여과한다. 필터 케이크를 메탄올로 반복하여 세척하고 건조시킨다.

[0153] 수율: 9.07g (이론치의 60%)

[0154] R_f 값: 0.27 (실리카 겔, 사이클로헥산/에틸 아세테이트 = 1:1)

[0155] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 478, 480 [M-H]⁻

[0156] 다음의 화합물들이 실시예 I과 유사하게 수득된다:

[0157] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-벤질옥시-퀴나졸린-하이드로클로라이드

[0158] R_f 값: 0.34 (실리카 겔, 사이클로헥산/에틸 아세테이트 = 1:1)

[0159] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 466, 468 [M+H]⁺

[0160] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린-하이드로클로라이드

- [0161] R_f 값: 0.17 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0162] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 469, 471 [M+H]⁺
- [0163] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-아세톡시-퀴나졸린-하이드로클로라이드
- [0164] R_f 값: 0.70 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0165] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 527, 529 [M+H]⁺
- [0166] (4) 4-[(3-에틸닐-페닐)아미노]-6-아세톡시-7-메톡시-퀴나졸린
- [0167] R_f 값: 0.59 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)
- [0168] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 334 [M+H]⁺
- [0169] 실시예 II
- [0170] 4-클로로-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-벤질옥시-퀴나졸린
- [0171] 환류 온도에서 아세토니트릴 중의 N,N-디메틸포름아미드의 존재하에 6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-벤질옥시-3H-퀴나졸린-4-온을 티오닐 클로라이드와 반응시킴으로써 제조된다.
- [0172] R_f 값: 0.90 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0173] 다음의 화합물들이 실시예 II와 유사하게 수득된다:
- [0174] (1) 4-클로로-6-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-벤질옥시-퀴나졸린
- [0175] R_f 값: 0.85 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0176] (2) 4-클로로-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린
- [0177] R_f 값: 0.92 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)
- [0178] (3) 4-클로로-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-아세톡시-퀴나졸린
- [0179] 실시예 III
- [0180] 6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-벤질옥시-3H-퀴나졸린-4-온
- [0181] 무수 에탄올 250ml 속의 2-아미노-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-벤조산 15.08g과 포름아미딘 아세테이트 14.40g과의 혼합물을 밤새 환류시킨다. 냉각된 반응 혼합물을 물 250ml와 배합한다. 형성된 침전물을 흡입 여과하고, 70°C에서 건조 컵보드(cupboard)에서 건조시킨다.
- [0182] 수율: 10.00g (이론치의 65%)
- [0183] R_f 값: 0.40 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0184] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 353 [M+H]⁺
- [0185] 다음의 화합물들이 실시예 III과 유사하게 수득된다:
- [0186] (1) 6-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-벤질옥시-3H-퀴나졸린-4-온

- [0187] R_f 값: 0.60 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0188] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 339$ [M+H]⁺
- [0189] (2) 6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-3H-퀴나졸린-4-온
- [0190] R_f 값: 0.48 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0191] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 346$ [M+H]⁺
- [0192] (3) 6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-하이드록시-3H-퀴나졸린-4-온
- [0193] R_f 값: 0.35 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0194] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 362$ [M+H]⁺
- [0195] 실시예 IV
- [0196] 2-아미노-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-벤조산
- [0197] 2-니트로-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-벤조산 16.40g을, 이론치의 수소가 흡수될 때까지, 55°C에서 메탄올 800ml 속에서 라네이 니켈 1.64g의 존재하에 수소화시킨다. 촉매를 여과하고, 여과물을 증발시키면, 목적하는 생성물이 결정화된다.
- [0198] 수율: 15.08g (이론치의 100%)
- [0199] R_f 값: 0.60 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0200] 다음의 화합물들이 실시예 IV와 유사하게 수득된다:
- [0201] (1) 벤질 2-아미노-4-벤질옥시-5-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-벤조에이트
- [0202] R_f 값: 0.70 (실리카 겔, 사이클로헥산/에틸 아세테이트 = 1:1)
- [0203] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 420$ [M+H]⁺
- [0204] (2) 2-아미노-5-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-벤조산
- [0205] R_f 값: 0.43 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0206] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 337$ [M+H]⁺
- [0207] (3) 2-아미노-4-하이드록시-5-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-벤조산
- [0208] R_f 값: 0.23 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/아세트산 = 90:10:1)
- [0209] 실시예 V
- [0210] 2-니트로-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-벤조산
- [0211] 메탄올 속에서 주위 온도에서 벤질 2-니트로-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-벤조에이트와 1N의 수산화나트륨 용액과의 비누화반응에 의해 제조된다.
- [0212] R_f 값: 0.20 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

- [0213] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 374 [M+H]⁺
- [0214] 실시예 VI
- [0215] 벤질 2-니트로-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-벤조에이트
- [0216] 칼륨-3급-부톡사이드 42.60g을 빙육으로 냉각시키면서 N,N-디메틸포름아미드 228ml 속의 테트라하이드로푸란-4-올 38ml에 가한다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 6-니트로-벤조[1,3]디옥솔-5-카복실산 22.90g을 가한다. 1.5시간 후, 반응은 박층 크로마토그래피에 따라 완료되고, 벤질브로마이드 28.94ml를 빙육으로 냉각시키면서 적가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 10% 시트르산 100ml와 배합하고, 주위 온도에서 추가로 1일 동안 교반한다. 이 후, 반응 혼합물을 진공하에 60℃에서 증발시키고, 빙수 800ml에 가한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 배합된 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 디에틸 에테르로 교반하고, 2-니트로-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-벤조산을 부산물로서 결정화시킨다. 이를 여과하고, 여과물을 증발시킨다. 잔여 주요 생성물은 벤질 2-니트로-4-벤질옥시-5-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-벤조에이트이며, 이는 추가의 정제없이 비누화되어 카복실산을 형성한다(실시예 V 참조).
- [0217] 다음의 화합물들이 실시예 VI과 유사하게 수득된다:
- [0218] (1) 벤질 2-니트로-4-벤질옥시-5-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤조에이트
- [0219] R_f 값: 0.75 (실리카 겔, 사이클로헥산/에틸 아세테이트 = 1:1)
- [0220] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺
- [0221] (2) 2-니트로-4-하이드록시-5-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-벤조산
- [0222] 어떠한 반응도 벤질 브로마이드와 함께 수행되지 않는다.
- [0223] R_f 값: 0.40 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/아세트산 = 90:10:1)
- [0224] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 381 [M-H]⁻
- [0225] 실시예 VII
- [0226] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0227] N,N-디메틸포름아미드 5ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드 410mg, N-(3급-부틸옥시카보닐)-2-브로모-에틸아민 240mg 및 탄산칼륨 360mg의 혼합물을 밤새 주위 온도에서 교반한다. 이 후, 추가로 N-(3급-부틸옥시카보닐)-2-브로모-에틸아민 80mg을 가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 추가로 4시간 동안 교반한다. 후처리하기 위해, 이를 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/메탄올(95:5 내지 90:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼을 통해 크로마토그래피시킨다.
- [0228] 수율: 370mg (이론치의 79%)
- [0229] R_f 값: 0.33 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0230] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 544, 546 [M-H]⁻
- [0231] 다음의 화합물이 실시예 VII과 유사하게 수득된다:

- [0232] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0233] R_f 값: 0.38 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0234] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 516, 518 [M+H]^+$
- [0235] 실시예 VIII
- [0236] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0237] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린을 주위 온도에서 디옥산 중의 진한 염산으로 처리함으로써 제조된다.
- [0238] R_f 값: 0.53 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0239] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 403, 405 [M+H]^+$
- [0240] 다음의 화합물들이 실시예 VIII과 유사하게 수득된다:
- [0241] (1) 6-(피페리딘-4-일옥시)-3H-퀴나졸린-4-온 ×2 트리플루오로아세트산
- [0242] 메틸렌 클로라이드 속에서 트리플루오로아세트산과 함께 수행된다.
- [0243] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 246 [M+H]^+$
- [0244] (2) 6-(피페리딘-4-일옥시)-7-하이드록시-3H-퀴나졸린-4-온
- [0245] 메틸렌 클로라이드 속에서 트리플루오로아세트산과 함께 수행된다.
- [0246] R_f 값: 0.60 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0247] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 262 [M+H]^+$
- [0248] 실시예 IX
- [0249] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0250] 메틸렌 클로라이드 100ml 속의 디에틸 아조디카복실레이트 7.80ml의 용액을 주위 온도에서 메틸렌 클로라이드 400ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-하이드록시-7-메톡시-퀴나졸린 10.00g, 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-하이드록시-피페리딘 9.40g 및 트리페닐포스핀 12.40g의 혼합물에 적가한다. 현탁액을 주위 온도에서 3일 동안 교반한 후, 흡입 여과한다. 여과물을 증발시키고, 용리액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(98:2 내지 95:5)을 사용하여 실리카 겔 컬럼을 통해 크로마토그래피시킨다. 수득된 조 생성물을 디이소프로필에테르와 배합하고, 밤새 교반하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다.
- [0251] 수율: 5.34g (이론치의 34%)
- [0252] R_f 값: 0.46 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0253] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 503, 505 [M+H]^+$
- [0254] 실시예 X
- [0255] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(4-브로모-부틸옥시)-퀴나졸린
- [0256] N,N-디메틸포름아미드 5ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-하

이드록시-퀴나졸린 500mg, 1-브로모-4-클로로-프로판 165 μ l 및 탄산칼륨 360mg의 혼합물을 80°C에서 밤새 교반한다. 후처리하기 위해, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 조 생성물을 더 이상의 정제없이 추가로 반응시킨다.

- [0257] 수율: 650mg (이론치의 97%)
- [0258] 다음의 화합물들이 실시예 X과 유사하게 수득된다:
- [0259] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-(4-브로모-부틸옥시)-퀴나졸린
- [0260] R_f 값: 0.84 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0261] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린
- [0262] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 513, 515 [M+H]⁺
- [0263] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린
- [0264] R_f 값: 0.38 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0265] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 543, 545 [M+H]⁺
- [0266] 실시예 XI
- [0267] 1-(2-하이드록시-에틸)-3-메틸-테트라하이드로피리미딘-2-온
- [0268] 주위 온도에서 메탄올 속에서 활성 목탄 상의 팔라듐의 존재하에 1-(2-벤질옥시-에틸)-3-메틸-테트라하이드로피리미딘-2-온을 수소첨가 분해함으로써 제조된다.
- [0269] R_f 값: 0.23 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0270] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 159 [M+H]⁺
- [0271] 실시예 XII
- [0272] 1-(2-벤질옥시-에틸)-3-메틸-테트라하이드로피리미딘-2-온
- [0273] 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 속에서 칼륨-3급-부톡사이드의 존재하에 1-(2-벤질옥시-에틸)-테트라하이드로피리미딘-2-온을 메틸 요오드화물과 반응시킴으로써 제조된다.
- [0274] R_f 값: 0.62 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0275] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 249 [M+H]⁺
- [0276] 실시예 XIII
- [0277] 1-(2-벤질옥시-에틸)-테트라하이드로피리미딘-2-온
- [0278] 1-(2-벤질옥시-에틸)-3-(3-클로로-프로필)-요소를 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 속의 칼륨-3급-부톡사이드로 처리함으로써 제조된다.
- [0279] R_f 값: 0.42 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)

- [0280] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 235 [M+H]⁺
- [0281] 실시예 XIV
- [0282] 1-(2-벤질옥시-에틸)-테트라하이드로피리미딘-2-온
- [0283] 2-벤질옥시-에틸아민을 테트라하이드로푸란 속의 3-클로로-프로필-이소시아네이트와 반응시킴으로써 제조된다.
- [0284] R_f 값: 0.73 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0285] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 271, 273 [M+H]⁺
- [0286] 실시예 XV
- [0287] 3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-사이클로헥산올
- [0288] 3-아미노-사이클로헥산올을 50℃에서 디옥산/물(2:1)의 혼합물 속에서 트리에틸아민의 존재하에 디-3급-부틸 피로카보네이트와 반응시킴으로써 제조된다.
- [0289] R_f 값: 0.34 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0290] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 214 [M-H]⁻
- [0291] 다음의 화합물이 실시예 XV와 유사하게 수득된다:
- [0292] (1) 시스-4-[N-(3급-부틸옥시카보닐)-N-메틸-아미노]-사이클로헥산올
- [0293] 반응은 메탄올 속에서 일어난다.
- [0294] R_f 값: 0.70 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)
- [0295] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 230 [M+H]⁺
- [0296] 실시예 XVI
- [0297] 6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-3H-퀴나졸린-4-온
- [0298] 6-(피페리딘-4-일옥시)-3H-퀴나졸린-4-온 ×2 트리플루오로아세트산을 테트라하이드로푸란 속에서 트리에틸아민의 존재하에 트리플루오로아세트산 무수물과 반응시킴으로써 제조된다.
- [0299] R_f 값: 0.48 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0300] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 342 [M+H]⁺
- [0301] 다음의 화합물이 실시예 XVI과 유사하게 수득된다:
- [0302] (1) 6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-하이드록시-3H-퀴나졸린-4-온
- [0303] 메탄올 속에서 훔니그(Hunig) 염기의 존재하에 메틸 트리플루오로아세테이트와 함께 수행된다.
- [0304] R_f 값: 0.80 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 4:1)
- [0305] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 358 [M+H]⁺

- [0306] 실시예 XVII
- [0307] 2-니트로-5-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-벤조산
- [0308] 칼륨-3급-부톡사이드 21.00g을 빙옥으로 냉각시키면서 N,N-디메틸포름아미드 120ml 속의 1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-올 25.14g에 뱃치식으로 가하고, 온도를 10℃ 이하로 유지시킨다. 혼합물을 빙옥으로 냉각시키면서 추가로 30분 동안 교반한 후, 5-플루오로-2-니트로-벤조산 11.60g을 가한다. 추가로 3시간 후, 반응 혼합물을 물에 쏟아붓고, 진한 염산을 사용하여 pH 1로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상을 묽은 시트르산 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 디에틸 에테르와 함께 분쇄하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다. 생성물을 몇 시간 동안 정치시킨 후 여과물로 결정화하고, 이를 또한 흡입 여과하고 건조시킨다.
- [0309] 수율: 9.58g (이론치의 42%)
- [0310] R_f 값: 0.43 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/아세트산 = 90:10:1)
- [0311] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 367[M+H]⁺
- [0312] 실시예 XVIII
- [0313] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-브롬아세틸-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린 및 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-클로로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린
- [0314] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린을 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속에서 휘니그 염기의 존재하에 브로모아세트산 클로라이드와 반응시킴으로써 제조된다. 브롬 및 염소 화합물의 혼합물이 수득된다.
- [0315] R_f 값: 0.43 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0316] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 493, 495, 497 [M1+H]⁺ 및 449, 451, 453 [M2+H]⁺
- [0317] 다음의 화합물이 실시예 XVIII과 유사하게 수득된다:
- [0318] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-클로로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0319] 반응은 클로로아세틸 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0320] R_f 값: 0.59 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0321] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 477, 479, 481 [M-H]⁻
- [0322] 실시예 XIX
- [0323] 1-메틸-3-[[1,4]옥사제판-4-일)카보닐]-3H-이미다졸-1-이움-요오디드
- [0324] 3-[[1,4]옥사제판-4-일)카보닐]-3H-이미다졸을 주위 온도에서 아세토니트릴 중의 메틸 요오드화물과 반응시킴으로써 제조된다. 조 생성물을 추가의 정제없이 반응시킨다.
- [0325] 다음의 화합물들이 실시예 XIX와 유사하게 수득된다:
- [0326] (1) 1-메틸-3-[(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-3H-이미다졸-1-이움-요오디드
- [0327] R_f 값: 0.12 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0328] (2) 1-메틸-3-[(2-메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-3H-이미다졸-1-이움-요오디드

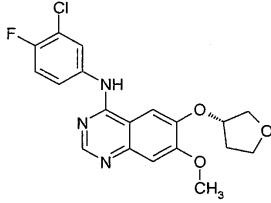
- [0329] R_f 값: 0.02 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0330] 실시예 XX
- [0331] 3-[(1,4)옥사제판-4-일]카보닐]-3H-이미다졸
- [0332] [1,4]옥사제판을 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속에서 트리에틸아민의 존재하에 N,N'-카보닐다이이미다졸과 반응시킴으로써 제조된다.
- [0333] R_f 값: 0.30 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0334] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 196 [M+H]⁺
- [0335] 이하의 화합물들이 실시예 XX와 유사하게 수득된다:
- [0336] (1) 3-[(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-3H-이미다졸
- [0337] R_f 값: 0.46 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0338] (2) 3-[(2-메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-3H-이미다졸
- [0339] R_f 값: 0.43 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0340] 실시예 XXI
- [0341] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린
- [0342] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-아세톡시-퀴나졸린-하이드로클로라이드를 주위 온도에서 메탄올 속의 포화 탄산수소나트륨 용액으로 처리함으로써 제조된다. 목적하는 생성물 이외에, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린이 또한 부산물로서 분리된다.
- [0343] R_f 값: 0.20 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 20:1)
- [0344] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 483, 485 [M-H]⁻
- [0345] 다음의 화합물들이 실시예 XXI와 유사하게 수득된다:
- [0346] (1) 4-[(3-에틸닐-페닐)아미노]-6-하이드록시-7-메톡시-퀴나졸린
- [0347] 에탄올 속에서 40% 수산화나트륨 용액과 함께 수행된다.
- [0348] R_f 값: 0.32 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)
- [0349] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 292 [M+H]⁺
- [0350] 실시예 XXII
- [0351] 6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-아세톡시-3H-퀴나졸린-4-온
- [0352] 6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-하이드록시-3H-퀴나졸린-4-온을 80℃에서 피리딘 중의 무수 아세트산과 반응시킴으로써 제조된다.
- [0353] R_f 값: 0.60 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0354] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 400 [M+H]⁺

[0355] 최종 화합물의 제조:

[0356] 실시예 1

[0357] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



[0358]

[0359] 아세트니트릴 6ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-하이드록시-7-메톡시-퀴나졸린 300mg을 (R)-3-하이드록시-테트라하이드로푸란 114 μ l 및 트리페닐포스핀 370mg과 배합한다. 이 후, 디에틸 아조디카복실레이트 234 μ l를 가하고, 반응 혼합물을 밤새 주위 온도에서 교반한다. 후처리를 하기 위해, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공하에 증발시킨다. 조 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/메탄올(95:5)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피에 의해 정제한다.

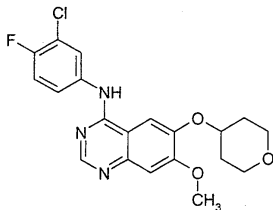
[0360] 수율: 53mg (이론치의 15%)

[0361] 융점: 178 $^{\circ}$ C

[0362] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 390, 392 [M+H]⁺

[0363] 다음의 화합물들이 실시예 1과 유사하게 수득된다:

[0364] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린

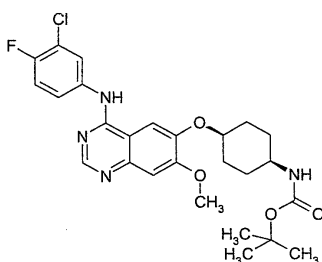


[0365]

[0366] R_f 값: 0.54 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

[0367] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 404, 406 [M+H]⁺

[0368] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-사이클로hexan-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

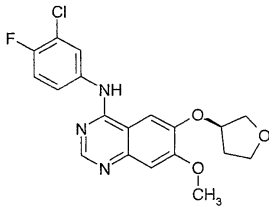


[0369]

[0370] R_f 값: 0.70 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

[0371] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 517, 519 [M+H]⁺

[0372] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린

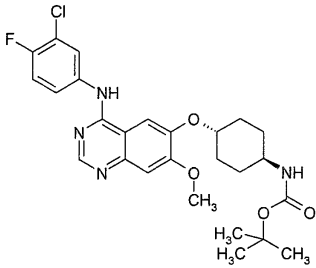


[0373]

[0374] R_f 값: 0.64 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

[0375] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 390, 392 [M+H]⁺

[0376] (4) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[트랜스-4-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-사이클로hex산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

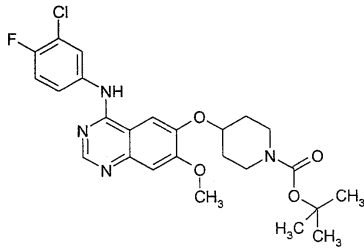


[0377]

[0378] R_f 값: 0.65 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

[0379] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 517, 519 [M+H]⁺

[0380] (5) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

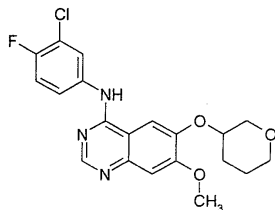


[0381]

[0382] 융점: 184℃

[0383] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 503, 505 [M+H]⁺

[0384] (6) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린

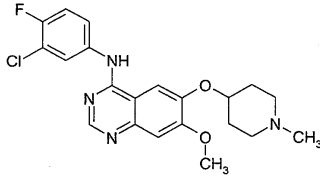


[0385]

[0386] R_f 값: 0.52 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0387] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 404, 406 [M+H]⁺

[0388] (7) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



[0389]

[0390] 용점: 218℃

[0391] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

[0392] (8) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[(S)-1-(3급-부틸옥시카보닐)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

[0393] 메틸렌 클로라이드 속에서 디이소프로필 아조디카복실레이트와 함께 수행된다.

[0394] R_f 값: 0.51 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0395] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 489, 491 [M+H]⁺

[0396] (9) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

[0397] 메틸렌 클로라이드 속에서 디이소프로필 아조디카복실레이트와 함께 수행된다.

[0398] R_f 값: 0.56 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0399] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 501, 503 [M-H]⁻

[0400] (10) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-[2-(3-메틸-2-옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일)-에톡시]-퀴나졸린

[0401] 메틸렌 클로라이드 속에서 디이소프로필 아조디카복실레이트와 함께 수행된다.

[0402] 용점: 235℃

[0403] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 516, 518 [M+H]⁺

[0404] (11) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

[0405] 메틸렌 클로라이드 속에서 디이소프로필 아조디카복실레이트와 함께 수행된다.

[0406] R_f 값: 0.68 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

[0407] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 515, 517 [M-H]⁻

[0408] (12) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[N-(3급-부틸옥시카보닐)-N-메틸-아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린

[0409] 메틸렌 클로라이드 속에서 디이소프로필 아조디카복실레이트와 함께 수행된다.

[0410] R_f 값: 0.37 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0411] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

[0412] (13) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[N-(3급-부틸옥시카보닐)-N-메틸-아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린

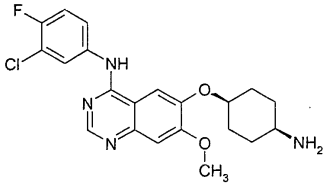
[0413] 메틸렌 클로라이드 속에서 디이소프로필 아조디카복실레이트와 함께 수행된다.

[0414] 용점: 231℃

[0415] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

[0416] 실시예 2

[0417] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-아미노-사이클로hex산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린 × 트리플루오로아세트산



[0418]

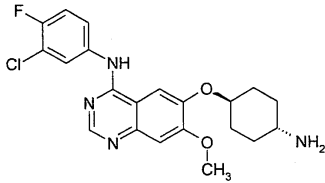
[0419] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-사이클로hex산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린을 주위 온도에서 메틸렌 클로라이드 속에서 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제조된다.

[0420] 융점: 221℃

[0421] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

[0422] 다음의 화합물들이 실시예 2와 유사하게 수득된다:

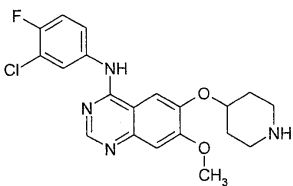
[0423] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-아미노-사이클로hex산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



[0424]

[0425] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

[0426] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린 × 트리플루오로아세트산



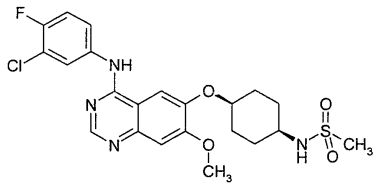
[0427]

[0428] 융점: 232℃

[0429] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M+H]⁺

[0430] 실시예 3

[0431] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-메탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



[0432]

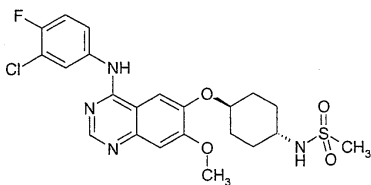
[0433] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린 × 트리플루오로아세트산을 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속에서 휘니그 염기의 존재하에 메탄설포산 클로라이드와 반응시킴으로써 제조된다.

[0434] R_f 값: 0.77 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 40:10:1)

[0435] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 495, 497 [M+H]⁺

[0436] 다음의 화합물들이 실시예 3과 유사하게 수득된다:

[0437] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린

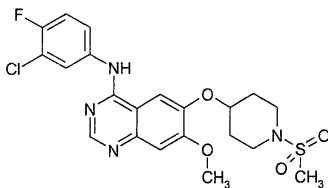


[0438]

[0439] R_f 값: 0.20 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)

[0440] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 495, 497 [M+H]⁺

[0441] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



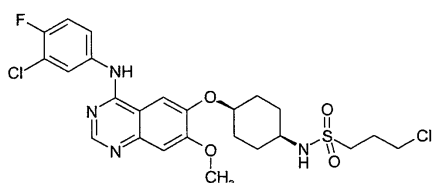
[0442]

[0443] R_f 값: 0.59 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)

[0444] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 481, 483 [M+H]⁺

[0445] (3)

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[(3-클로로-프로필)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린



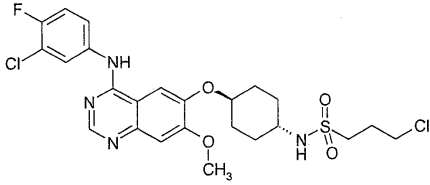
[0446]

[0447] 반응은 3-클로로프로판설포닐 클로라이드와 함께 일어난다.

[0448] R_f 값: 0.79 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

[0449] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 555, 557, 559 [M-H]⁻

[0450] (4) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(3-클로로-프로필)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린



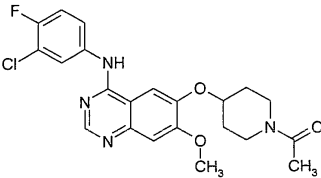
[0451]

[0452] 반응은 3-클로로프로판설포닐 클로라이드와 함께 일어난다.

[0453] R_f 값: 0.42 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)

[0454] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 557, 559, 561 [M+H]⁺

[0455] (5) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸카보닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



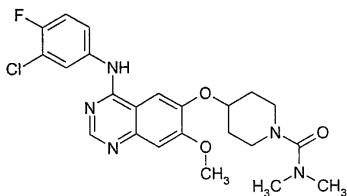
[0456]

[0457] 반응은 무수 아세트산과 함께 일어난다.

[0458] 융점: 216°C

[0459] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 445, 447 [M+H]⁺

[0460] (6) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(디메틸아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린



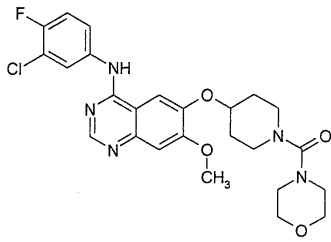
[0461]

[0462] 반응은 N,N-디메틸카바모일클로라이드와 함께 일어난다.

[0463] R_f 값: 0.28 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0464] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 474, 476 [M+H]⁺

[0465] (7) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린



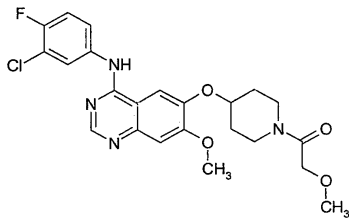
[0466]

[0467] 반응은 아세트니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.

[0468] R_f 값: 0.37 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0469] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 516, 518 [M+H]⁺

[0470] (8) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-[(메톡시메틸)카보닐]-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



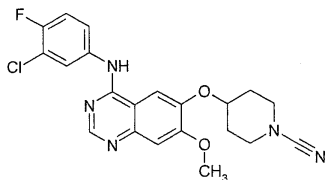
[0471]

[0472] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.

[0473] R_f 값: 0.80 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0474] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

[0475] (9) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



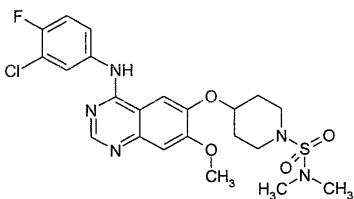
[0476]

[0477] 반응은 메틸렌 클로라이드 속에서 브로모시아노젠과 함께 일어난다.

[0478] R_f 값: 0.40 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0479] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 428, 430 [M+H]⁺

[0480] (10) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-[(디메틸아미노)설폰닐]-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



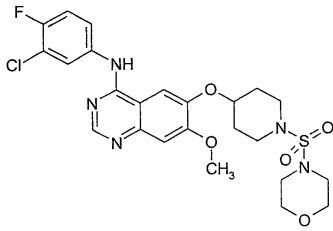
[0481]

[0482] 반응은 아세트니트릴 속에서 N,N-디메틸설포닐클로라이드와 함께 일어난다.

[0483] R_f 값: 0.24 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0484] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

[0485] (11) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)설폰닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린



[0486]

[0487] 반응은 아세트니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)설폰닐 클로라이드와 함께 일어난다.

[0488] R_f 값: 0.29 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0489] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 552, 554 [M+H]⁺

[0490] (12) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린

[0491] R_f 값: 0.33 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0492] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 481, 483 [M+H]⁺

[0493] (13) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-1-메탄설폰닐-피롤리딘-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린

[0494] 융점: 249°C

[0495] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 467, 469 [M+H]⁺

[0496] (14) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-메탄설폰닐아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

[0497] R_f 값: 0.49 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0498] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

[0499] (15) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아세틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린

[0500] 반응은 무수 아세트산과 함께 일어난다.

[0501] R_f 값: 0.51 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0502] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 488, 490 [M+H]⁺

[0503] (16) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(디메틸아미노)설폰닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린

[0504] 반응은 아세트니트릴 속에서 N,N-디메틸설폰닐클로라이드와 함께 일어난다.

[0505] R_f 값: 0.69 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)

[0506] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

[0507] (17) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린

[0508] 반응은 아세트니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.

- [0509] R_f 값: 0.38 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0510] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺
- [0511] (18) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)설폰닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0512] 반응은 아세토니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)설폰닐 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0513] 융점: 237℃
- [0514] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 564, 566 [M-H]⁻
- [0515] (19) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(3-메탄설폰닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0516] R_f 값: 0.66 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0517] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 493, 495 [M-H]⁻
- [0518] (20) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-아세틸아미노-에톡시)-퀴나졸린
- [0519] 반응은 아세토니트릴 속에서 아세틸클로라이드와 함께 일어난다.
- [0520] 융점: 224℃
- [0521] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺
- [0522] (21) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메탄설폰닐아미노-에톡시)-퀴나졸린
- [0523] 융점: 227℃
- [0524] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 511, 513 [M+H]⁺
- [0525] (22) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-3-아세틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0526] 반응은 아세토니트릴 속에서 아세틸클로라이드와 함께 일어난다. 시스- 및 트랜스-이성체는 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피에 의해 분리된다.
- [0527] R_f 값: 0.43 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0528] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 459, 461 [M+H]⁺
- [0529] (23) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-3-아세틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0530] 반응은 아세토니트릴 속에서 아세틸클로라이드와 함께 일어난다. 시스- 및 트랜스-이성체는 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피에 의해 분리된다.
- [0531] R_f 값: 0.49 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0532] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 459, 461 [M+H]⁺
- [0533] (24) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(3-아세틸아미노-프로필옥시)-퀴나졸린
- [0534] 반응은 아세틸클로라이드와 함께 일어난다.
- [0535] 융점: 225℃

- [0536] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 489, 491 [M+H]⁺
- [0537] (25) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(3-메탄설포닐아미노-프로필옥시)-퀴나졸린
- [0538] 융점: 222℃
- [0539] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 525, 527 [M+H]⁺
- [0540] (26) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린
- [0541] R_f 값: 0.44 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0542] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 451, 453 [M+H]⁺
- [0543] (27) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0544] 반응은 아세트오니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0545] R_f 값: 0.40 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0546] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺
- [0547] (28) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-아세틸-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린
- [0548] 반응은 무수 아세트산과 함께 일어난다.
- [0549] R_f 값: 0.50 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0550] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 415, 417 [M+H]⁺
- [0551] (29) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(디메틸아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0552] 반응은 N,N-디메틸카바모일클로라이드와 함께 일어난다.
- [0553] R_f 값: 0.47 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0554] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 444, 446 [M+H]⁺
- [0555] (30) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-아세틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0556] 반응은 무수 아세트산과 함께 일어난다.
- [0557] R_f 값: 0.50 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0558] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 459, 461 [M+H]⁺
- [0559] (31)
4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(디메틸아미노)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0560] 반응은 N,N-디메틸카바모일클로라이드와 함께 일어난다.
- [0561] R_f 값: 0.40 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0562] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 488, 490 [M+H]⁺
- [0563] (32) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[트랜스-4-(2-메톡시-아세틸아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0564] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.

- [0565] R_f 값: 0.35 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0566] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 489, 491 [M+H]⁺
- [0567] (33) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-퀴나졸린
- [0568] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0569] R_f 값: 0.41 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0570] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 445, 447 [M+H]⁺
- [0571] (34) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-이소프로필옥시카보닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0572] 반응은 이소프로필 클로로포르메이트와 함께 일어난다.
- [0573] R_f 값: 0.67 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 98:2:1)
- [0574] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 489, 491 [M+H]⁺
- [0575] (35) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린
- [0576] 반응은 메틸렌 클로라이드 속에서 브로모시아노젠과 함께 일어난다.
- [0577] R_f 값: 0.49 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0578] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 396, 398 [M-H]⁻
- [0579] (36) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(디메틸아미노)설포닐]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0580] 반응은 아세토니트릴 속에서 N,N-디메틸설포모일클로라이드와 함께 일어난다.
- [0581] R_f 값: 0.34 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0582] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 480, 482 [M+H]⁺
- [0583] (37) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)설포닐]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0584] 반응은 아세토니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)설포닐 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0585] R_f 값: 0.15 (실리카 겔, 사이클로헥산/에틸 아세테이트 = 1:1)
- [0586] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 522, 524 [M+H]⁺
- [0587] (38) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아세틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-퀴나졸린
- [0588] 반응은 아세토니트릴 속에서 무수 아세트산과 함께 일어난다.
- [0589] 융점: 221°C
- [0590] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺
- [0591] (39) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(디에틸아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0592] 반응은 N,N-디에틸카바모일클로라이드와 함께 일어난다.
- [0593] R_f 값: 0.40 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 95:5:1)
- [0594] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 502, 504 [M+H]⁺
- [0595] (40) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(피페리딘-1-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린

- [0596] 반응은 (피페리딘-1-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0597] R_f 값: 0.51 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 95:5:1)
- [0598] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): $m/z = 512, 514 [M-H]^-$
- [0599] (41) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(피롤리딘-1-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0600] 반응은 (피롤리딘-1-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0601] 융점: 237°C
- [0602] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 500, 502 [M+H]^+$
- [0603] (42) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(4-메틸-피페라진-1-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0604] 반응은 (4-메틸-피페라진-1-일)카보닐클로라이드-하이드로클로라이드와 함께 일어난다.
- [0605] R_f 값: 0.28 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0606] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): $m/z = 527, 529 [M-H]^-$
- [0607] (43) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-메탄설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0608] 반응은 메틸렌 클로라이드 속에서 일어난다.
- [0609] R_f 값: 0.71 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0610] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 509, 511 [M+H]^+$
- [0611] (44) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-아세틸-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0612] 반응은 무수 아세트산과 함께 일어난다.
- [0613] 융점: 234°C
- [0614] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 473, 475 [M+H]^+$
- [0615] (45) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[N-(2-메톡시-아세틸)-N-메틸-아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0616] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0617] R_f 값: 0.40 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0618] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 503, 505 [M+H]^+$
- [0619] (46) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-디메틸아미노카보닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0620] 반응은 N,N-디메틸카바모일클로라이드와 함께 일어난다.
- [0621] R_f 값: 0.51 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0622] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 502, 504 [M+H]^+$
- [0623] (47) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린

- [0624] 반응은 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0625] R_f 값: 0.50 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0626] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 544, 546 [M+H]^+$
- [0627] (48) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)설포닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0628] 반응은 아세토니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)설포닐 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0629] R_f 값: 0.24 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0630] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 580, 582 [M+H]^+$
- [0631] (49) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-디메틸아미노설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0632] 반응은 아세토니트릴 속에서 N,N-디메틸설포닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0633] R_f 값: 0.53 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)
- [0634] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 538, 540 [M+H]^+$
- [0635] (50) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-에탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0636] 반응은 메틸렌 클로라이드 속에서 에탄설포닐 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0637] R_f 값: 0.41 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)
- [0638] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 509, 511 [M+H]^+$
- [0639] (51) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-에톡시-퀴나졸린
- [0640] 반응은 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0641] R_f 값: 0.48 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0642] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 530, 532 [M+H]^+$
- [0643] (52) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린
- [0644] R_f 값: 0.50 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0645] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 495, 497 [M+H]^+$
- [0646] (53) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-에톡시-퀴나졸린
- [0647] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0648] R_f 값: 0.40 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 20:1)
- [0649] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 489, 491 [M+H]^+$
- [0650] (54) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린
- [0651] R_f 값: 0.47 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

- [0652] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 525, 527 [M+H]⁺
- [0653] (55) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린
- [0654] 반응은 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0655] R_f 값: 0.48 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0656] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 560, 562 [M+H]⁺
- [0657] (56) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린
- [0658] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0659] R_f 값: 0.48 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0660] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 519, 521 [M+H]⁺
- [0661] (57) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-아세틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0662] 반응은 무수 아세트산과 함께 일어난다.
- [0663] 융점: 281°C
- [0664] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 459, 461 [M+H]⁺
- [0665] (58) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(2-메톡시-아세틸아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0666] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0667] 융점: 264°C
- [0668] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 489, 491 [M+H]⁺
- [0669] (59) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(피페리딘-1-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0670] 반응은 (피페리딘-1-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0671] 융점: 253°C
- [0672] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺
- [0673] (60) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(4-메틸-피페라진-1-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0674] 반응은 (4-메틸-피페라진-1-일)카보닐클로라이드-하이드로클로라이드와 함께 일어난다.
- [0675] 융점: 262°C
- [0676] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺
- [0677] (61) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-에탄설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0678] 반응은 메틸렌 클로라이드 속에서 에탄설폰산 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0679] R_f 값: 0.19 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

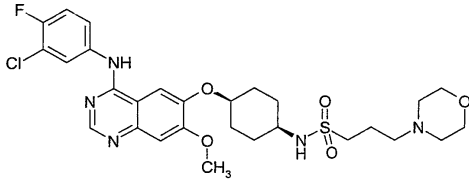
- [0680] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 523, 525 [M+H]⁺
- [0681] (62) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0682] 반응은 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0683] R_f 값: 0.33 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0684] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺
- [0685] (63) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[(모르폴린-4-일)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0686] 반응은 아세토니트릴 속에서 (모르폴린-4-일)설포닐 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0687] R_f 값: 0.81 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0688] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 566, 568 [M+H]⁺
- [0689] (64) 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0690] 반응은 무수 아세트산과 함께 일어난다.
- [0691] R_f 값: 0.30 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0692] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺
- [0693] (65) 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0694] 반응은 메톡시아세트산 클로라이드와 함께 일어난다.
- [0695] R_f 값: 0.37 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0696] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺
- [0697] (66) 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0698] R_f 값: 0.59 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0699] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 453 [M+H]⁺
- [0700] (67) 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0701] 반응은 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.
- [0702] R_f 값: 0.43 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0703] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺
- [0704] (68) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[트랜스-4-(N-메탄설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0705] R_f 값: 0.50 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0706] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 509, 511 [M+H]⁺
- [0707] (69) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-{N-[(모르폴린-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0708] 반응은 (모르폴린-4-일)카보닐클로라이드와 함께 일어난다.

[0709] R_f 값: 0.54 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0710] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 544, 546 [M+H]⁺

[0711] 실시예 4

[0712] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{[3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



[0713]

[0714] 모르폴린 23 μ l를 아세트니트릴 2ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{[3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린 60mg에 가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류시킨다. 후 처리하기 위해, 혼합물을 에틸 아세테이트 속에 흡수시키고, 물로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 조 생성물을 용리액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(9:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼을 통해 정제한다.

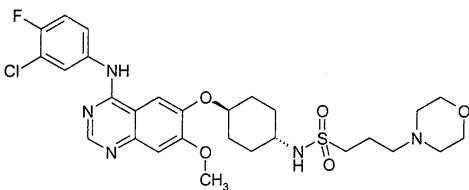
[0715] 수율: 18mg (이론치의 27%)

[0716] R_f 값: 0.36 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

[0717] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 608, 610 [M+H]⁺

[0718] 다음의 화합물들이 실시예 4와 유사하게 수득된다:

[0719] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-{[3-(모르폴린-4-일)-프로필]설포닐아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린



[0720]

[0721] R_f 값: 0.16 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)

[0722] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 608, 610 [M+H]⁺

[0723] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-[4-(모르폴린-4-일)-부틸옥시]-퀴나졸린

[0724] 100 $^{\circ}$ C에서 N-메틸피롤리돈 속에서 탄산나트륨 및 요오드화나트륨의 존재하에 수행된다.

[0725] R_f 값: 0.18 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 40:10:0.5)

[0726] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

[0727] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-[4-(모르폴린-4-일)-부틸옥시]-퀴나졸린

- [0728] 100℃에서 N-메틸피롤리돈 속에서 탄산나트륨 및 요오드화나트륨의 존재하에 수행된다.
- [0729] R_f 값: 0.32 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 80:20:1)
- [0730] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 517, 519 [M+H]⁺
- [0731] (4) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)아세틸]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0732] 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속에서 휘니그 염기의 존재하에 수행된다.
- [0733] R_f 값: 0.30 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0734] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺
- [0735] (5) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-디메틸아미노아세틸-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린
- [0736] 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속에서 휘니그 염기의 존재하에 수행된다.
- [0737] R_f 값: 0.11 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0738] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺
- [0739] (6) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-디메틸아미노아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0740] 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속에서 휘니그 염기의 존재하에 수행된다.
- [0741] R_f 값: 0.19 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0742] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 488, 490 [M+H]⁺
- [0743] (7) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)아세틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0744] 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속에서 휘니그 염기의 존재하에 수행된다.
- [0745] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺
- [0746] 실시예 5
- [0747] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-피롤리딘-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0748] 디옥산 5ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[(S)-1-(3급-부틸옥시-카보닐)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린 370mg의 용액을 진한 염산 0.32ml와 배합하고, 주위 온도에서 밤새 교반한다. 형성된 침전물을 흡입 여과하고, 다량의 디옥산으로 세척한다. 조 생성물을 소량의 메탄올 속에 용해시키고, 동일한 양의 에틸 아세테이트를 첨가하여 재침전시킨다. 수득된 백색 고체를 흡입 여과하고 건조시킨다.
- [0749] 수율: 200mg (이론치의 57%)
- [0750] 융점: 281℃
- [0751] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺
- [0752] 다음의 화합물들이 실시예 5와 유사하게 수득된다:
- [0753] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0754] 융점: 263℃
- [0755] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 403, 505 [M+H]⁺

- [0756] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0757] 융점: 277℃
- [0758] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 446, 448 [M+H]⁺
- [0759] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(3-아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0760] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺
- [0761] (4) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-아미노-에톡시)-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0762] 메틸렌 클로라이드 속에서 이소프로판올 염산(5-6M)과 함께 수행된다.
- [0763] R_f 값: 0.58 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0764] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 433, 435 [M+H]⁺
- [0765] (5) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(3-아미노-프로필옥시)-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0766] 메틸렌 클로라이드 속에서 이소프로판올 염산(5-6M)과 함께 수행된다.
- [0767] R_f 값: 0.44 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 메탄올/5% 수성 염화나트륨 용액 = 7:3)
- [0768] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 447, 449 [M+H]⁺
- [0769] (6) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0770] R_f 값: 0.50 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0771] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺
- [0772] (7) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0773] 메틸렌 클로라이드 속에서 이소프로판올 염산(5-6M)과 함께 수행된다.
- [0774] R_f 값: 0.35 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0775] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺
- [0776] (8) 4-[(3-에틸닐-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0777] 메틸렌 클로라이드 속에서 이소프로판올 염산(5-6M)과 함께 수행된다.
- [0778] R_f 값: 0.50 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0779] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 375 [M+H]⁺
- [0780] (9) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드
- [0781] 융점: 251℃
- [0782] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺

[0783] 실시예 6

[0784] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린

[0785] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-벤질옥시-퀴나졸린-하이드로클로라이드 9.00g과 트리플루오로아세트산 50ml와의 혼합물을 1.5시간 동안 100℃로 가열한다. 이 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 아세트니트릴 10ml 속에 흡수시킨다. 당해 용액을 격렬하게 교반하면서 포화 탄산수소나트륨 용액 100ml에 적가한다. 1.5시간 후, 형성된 침전물을 흡입 여과시키고, 물로 수 회 세척한다. 조 생성물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다.

[0786] 수율: 5.90g (이론치의 87%)

[0787] R_f 값: 0.21 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)

[0788] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 390, 392 [M+H]⁺

[0789] 다음의 화합물이 실시예 6과 유사하게 수득된다:

[0790] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린

[0791] R_f 값: 0.44 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

[0792] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 376, 378 [M+H]⁺

[0793] 실시예 7

[0794] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-퀴나졸린

[0795] N,N-디메틸포름아미드 5ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린 300mg, 3-(모르폴린-4-일)-프로필클로라이드 130mg 및 탄산칼륨 530mg의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한다. 후처리하기 위해, 반응 혼합물을 물 25ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다.

[0796] 수율: 250mg (이론치의 63%)

[0797] 융점: 205℃

[0798] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 517, 519 [M+H]⁺

[0799] 다음의 화합물들이 실시예 7과 유사하게 수득된다:

[0800] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-[2-(모르폴린-4-일)-에톡시]-퀴나졸린

[0801] R_f 값: 0.33 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 40:10:0.5)

[0802] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 503, 505 [M+H]⁺

[0803] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린

[0804] R_f 값: 0.76 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)

[0805] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 418, 420 [M+H]⁺

[0806] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-[3-(모르폴린-4-일)-프로필

옥시]-퀴나졸린

- [0807] R_f 값: 0.20 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0808] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 501, 503[M-H]⁻
- [0809] (4)
4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-[2-(모르폴린-4-일)-에톡시]-퀴나졸린
- [0810] R_f 값: 0.19 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0811] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 489, 491 [M+H]⁺
- [0812] (5) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린
- [0813] R_f 값: 0.57 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0814] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 448, 450 [M+H]⁺
- [0815] (6) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-[2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에톡시]-퀴나졸린
- [0816] R_f 값: 0.64 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 95:5:0.1)
- [0817] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 533, 535 [M+H]⁺
- [0818] (7) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-[3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-프로필옥시]-퀴나졸린
- [0819] R_f 값: 0.74 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 95:5:0.1)
- [0820] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 547, 549 [M+H]⁺
- [0821] 실시예 8
- [0822] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린
- [0823] 메탄올 35ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-트리플루오로아세틸-피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린-하이드로클로라이드 4.55g의 용액을 (3N) 수산화나트륨 용액 13ml와 배합하고, 주위 온도에서 약 30분 동안 교반한다. 후처리하기 위해, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다.
- [0824] 수율: 3.00g (이론치의 89%)
- [0825] R_f 값: 0.48 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)
- [0826] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M+H]⁺
- [0827] 다음의 화합물들이 실시예 8과 유사하게 수득된다:
- [0828] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린
- [0829] R_f 값: 0.20 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0830] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

- [0831] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린
- [0832] R_f 값: 0.10 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0833] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 447, 449 [M+H]⁺
- [0834] 실시예 9
- [0835] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(에틸아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0836] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린을 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 속의 에틸 이소시아네이트와 반응시킴으로써 제조된다.
- [0837] R_f 값: 0.53 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0838] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 474, 476 [M+H]⁺
- [0839] 다음의 화합물들이 실시예 9와 유사하게 수득된다:
- [0840] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(이소프로필아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0841] 융점: 236℃
- [0842] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 486, 488 [M-H]⁻
- [0843] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(페닐아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0844] R_f 값: 0.70 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 95:5:0.1)
- [0845] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 522, 524 [M+H]⁺
- [0846] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(에틸아미노)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0847] R_f 값: 0.38 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0848] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 502, 504 [M+H]⁺
- [0849] 실시예 10
- [0850] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(디메틸아미노)카보닐메틸]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0851] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-퀴나졸린을 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 속에서 탄산칼륨의 존재하에 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드와 반응시킴으로써 제조된다.
- [0852] R_f 값: 0.24 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0853] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺
- [0854] 다음의 화합물들이 실시예 10과 유사하게 수득된다:
- [0855] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐메틸]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린
- [0856] R_f 값: 0.42 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

- [0857] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺
- [0858] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-아미노카보닐메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0859] 융점: 251℃
- [0860] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 460, 462 [M+H]⁺
- [0861] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(디메틸아미노)카보닐메틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0862] 융점: 233℃
- [0863] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 488, 490 [M+H]⁺
- [0864] (4) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐메틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0865] 융점: 245℃
- [0866] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺
- [0867] 실시예 11
- [0868] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(테트라하이드로피란-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0869] 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 90mg 및 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트 250mg을 N,N-디메틸포름아미드 5ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드 300mg, 테트라하이드로피란-4-카복실산 82mg 및 휘닉스 염기 0.54ml의 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한다. 후처리하기 위해, 이를 에틸 아세테이트 25ml와 배합하고, 물, 10% 탄산칼륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 소량의 에틸 아세테이트와 함께 교반하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다.
- [0870] 수율: 250mg (이론치의 77%)
- [0871] R_f 값: 0.43 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0872] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺
- [0873] 다음의 화합물들이 실시예 11과 유사하게 수득된다:
- [0874] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(테트라하이드로피란-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0875] R_f 값: 0.44 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0876] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 529, 531 [M+H]⁺
- [0877] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(테트라하이드로피란-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0878] R_f 값: 0.31 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)
- [0879] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 543, 545 [M+H]⁺

- [0880] 실시예 12
- [0881] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[[([1,4]옥사제판-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린}
- [0882] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드 및 트리에틸아민 1.05ml를 메틸렌 클로라이드 10ml 속의 1-메틸-3-[[([1,4]옥사제판-4-일)카보닐]-3H-이미다졸-1-이움-요오디드 900mg에 가한다. 황색 현탁액을 주위 온도에서 약 24시간 동안 교반한다. 후처리하기 위해, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 50ml와 배합하고, 물 및 10% 시트르산으로 추출한다. 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 용리액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 암모니아를 사용하여 실리카 겔 컬럼을 통해 크로마토그래피시킨다. 목적하는 생성물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다.
- [0883] 수율: 800mg (이론치의 80%)
- [0884] R_f 값: 0.30 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0885] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 530, 532 [M+H]^+$
- [0886] 다음의 화합물들이 실시예 12와 유사하게 수득된다:
- [0887] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0888] R_f 값: 0.41 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0889] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 544, 546 [M+H]^+$
- [0890] (2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(2-메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0891] R_f 값: 0.50 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0892] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 530, 532 [M+H]^+$
- [0893] 실시예 13
- [0894] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린
- [0895] 37% 포르말린 수용액 35 μ l 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 110mg을 테트라하이드로푸란 1ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린 175mg에 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한다. 후처리하기 위해, 포화 탄산수소나트륨 용액 5ml를 가하고, 혼합물을 완전히 교반한다. 이 후, 에틸 아세테이트 20ml를 가하고, 수성 상을 분리시킨다. 유기 상을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 디이소프로필에테르와 함께 교반하고, 흡입 여과시키고, 건조시킨다.
- [0896] 수율: 144mg (이론치의 80%)
- [0897] R_f 값: 0.80 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 60:10:1)
- [0898] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 431, 433 [M+H]^+$
- [0899] 다음의 화합물들이 실시예 13과 유사하게 수득된다:
- [0900] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린

- [0901] R_f 값: 0.85 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 60:10:1)
- [0902] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺
- [0903] (2) 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-하이드로클로라이드
- [0904] R_f 값: 0.26 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0905] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 389 [M+H]⁺
- [0906] (3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-디메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0907] R_f 값: 0.80 (산화알루미늄, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)
- [0908] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 445, 447 [M+H]⁺
- [0909] 실시예 14
- [0910] 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-[1-(3-급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린
- [0911] N,N-디메틸포름아미드 30ml 속의 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-하이드록시-7-메톡시-퀴나졸린 3.00g, 1-(3-급-부틸옥시카보닐)-4-(p-톨루올설포닐옥시)-피페리딘 4.50g 및 탄산칼륨 2.90g의 혼합물을 60°C에서 2일 동안 교반한다. 후처리하기 위해, 혼합물을 에틸 아세테이트 200ml와 배합하고, 물로 추출한다. 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 조 생성물을 용리액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 암모니아를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 정제시킨다.
- [0912] 수율: 3.25g (이론치의 67%)
- [0913] R_f 값: 0.25 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 95:5:1)
- [0914] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺
- [0915] 다음의 화합물이 실시예 14와 유사하게 수득된다:
- [0916] (1) 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린
- [0917] R_f 값: 0.40 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수성 암모니아 = 90:10:1)
- [0918] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 376 [M+H]⁺
- [0919] 실시예 15
- [0920] 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[2-(3-급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린
- [0921] N,N-디메틸포름아미드 5ml 속의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린-디하이드로클로라이드 410mg, N-(3-급-부틸옥시카보닐)-2-브로모-에틸아민 240mg 및 탄산칼륨 360mg의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한다. 이 후, 추가로 N-(3-급-부틸옥시카보닐)-2-브로모-에틸아민 80mg을 가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 추가로 4시간 동안 교반한다. 후처리하기 위해, 이를 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/메탄올(95:5 내지 90:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼을 통해 크로마토그래피시킨다.
- [0922] 수율: 370mg (이론치의 79%)

[0923] R_f 값: 0.33 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0924] 질량 스펙트럼 (ESI⁻): m/z = 544, 546 [M-H]⁻

[0925] 다음의 화합물이 실시예 15와 유사하게 수득된다:

[0926] (1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[2-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-에틸]-피페리딘-4-일옥시}-퀴나졸린

[0927] R_f 값: 0.38 (역상으로 제조된 TLC 판 (E. Merck), 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 = 50:50:1)

[0928] 질량 스펙트럼 (ESI⁺): m/z = 516, 518 [M+H]⁺

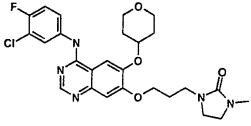
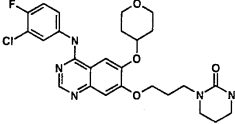
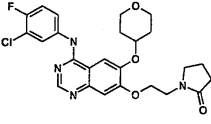
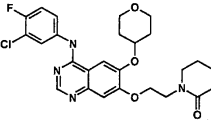
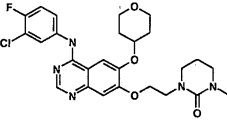
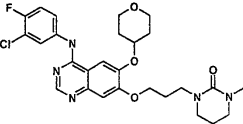
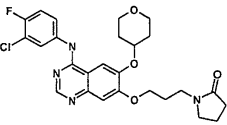
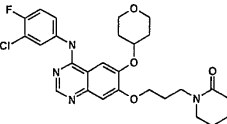
[0929] 다음의 화합물들이 또한 이전의 실시예 및 문헌으로부터 공지되어 있는 기타 방법들과 유사하게 제조될 수 있다:

실시예 번호	구조물
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

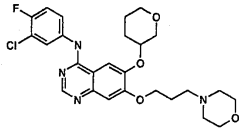
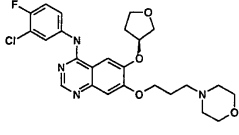
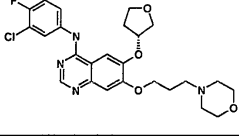
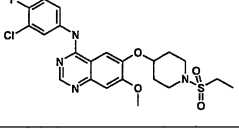
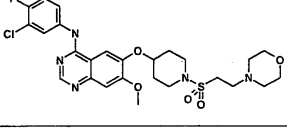
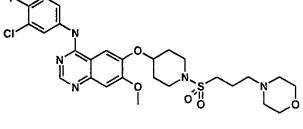
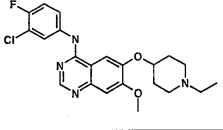
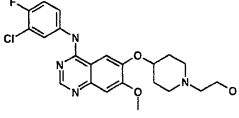
[0930]

실시예 번호	구조물
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	

[0931]

실시예 번호	구조물
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	

[0932]

실시예 번호	구조물
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	

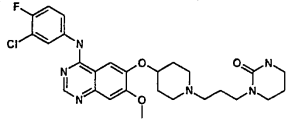
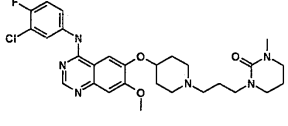
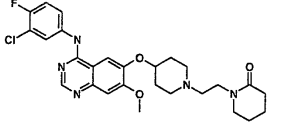
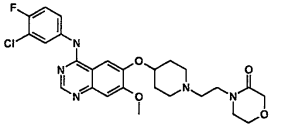
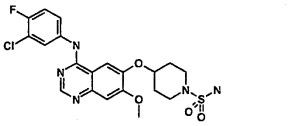
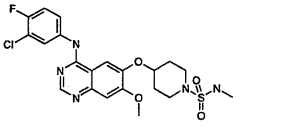
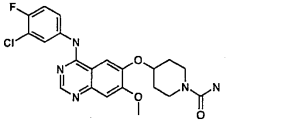
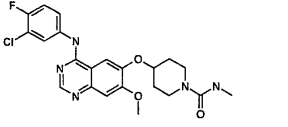
[0933]

실시예 번호	구조물
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	

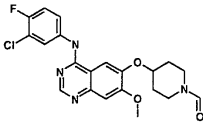
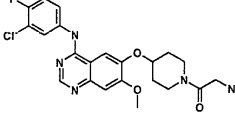
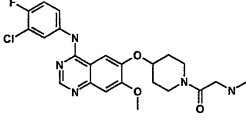
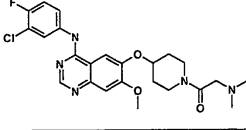
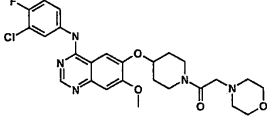
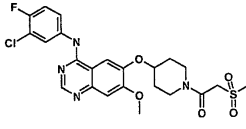
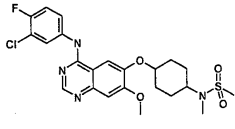
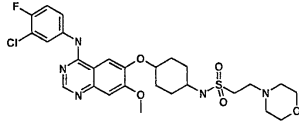
[0934]

실시예 번호	구조물
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	

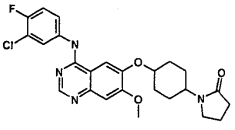
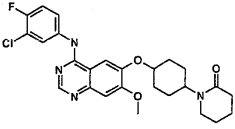
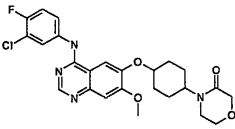
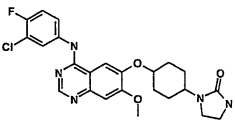
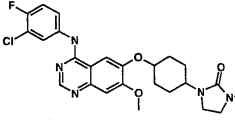
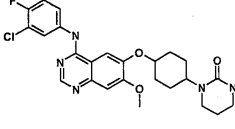
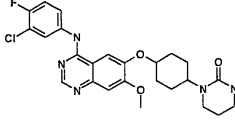
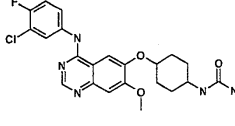
[0935]

실시예 번호	구조물
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

[0936]

실시예 번호	구조물
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	

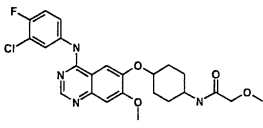
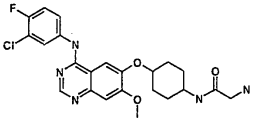
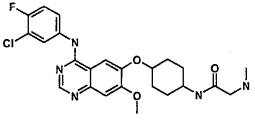
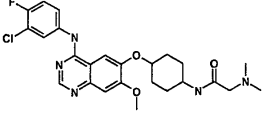
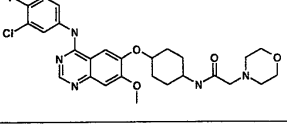
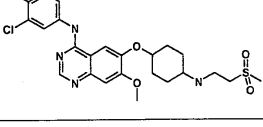
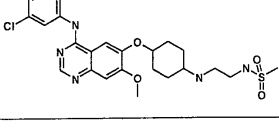
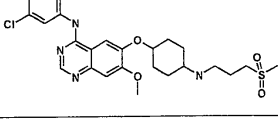
[0937]

실시예 번호	구조물
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	

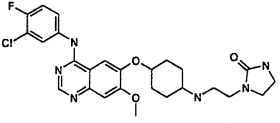
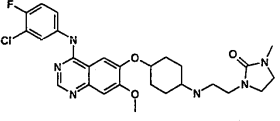
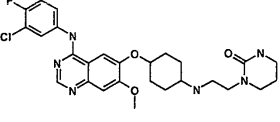
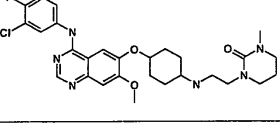
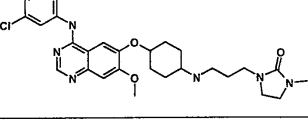
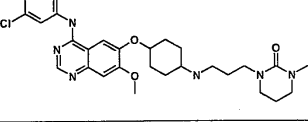
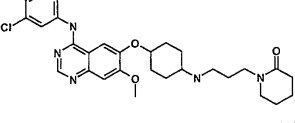
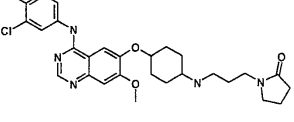
[0938]

실시예 번호	구조물
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

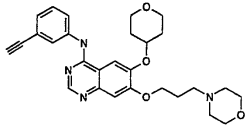
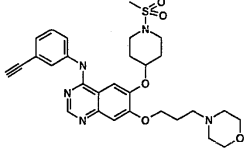
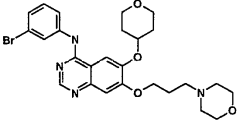
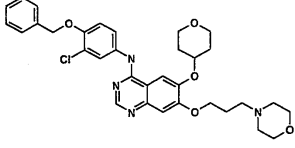
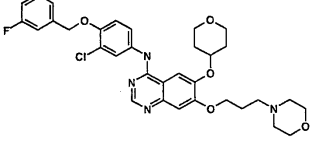
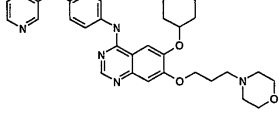
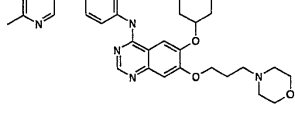
[0939]

실시예 번호	구조물
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	

[0940]

실시예 번호	구조물
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

[0941]

실시예 번호	구조물
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	

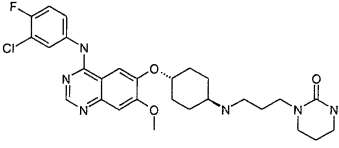
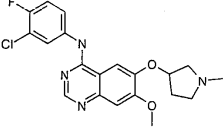
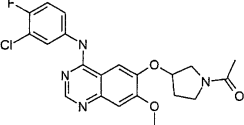
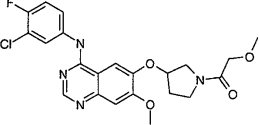
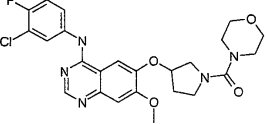
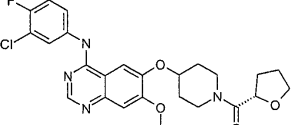
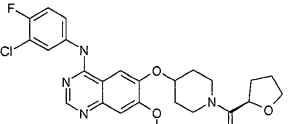
[0942]

실시예 번호	구조물
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

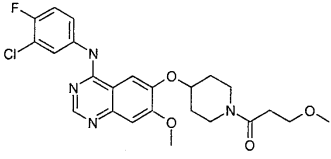
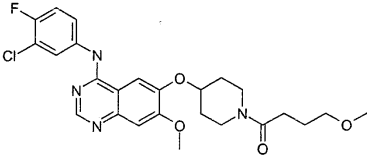
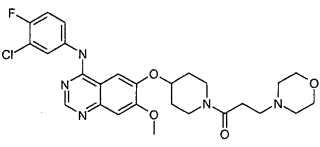
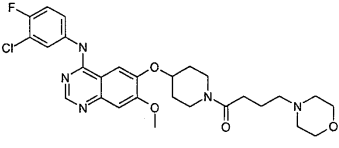
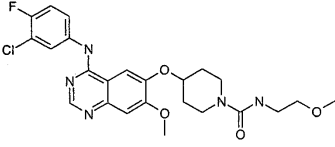
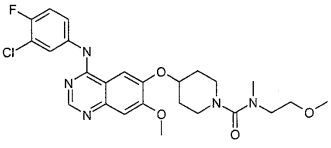
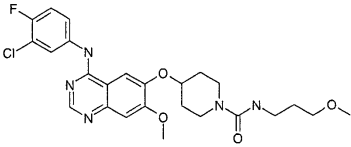
[0943]

실시예 번호	구조물
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	

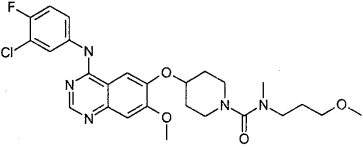
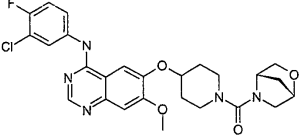
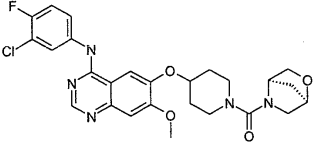
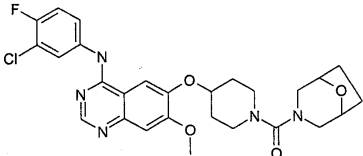
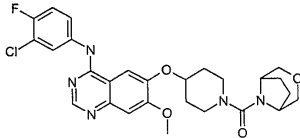
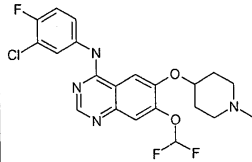
[0944]

실시예 번호	구조물
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	

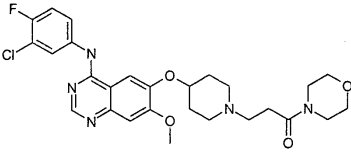
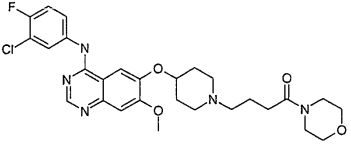
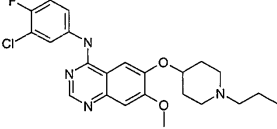
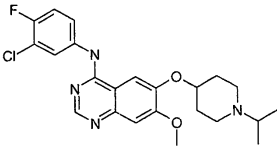
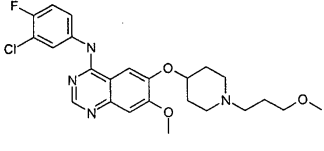
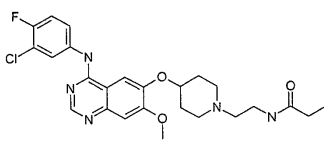
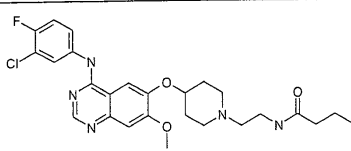
[0945]

실시예 번호	구조물
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	

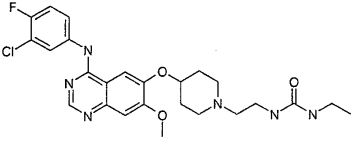
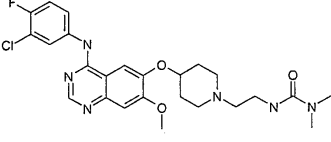
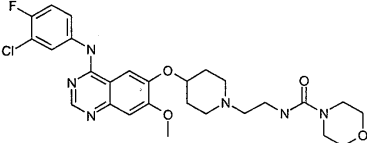
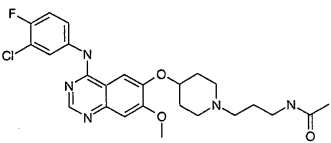
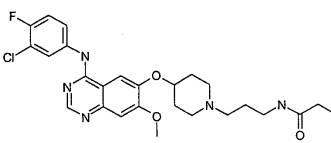
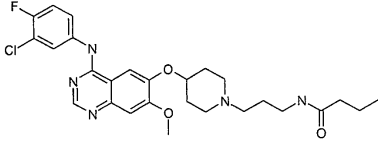
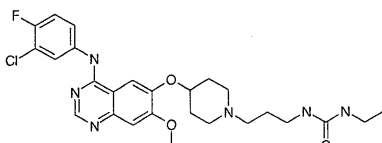
[0946]

실시예 번호	구조물
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	

[0947]

실시예 번호	구조물
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	

[0948]

실시예 번호	구조물
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	

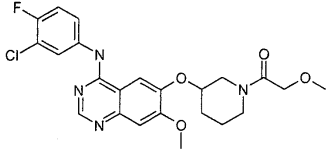
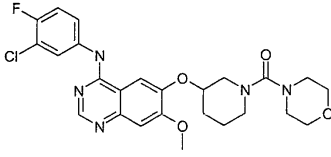
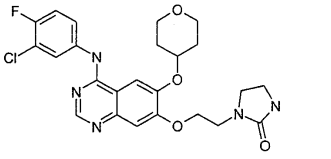
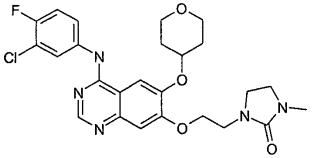
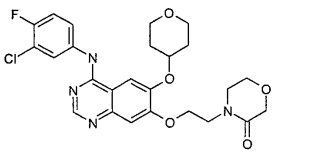
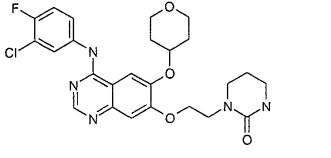
[0949]

실시예 번호	구조물
(154)	
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	

[0950]

실시예 번호	구조물
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	

[0951]

실시예 번호	구조물
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	

[0952]

실시예 번호	구조물
(174)	
(175)	
(176)	
(178)	
(179)	
(180)	

[0953]

실시예 번호	구조물
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

[0954]

[0955] 실시예 16

[0956] 활성 물질 75mg을 함유하는 제피 정제

[0957] 1개의 정제 코어가 다음을 함유한다:

[0958] 활성 물질 75.0mg

[0959] 칼슘 포스페이트 93.0mg

[0960] 콘 스타치 35.5mg

[0961] 폴리비닐피롤리돈 10.0mg

[0962] 하이드록시프로필메틸셀룰로스 15.0mg

[0963] 마그네슘 스테아레이트 1.5mg

[0964] 230.0mg

- [0965] 삭제

- [0966] 제조:
- [0967] 활성 물질을 칼슘 포스페이트, 콘 스타치, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 특정한 양의 질반인 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 직경 13mm의 블랭크(blank)가 정제 제조기에서 생성된 후, 이들을 적당한 기계를 사용하여 메쉬 크기가 1.5mm인 스크린을 통해 마찰시키고, 잔여 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 당해 과립은 정제 제조기에서 압축되어 목적하는 형상의 정제를 형성한다.
- [0968] 코어의 중량: 230mg
- [0969] 다이: 9mm, 블록부
- [0970] 생성된 정제 코어는 본질적으로 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 이루어진 필름으로 피복된다. 가공된 제피 정제는 밀랍으로 연마된다.
- [0971] 제피 정제의 중량: 245mg.

- [0972] 실시예 17
- [0973] 활성 물질 100mg을 함유하는 정제
- [0974] 조성:
- [0975] 1개의 정제가 다음을 함유한다:

[0976] 활성 물질	100.0mg
[0977] 락토스	80.0mg
[0978] 콘 스타치	34.0mg
[0979] 폴리비닐피롤리돈	4.0mg
[0980] 마그네슘 스테아레이트	<u>2.0mg</u>
[0981]	220.0mg

- [0982] 삭제

- [0983] 제조방법
- [0984] 활성 물질, 락토스 및 전분을 함께 혼합하고, 폴리비닐피롤리돈 수용액으로 균일하게 적신다. 습한 조성물을 스크리닝(screening)(메쉬 크기 2.0mm)하고 랙형(rack-type) 드라이어로 50℃에서 건조시킨 후, 이를 다시 스크리닝(메쉬 크기 1.5mm)하고, 윤활제를 가한다. 가공된 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다.
- [0985] 정제의 중량: 220mg
- [0986] 직경: 10mm, 양측을 깎아서 면을 내고 한 측이 노칭된 양면.

- [0987] 실시예 18
- [0988] 활성 물질 150mg을 함유하는 정제
- [0989] 조성:
- [0990] 1개의 정제가 다음을 함유한다.:

[0991] 활성 물질	50.0mg
--------------	--------

[0992]	분말 락토스	89.0mg
[0993]	콘 스타치	40.0mg
[0994]	콜로이드 실리카	10.0mg
[0995]	폴리비닐피롤리돈	10.0mg
[0996]	마그네슘 스테아레이트	1.0mg
[0997]		300.0mg
[0998]	삭제	

[0999] 제조:

[1000] 활성 물질을 락토스, 콘 스타치 및 실리카와 혼합하고, 20% 폴리비닐피롤리돈 수용액으로 적시고, 메쉬 크기가 1.5mm인 스크린에 통과시킨다. 45°C에서 건조된 과립을 동일한 스크린에 다시 통과시키고, 특정 양의 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 혼합물로부터 정제를 압축시킨다.

[1001] 정제의 중량: 300mg

[1002] 다이: 10mm, 편평함

[1003] 실시예 19

[1004] 활성 물질 150mg을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐

[1005] 1개의 캡슐이 다음을 함유한다:

[1006]	활성 물질	50.0mg
[1007]	콘 스타치(건식)	약 80.0mg
[1008]	락토스(분말)	약 87.0mg
[1009]	마그네슘 스테아레이트	3.0mg
[1010]		약 420.0mg
[1011]	삭제	

[1012] 제조:

[1013] 활성 물질을 부형제와 혼합하고, 메쉬 크기가 0.75mm인 스크린에 통과시키고, 적당한 장치를 사용하여 균질하게 혼합한다. 가공된 혼합물을 크기 1의 경질 젤라틴 캡슐에 채운다.

[1014] 캡슐 충전: 약 320mg

[1015] 캡슐 셸: 크기 1의 경질 젤라틴 캡슐.

[1016] 실시예 20

[1017] 활성 물질 150mg을 함유하는 좌약

[1018] 1개의 좌약이 다음을 함유한다:

[1019]	활성 물질	150.0mg
[1020]	폴리에틸렌글리콜 1500	550.0mg
[1021]	폴리에틸렌글리콜 6000	460.0mg

[1022] 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트 840.0mg
 [1023] 2000.0mg

[1024] 삭제

[1025] 제조:

[1026] 좌약 피상이 용융된 후, 활성 물질을 여기에 균질하게 분포시키고, 용융물을 냉랭한 주형에 쏟아붓는다.

[1027] 실시예 21

[1028] 활성 물질 50mg을 함유하는 현탁액

[1029] 현탁액 100ml가 다음을 함유한다:

[1030]	활성 물질	1.00g
[1031]	카복시메틸셀룰로스-Na-염	0.10g
[1032]	메틸 p-하이드록시벤조에이트	0.05g
[1033]	프로필 p-하이드록시벤조에이트	0.01g
[1034]	글루코스	10.00g
[1035]	글리세롤	5.00g
[1036]	70% 소르비톨 용액	20.00g
[1037]	향료	0.30g
[1038]	증류수	100ml
[1039]	삭제	

[1040] 제조:

[1041] 증류수를 70℃로 가열한다. 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트를 글리세롤 및 카복시메틸셀룰로스의 나트륨 염과 함께 교반하면서 용해시킨다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 활성 물질을 가하고, 교반하면서 여기에 균질하게 분산시킨다. 당, 소르비톨 용액 및 향료를 첨가하고 용해시킨 후, 현탁액을 교반하면서 진공시켜 공기를 제거한다.

[1042] 현탁액 5ml가 활성 물질 50mg을 함유한다.

[1043] 실시예 22

[1044] 활성 물질 10mg을 함유하는 앰플

[1045] 조성:

[1046]	활성 물질	10.0mg
[1047]	0.01N 염산	적당량
[1048]	이중 증류수	2.0ml

[1049] 제조:

[1050] 활성 물질을 염으로 등장된 필수량의 0.01N HCl에 용해시키고, 살균 여과하고, 2ml 앰플로 옮긴다.

[1051] 실시예 23

[1052] 활성 물질 50mg을 함유하는 앰플

[1053] 조성:

[1054] 활성 물질 50.0mg

[1055] 0.01N 염산 적당량

[1056] 이중 증류수 10.0ml

[1057] 제조:

[1058] 활성 물질을 염으로 등장된 필수량의 0.01N HCl에 용해시키고, 살균 여과하고, 10ml 앰플로 옮긴다.

[1059] 실시예 24

[1060] 활성 물질 5mg을 함유하는 분말 흡입용 캡슐

[1061] 1개의 캡슐이 다음을 함유한다:

[1062] 활성 물질 5.0mg

[1063] 흡입용 락토스 15.0mg

[1064] 20.0mg

[1065] 삭제

[1066] 제조:

[1067] 활성 물질을 흡입용으로 락토스와 혼합한다. 혼합물을 캡슐 제조기에서 캡슐(빈 캡슐의 중량 약 50mg)에 채워 넣는다.

[1068] 캡슐의 중량: 70.0mg

[1069] 캡슐의 크기 = 3

[1070] 실시예 25

[1071] 활성 물질 2.5mg을 함유하는 소형 분무기용 흡입 용액

[1072] 1개의 스프레이가 다음을 함유한다:

[1073] 활성 물질 2.500mg

[1074] 벤즈알코늄 클로라이드 0.001mg

[1075] 1N 염산 적당량

[1076] 에탄올/물(50/50) 15.000mg

[1077] 삭제

[1078] 제조:

- [1079] 활성 물질 및 벤즈알코늄 클로라이드를 에탄올/물(50/50)에 용해시킨다. 용액의 pH를 1N 염산으로 조정한다. 생성된 용액을 여과하고, 소형 분무기(카트리지)에 사용하기에 적당한 용기로 옮긴다.
- [1080] 용기의 함량: 4.5g