



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0043546
(43) 공개일자 2017년04월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/94 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 239/94 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7006128
- (22) 출원일자(국제) 2015년08월11일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년03월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2015/000582
- (87) 국제공개번호 WO 2016/023330
국제공개일자 2016년02월18일
- (30) 우선권주장
201410391653.7 2014년08월11일 중국(CN)

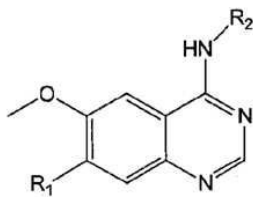
- (71) 출원인
씨에스피씨 종콰이 팔마씨우티컬 테크놀로지 (스
자좡) 컴퍼니 리미티드
중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버
226
- (72) 발명자
시, 잉
중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버
226
가오, 칭쯔
중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버
226
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이건주, 김정훈

전체 청구항 수 : 총 8 항

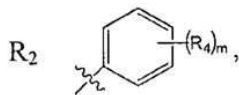
(54) 발명의 명칭 **퀴나졸린 유도체**

(57) 요약

본 발명은 퀴나졸린 유도체, 이를 함유하는 약학적 조성물, 상기 유도체의 제조방법, 및 이의 항암제로서의 용도에 관한 것이다.



(I)



(52) CPC특허분류

C07D 403/12 (2013.01)

(72) 발명자

천, 샤오주어

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

미, 이

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

장, 야란

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

양, 한유

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

천, 유지예

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

리우, 춘레이

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

미, 구오루이

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

마, 유시우

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

션, 동민

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

구오, 양

중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

판, 린징

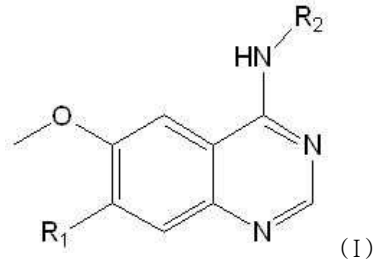
중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버 226

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염,

여기서

R₁은 -O(CH₂)_nR₃이고,

여기서

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

R₃은:

1) 선택적으로 R^a 및/또는 R^b로 치환된 아릴,

여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 할로알킬, 시아노 및 포화 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 또는 R^a 및 R^b는 서로 결합하여 -O-CH₂-O-를 형성한다;

2) 선택적으로 R^c 및/또는 R^d로 치환된, 헤테로아릴,

여기서 R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 알킬 및 포화 헤테로시클로알킬-카보닐로 구성된 군으로부터 선택된다;

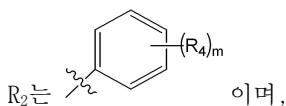
3) -NR^eR^f,

여기서 R^e 및 R^f는 각각 독립적으로 수소 및 알킬로 구성된 군으로부터 선택되나, 단, 이들 모두가 수소는 아니며, 또는 R^e 및 R^f는 서로 결합하여 -(CH₂)₄-를 형성한다;

4) -CONR^gR^h,

여기서 R^g 및 R^h는 각각 독립적으로 수소 및 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다; 또는

5) 포화 헤테로시클로알킬이고;



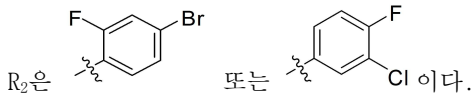
여기서

R₄는 독립적으로 F, Cl 및 Br로부터 선택되고,

m=2이다.

청구항 2

제1항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염,
여기서



청구항 3

제1항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염,
여기서 상기 아틸은 페닐 또는 나프틸이고;

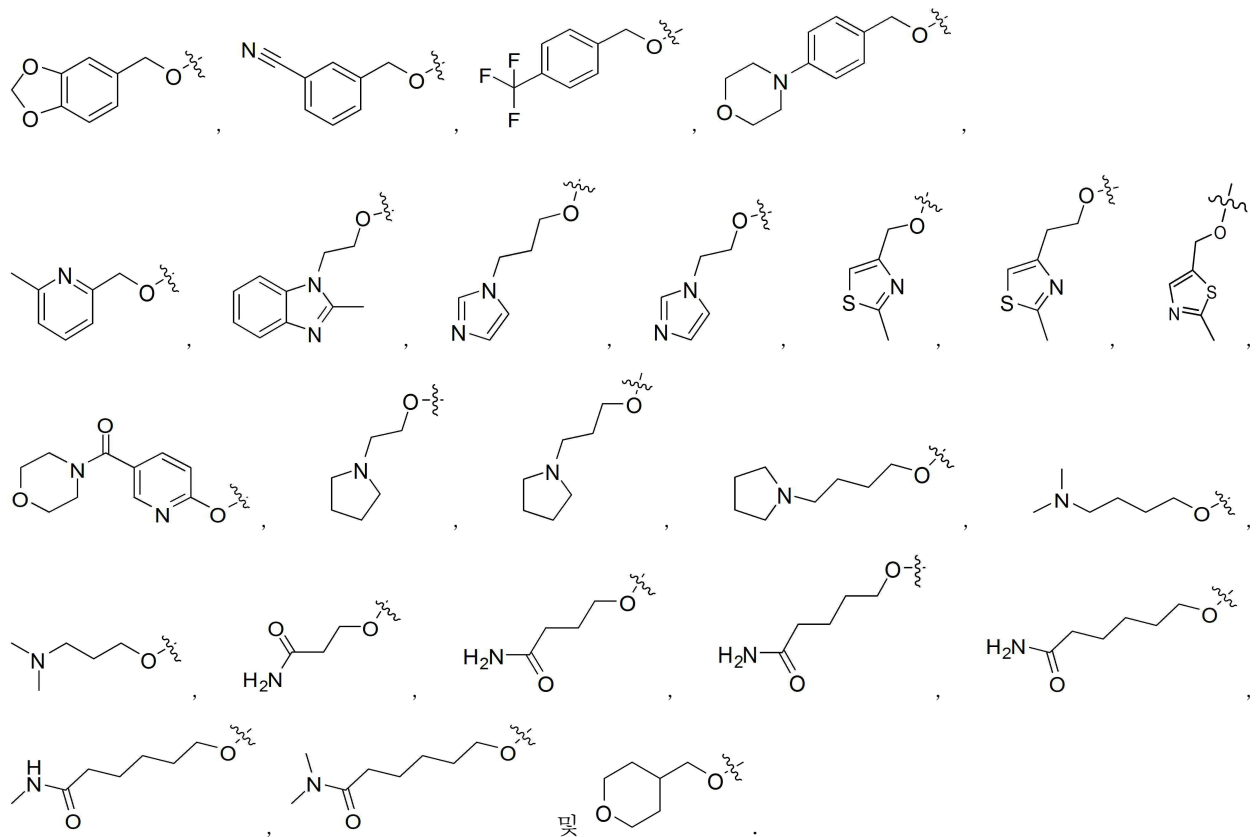
여기서 상기 포화 헤테로시클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원환 포화 헤테로시클로알킬이고;

여기서 상기 헤테로아틸은 단일고리 또는 이중고리 헤테로아틸이고, 바람직하게는, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원환 단일고리 헤테로아틸, 또는 9- 또는 10-원환 이중고리 헤테로아틸이고, 더욱 바람직하게는, 피리디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 또는 벤즈이미다졸릴이며;

여기서 상기 알킬은 C₁₋₆ 알킬이다.

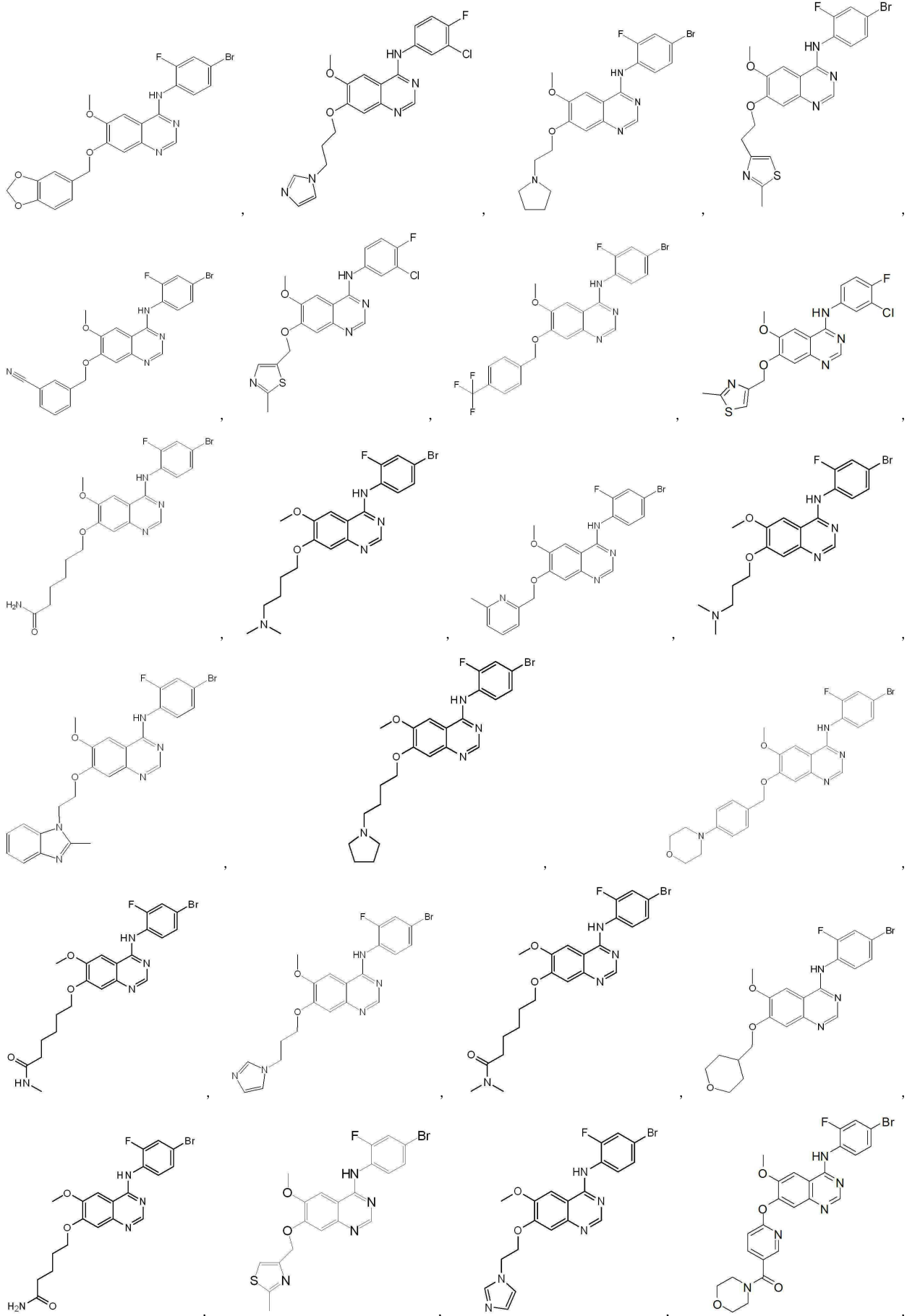
청구항 4

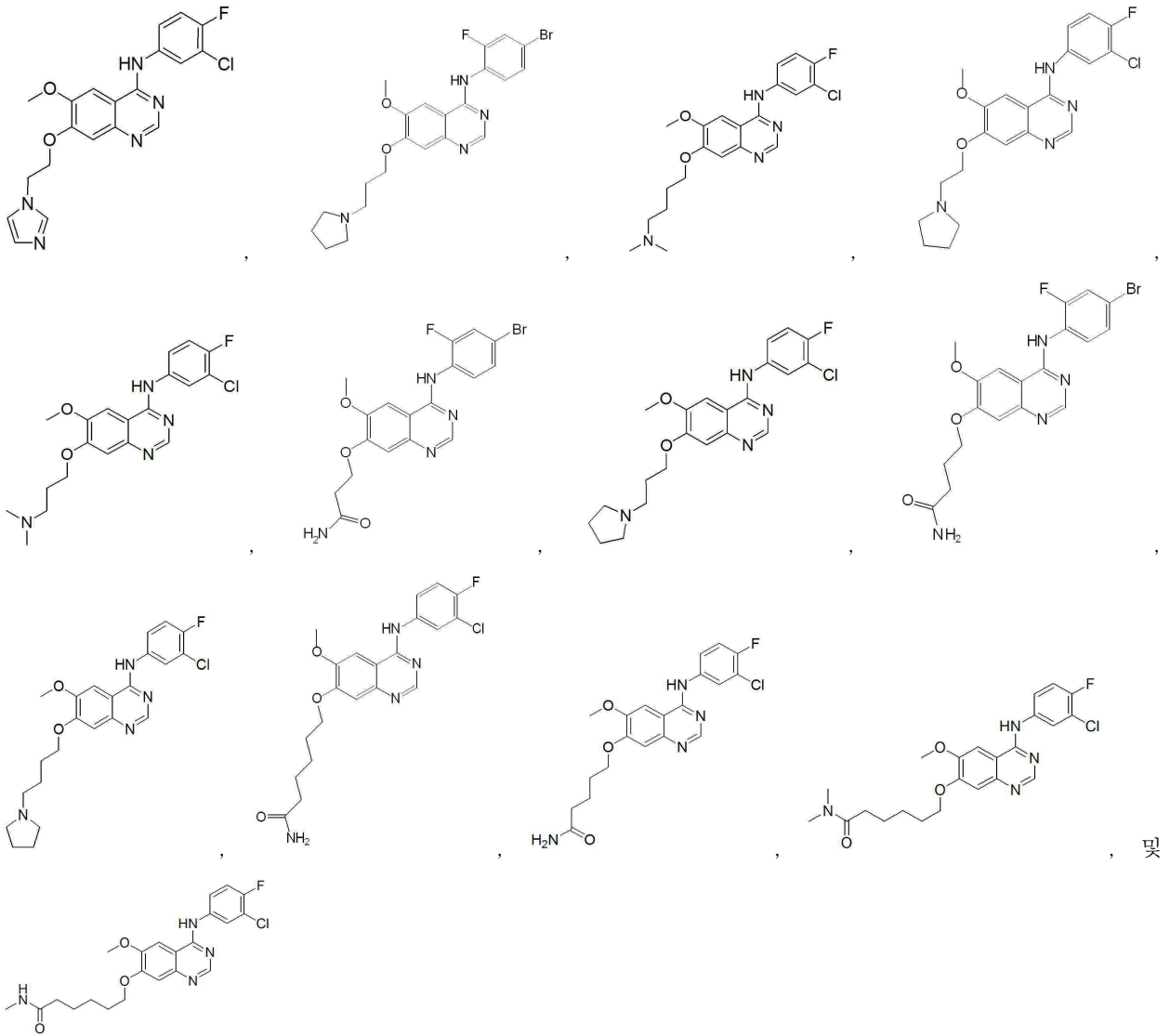
제1항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염,
여기서 R₁은 하기로부터 선택된다:



청구항 5

하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염:





청구항 6

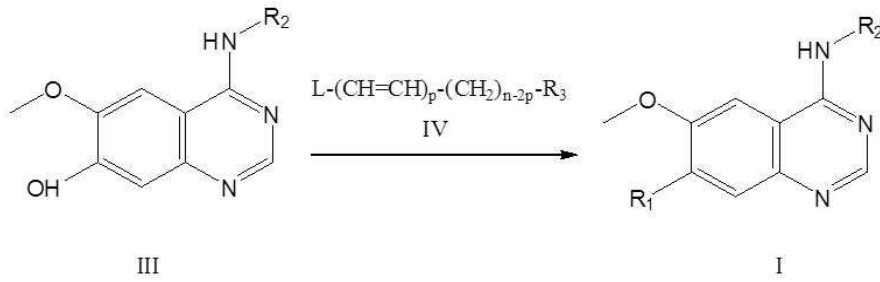
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 7

갑상선암, 비소세포암종, 상피세포암, 흑색종, 결장암, 위암, 식도암, 췌장암, 신장암, 간암, 폐암 또는 난소암과 같은 암 치료용 약제의 제조시, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 8

화학식 (I)의 화합물을 얻기 위하여, 선택적으로 1 이상의 촉매, 염기 및 계면활성제의 존재하에, 용매 내에서 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계를 포함하는 제1항에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법.



여기서:

R₁, R₂, R₃ 및 n은 제1항에서 정의된 바와 동일하고,

L은 할로젠, 히드록실(hydroxyl), 메실옥시(mesyloxy) 또는 수소를 나타내며;

p=0 또는 1이나, 단, p=1일 때, L은 수소이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 키나졸린 유도체, 약학적 조성물, 이들의 제조방법 및 약학적 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 키나아제는 필수적인 세포 신호 전달 분자이다. 키나아제의 돌연변이는 파킨슨병, 대사성 질환, 종양 형성, 알츠하이머병, 심장 질환, 당뇨병, 신경 변성, 염증, 신장 질환, 죽상 동맥경화증 및 기도 질환과 같은 면역결핍증, 암, 심혈관 질환 및 내분비 장애를 포함하는 질환 또는 상태를 유발할 수 있다.

[0003] 암은 세포 성장과 프로그램된 세포 사멸(아포토시스)을 증대하는 조절되지 않은 신호 전달 경로에서 비롯된다. 단백질 키나아제는 세포 성장, 분화 및 사멸과 같은 다양한 세포 기능을 조절하는 신호 전달 경로에서 중요한 역할을 하는 단백질의 큰 계열이다.

[0004] 단백질 키나아제의 과잉활동은 다양한 인간 암과 관련이 있다. 예를 들어, Akt2 키나아제는 난소 종양(J.Q. Cheung et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 9267-9271 (1992)) 및 췌장암(J.Q. Cheung et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93: 3636-3641 (1996))에서 과발현되는 것으로 밝혀졌으며, Akt3 키나아제는 유방 및 전립선 암 세포주에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다(Nakatani et al., J. Biol. Chem. 274: 21528-21532 (1999)).

[0005] 다양한 단백질 키나아제 저해제는 특정 암을 효과적으로 치료하는 것으로 나타났다. 예를 들어, Gleevec™ (imantinib, Novartis)은 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia; CML) 치료에 사용될 수 있고(Kumar et al.), Raf 키나아제 저해제(BAY-43-9006)는 고형 종양 및 골수성 백혈병 치료제로 평가된다(WO 2004/022562).

[0006] 티로신 키나아제는 단백질 티로신 잔기의 인산화를 촉매하는 효소군이며, 세포 내 신호 전달에 중요한 역할을 한다. 티로신 키나아제는 종양 세포의 증식, 분화, 이동 및 아포토시스와 관련되어 있을 뿐만 아니라, 정상 세포, 신호 전달 및 발달의 조절에 관여한다. 티로신 키나아제의 기능장애는 세포 증식의 장애를 일으켜, 결국 종양의 형성을 초래할 수 있다.

[0007] 많은 수용체에 대한 티로신 키나아제는 종양의 형성에 관여하며, 그 이유는 유전자 돌연변이, 염색체 전위 또는 키나아제 과발현을 포함한다.

[0008] 티로신 키나아제 저해제는 단백질 티로신 키나아제의 구조에 따라 설계되며, 이들 중 대부분이 ATP(adenosine triphosphate)의 경쟁적 저해제에 속한다. 이들 저해제는 티로신 단백질 키나아제의 세포 내 키나아제 부위에 작용하여, 티로신 키나아제가 매개하는 하류 신호 전달을 본질적으로 차단함으로써, 종양의 성장, 혈관신생 및 전이를 억제한다.

[0009] 반데타닙(Vandetanib)은 종양 세포의 VEGFR, EGFR 및 RET에 대한 티로신 키나아제에 동시에 작용할 수 있고, 또한 세린(serine)/트레오닌(threonine) 키나아제뿐만 아니라 다른 티로신 키나아제를 선택적으로 억제할 수 있는

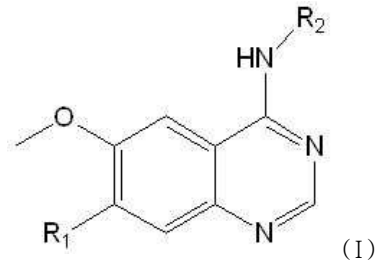
합성된 아닐린(aniline)-퀴나졸린(quinazoline) 화합물이다.

[0010] 따라서, 단백질 키나아제를 억제할 수 있는 표적 약물은 특정 대상 분자에 대한 새로운 세대의 화학치료제를 나타낸다. 그리고 이들은 기존의 화학치료제에 비해 더 적은 부작용과 함께 다양한 암 치료시 더 큰 효능을 제공할 잠재력이 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0011] 일 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0012]

여기서

[0013]

R₁은 -O(CH₂)_nR₃이고,

[0014]

여기서

[0015]

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

[0016]

R₃은:

[0017]

(1) R^a 및/또는 R^b로 치환된 페닐과 같은 아릴,

[0018]

여기서 R^a 및 R^b은 각각 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬, 시아노, 및 O, N 및 S로부터 선택된 1 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 헤테로시클로알킬(예를 들어, 모르폴리노(morpholino))과 같은 포화 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R^a 및 R^b은 서로 결합하여 -O-CH₂-O-을 형성한다;

[0019]

(2) 선택적으로 R^c 및/또는 R^d로 치환된 헤테로아릴,

[0020]

여기서 R^c 및 R^d은 각각 알킬, 및, O, N 및 S로부터 선택된 1 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 헤테로시클로알킬-카보닐(예를 들어 모르폴리노-카보닐)과 같은 포화 헤테로시클로알킬-카보닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다;

[0021]

(3) -NR^eR^f,

[0022]

여기서 R^e 및 R^f은 각각 수소 및 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되나, 단, 이들 모두가 수소는 아니며, 또는 R^e 및 R^f은 서로 결합하여 -(CH₂)₄-를 형성한다;

[0023]

(4) -CONR^gR^h,

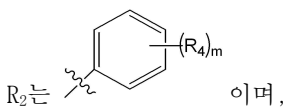
[0024]

여기서 R^g 및 R^h는 각각 수소 및 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다; 또는

[0025]

(5) 테트라히드로피란(tetrahydropyran)과 같은 포화 헤테로시클로알킬이고;

[0026]



[0027]

[0028]

여기서

[0029]

R₁는 F, Cl 및 Br로부터 독립적으로 선택되고;

[0030]

m=2이다.

[0031]

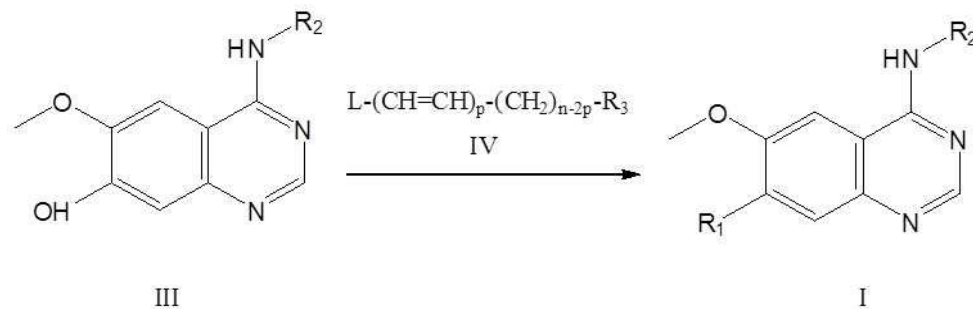
또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0032]

또다른 측면에서, 본 발명은 갑상선암, 비소세포암종, 상피세포암, 흑색종, 결장암, 위암, 식도암, 췌장암, 신장암, 간암, 폐암 또는 난소암과 같은 암 치료용 약제의 제조시 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0033]

추가적 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위하여, 선택적으로 1 이상의 촉매, 염기 및 계면활성제의 존재하에, 용매 내에서 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0034]

여기서:

[0035]

여기서:

[0036]

R₁, R₂, R₃ 및 n은 상기 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일하고;

[0037]

L은 할로젠, 히드록실(hydroxyl), 메실옥시(mesyloxy) 또는 수소를 나타내며;

[0038]

p=0 또는 1이나, 단, p가 1일 때, L은 수소이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039]

용어 및 정의

[0040]

상세한 설명 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 달리 특정되지 않는 한, 하기 용어는 표시된 의미를 갖는다:

[0041]

본원에 사용된 용어 "알킬(alkyl)"은 1-10 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 1-6 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: 메틸(methyl), 에틸(ethyl), n-프로필(n-propyl), 이소프로필(isopropyl), n-부틸(n-butyl), sec-부틸(sec-butyl), 이소부틸(isobutyl), 3차 부틸(tertiary butyl), n-펜틸(n-pentyl), 이소펜틸(isopentyl), 네오펜틸(neopentyl), n-헥실(n-hexyl), 3-메틸헥실(3-methylhexyl), 2,2-디메틸 펜틸(2,2-dimethyl pentyl), 2,3-디메틸 펜틸(2,3-dimethyl pentyl), n-헵틸(n-heptyl), n-옥틸(n-octyl), n-노닐(n-nonyl) 및 n-데실(n-decyl).

[0042]

본원에 사용된 용어 "포화 헤테로시클로알킬(saturated heterocycloalkyl)"은 이중결합 및/또는 삼중결합 없는 단일고리 또는 이중고리 포화 헤테로시클로알킬을 의미한다. 포화 헤테로시클로알킬의 고리 원자수는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8일 수 있다. 탄소 원자 이외에, 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 포화 헤테로시클로알킬의 예는 아제티디닐(azetidiny), 1,3-디옥사닐(1,3-dioxanyl), 1,3-디티아시클로헥사닐(1,3-dithiacyclohexanyl), 1,3-디티아시클로펜틸(1,3-dithiacyclopentyl), 1,3-디옥솔라닐(1,3-dioxolanyl), 1,2-티아지닐(1,2-thiazinyl), 1,3-티아지닐(1,3-thiazinyl), 아지리디닐(aziridiny), 피롤리디닐(pyrrolidyl), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 아제파닐(azepanyl), 옥사졸리디닐(oxazolidiny), 옥사디아졸리디닐(oxadiazolidinyl), 디아제파닐(diazepanyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl).

(imidazolidinyl), 피페리딜(piperidyl), 피페라지닐(piperazinyl), 티아졸리디닐(thiazolidinyl), 티아디아졸리디닐(thiadiazolidinyl), 테트라히드로피라닐(tetrahydropyranyl), 테트라히드로퓨라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라히드로티오펜일(tetrahydrothiophenyl), 이소옥사졸리디닐(isoxazolidinyl), 이소티아졸리디닐(isothiazolidinyl) 및 트리티아닐(trithianyl)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 포화 헤테로시클로알킬은 고리상의 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 코어 구조에 부착되며, 이는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "아릴(aryl)"은 페닐(phenyl) 또는 나프틸(naphthyl)을 의미한다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 5- 또는 6-원환 단일고리 및 9- 또는 10-원환 이중고리 헤테로아릴을 의미하며, 이는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다. 단일고리 헤테로아릴의 대표적인 예는 퓨릴(furyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 1,3-옥사졸릴(1,3-oxazolyl), 피리디닐(pyridinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피롤릴(pyrrolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 1,3-티아졸릴(1,3-thiazolyl), 티오펜일(thiophenyl), 트리아졸릴(triazolyl), 및 트리아지닐(triazinyl)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이중고리 헤테로아릴의 대표적인 예는 벤조퓨라닐(benzofuranlyl), 벤조티오펜일(benzothiophenyl), 벤조옥사졸릴(benzoxazolyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조옥사디아졸릴(benzoxadiazolyl), 6,7-히드로-1,3-벤조티아졸릴(6,7-dihydro-1,3-benzothiazolyl), 이미다조[1,2-a]피리디닐(imidazo[1,2-a]pyridinyl), 인다졸릴(indazolyl), 인돌릴(indolyl), 이소인돌릴(isoindolyl), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 나프티리디닐(naphthyridinyl), 피리디미다졸릴(pyridimidazolyl), 퀴놀릴(quinolyl), 티아졸로[5,4-b]피리디-2-닐(thiazolo[5,4-b]pyridine-2-yl), 티아졸로[5,4-b]피리미디-2-닐(thiazolo[5,4-b]pyrimidine-2-yl), 및 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리-5-닐(5,6,7,8-tetrahydroquinoline-5-yl)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 단일고리 및 이중고리 헤테로아릴은 치환 또는 비치환될 수 있으며, 고리상의 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 코어 구조에 부착될 수 있다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "카보닐(carbonyl)"은 -CO-를 의미한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "시아노(cyano)"는 -CN을 의미한다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "할로젠(halogen)" 또는 "할로(halo)"는 Cl, Br, I 또는 F를 의미한다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "할로알킬(haloalkyl)"은 본원에서 정의된 알킬 상의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬을 의미한다. 할로알킬의 대표적인 예는 클로로메틸(chloromethyl), 2-플루오로에틸(2-fluoroethyl), 2,2,2-트리플루오로에틸(2,2,2-trifluoroethyl), 트리플루오로메틸(trifluoromethyl), 디플루오로메틸(difluoromethyl), 펜타플루오로메틸(pentafluoroethyl), 2-클로로-3-플루오로펜틸(2-chloro-3-fluoropentyl) 및 3,3,3-트리플루오로-프로필과 같은 트리플루오로프로필(trifluoropropyl)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "헤테로아톰(heteroatom)"은 N, O 및 S를 포함한다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "염(salt)"은 히드로클로라이드(hydrochloride), 히드로브로마이드(hydrobromide), 설페이트(sulfate), 설페이트(sulfite), 포스페이트(phosphate), 메실레이트(mesyate), p-토실레이트(p-tosylate), 말리에이트(maleate), 타트레이트(tartrate), 말레이트(malate), 푸마레이트(fumarate), 시트레이트(citrate), 트리플루오로아세테이트(trifluoroacetate) 등을 포함한다.

[0051] **본 발명의 화합물**

[0052] 기하 이성질체는 본 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 E 또는 Z 배열 내 탄소-탄소 이중결합 또는 탄소-질소 이중결합을 포함할 수 있으며, 여기서 용어 "E"는 Cahn-Ingold-Prelog 우선순위 규칙에 의해 판단된 높은 순위의 치환기가 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중결합의 반대쪽에 있는 것을 나타내며, 용어 "Z"는 높은 순위의 치환기가 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중결합의 같은쪽에 있는 것을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 "E" 및 "Z" 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 주위의 치환기는 cis 또는 trans 배열로 정해진다.

[0053] 본 발명의 화합물은 R 또는 S 배열 내 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 용어 "R" 및 "S"는 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-

10에 정의된 바와 같다. 동일한 양의 R 및 S 배열을 갖는 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 포함하는 화합물은 이들 탄소 원자에서 라세미(racemic)이다. 하나의 배열이 다른 것보다 과량인 원자는 높은 양, 바람직하게는 약 85%-90% 과량, 더욱 바람직하게는 약 95% 99% 과량이며, 더더욱 바람직하게는 약 99% 이상 과량으로 존재하는 할당된 배열이다. 따라서, 본 발명은 라세미 혼합물, 상대 및 절대 입체이성질체, 및 상대 및 절대 입체이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0054] NH, C(O)OH, OH 또는 SH 잔기(moieties)를 포함하는 본 발명의 화합물은 전구약물 형성 잔기에 부착될 수 있다. 전구약물-형성 잔기는 대사 과정에 의해 제거되고 및 생체 내에서 유리된 히드록실, 아미노 또는 카복실산을 갖는 화합물을 방출한다. 전구약물은 용해도 및/또는 소수성, 위장관에서의 흡수, 생체이용률, 조직 침투, 및 제거율과 같은 화합물의 약물동력학적 특성을 조절하는데 유용하다.

[0055] 본 발명의 화합물은 자연에서 가장 풍부하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수를 갖는 1 이상의 원자를 포함하는 동위 원소-표지된 또는 동위원소-풍부한 형태로 존재할 수 있다. 동위원소는 방사성 또는 비-방사성 동위원소일 수 있다. 수소, 탄소, 인, 황, 불소, 염소, 및 요오드와 같은 원자의 동위원소는 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, 및 ¹²⁵I를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이들의 다른 동위원소 및/또는 다른 원자를 포함하는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0056] 또다른 구현예에서, 동위원소-표지된 화합물은 듀테륨(deuterium)(²H), 트리튬(tritium)(³H) 또는 ¹⁴C 동위원소를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 언급될 수 있는 참조문헌은 예를 들어, Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003)를 포함한다.

[0057] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 결합 분석에서 Bcl-2 저해제의 효과를 결정하기 위한 기준으로서 사용될 수 있다. 동위원소 포함 화합물은 약제 연구에서 비 동위원소-표지된 모(parent) 화합물의 작용 메커니즘 및 대사 경로의 평가를 통해 화합물의 생체 내 대사 동태를 조사하기 위하여 사용되어왔다(Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). 이러한 대사 연구는 환자에게 투여된 생체 내 활성 화합물 또는 모 화합물로부터 생성된 대사 산물이 독성 또는 발암성을 나타내기 때문에, 안전하고, 효과적인 치료 약물을 설계하는데 중요하다(prove to be toxic 또는 carcinogenic. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999); Foster et al., *Advances in Drug Research Vol. 14*, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995)).

[0058] 또한, "중약(heavy drugs)"으로 불리는 중수소화 약물(deuterated drugs)과 같이 비-방사성 동위원소를 포함하는 약물은 Bcl-2 활성과 관련된 질환 및 상태의 치료에 사용될 수 있다. 화합물 내에 존재하는 동위원소의 양을 이의 자연적 양 이상으로 증가시키는 것을 농축(enrichment)이라고 한다. 농축 양의 예는 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, 내지 약 100 mol%를 포함한다.

[0059] 약물의 안정한 동위원소 표지는 이의 pKa 및 지질 용해도와 같은 물리-화학적 특성을 변경할 수 있다. 동위원소 치환이 리간드-수용체 상호작용에 관여하는 부위에 영향을 미치는 경우, 이들 효과 및 변경은 약물 분자의 약력학적 반응에 영향을 미칠 수 있다. 안정한 동위원소-표지된 분자의 물리적 특성 중 일부는 표지되지 않은 분자의 그것과 다르고, 화학적 및 생물학적 특성은 동일하나, 한가지 중요한 예외가 있다: 중동위원소(heavy isotope)의 질량이 증가하기 때문에, 중동위원소 및 다른 원자를 포함하는 어떠한 결합도 가벼운 동위원소(light isotope) 및 그 원자 사이의 동일한 결합보다 더 강할 것이다. 따라서, 대사 또는 효소적 변형 부위에서 동위원소의 결합은 약동학적 프로파일 또는 효능을 변화시켜 비-동위원소 화합물에 비해 상기 반응을 잠재적으로 느리게 할 것이다.

[0060] 아미드, 에스테르 및 전구약물

[0061] 전구약물은 일부 확인된, 원치 않는 물리적 또는 생물학적 특성을 개선하기 위하여 고안된 활성 약물의 유도체이다. 물리적 특성은 보통 용해도(너무 많거나 또는 충분하지 않은 지질 또는 수용성) 또는 안정성과 관련되어 있지만, 문제가 되는 생물학적 특성은 이의 물리화학적 특성과 관련된 너무 빠른 대사 또는 빈약한 생물학적 이용가능성을 포함한다.

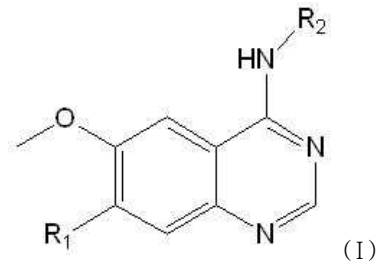
[0062] 전구약물은 보통 하기에 의해 제조된다: a) 활성 약물의 에스테르(ester), 헤미 에스테르(hemi esters), 카보네이트 에스테르(carbonate esters), 니트레이트 에스테르(nitrate esters), 아미드(amides), 히드록삼산

(hydroxamic acids), 카바메이트(carbamates), 이민(imines), 마니쉬 염기(Mannich bases), 포스페이트(phosphates), 포스페이트 에스테르(phosphate esters), 및 엔아민(enamines)의 형성, b) 아조(azo), 글리코사이드(glycoside), 펩타이드(peptide), 및 에테르 작용기로 약물을 기능화, c) 아미날(aminals), 헤미-아미날(hemi-aminals), 중합체(polymers), 염(salts), 복합체(complexes), 포스포아미드(phosphoramides), 아세탈(acetals), 헤미아세탈(hemiacetals), 및 케탈(ketal) 형태의 약물의 사용. 예를 들어, 본원에 전체적으로 참고 문헌으로 인용된 Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), pp. 97-118을 참조하라.

[0063] 에스테르는 당업자에게 공지된 일반적인 방법에 의해 히드록실기 또는 카복실기를 포함하는 기질로부터 제조될 수 있다. 이들 화합물의 전형적인 반응은 헤테로원자 중 하나를 또다른 원자로 대체하는 치환이다. 아미드는 아미노기 또는 카복실기를 포함하는 기질로부터 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 에스테르는 또한 아미드를 형성하기 위하여 아민 또는 암모니아와 반응할 수 있다. 아미드를 제조하기 위한 또다른 방법은 카복실산 및 아민을 함께 가열하는 것이다.

[0064]

[0065] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0066]

[0067] 여기서

[0068] R₁은 -O(CH₂)_nR₃이고,

[0069] 여기서

[0070] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

[0071] R₃은:

[0072] (1) 선택적으로 R^a 및/또는 R^b로 치환된 페닐과 같은 아릴,

[0073] 여기서 R^a 및 R^b은 각각 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬, 시아노, 및 O, N 및 S로부터 선택된 1 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 헤테로시클로알킬(예를 들어, 모르폴리노(morpholino))과 같은 포화 헤테로시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R^a 및 R^b은 서로 결합하여 -O-CH₂-O-을 형성한다;

[0074] (2) 선택적으로 R^c 및/또는 R^d로 치환된 헤테로아릴,

[0075] 여기서 R^c 및 R^d은 각각 알킬, 및, O, N 및 S로부터 선택된 1 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 헤테로시클로알킬-카보닐(예를 들어 모르폴리노-카보닐)과 같은 포화 헤테로시클로알킬-카보닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다;

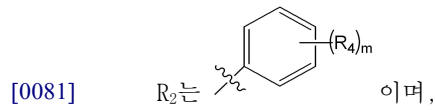
[0076] (3) -NR^eR^f,

[0077] 여기서 R^e 및 R^f는 각각 수소 및 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되나, 단, 이들 모두가 수소는 아니며, 또는 R^e 및 R^f는 서로 결합하여 -(CH₂)₄-를 형성한다;

[0078] (4) -CONR^gR^h,

[0079] 여기서 R^g 및 R^h 는 각각 수소 및 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다; 또는

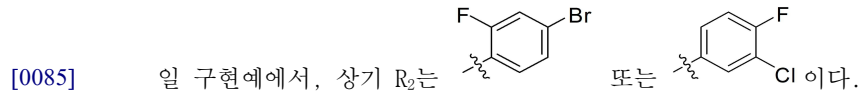
[0080] (5) 테트라히드로피란과 같은 포화 헤테로시클로알킬이고;



[0082] 여기서

[0083] R_4 는 F, Cl 및 Br로부터 독립적으로 선택되고;

[0084] $m=2$ 이다.



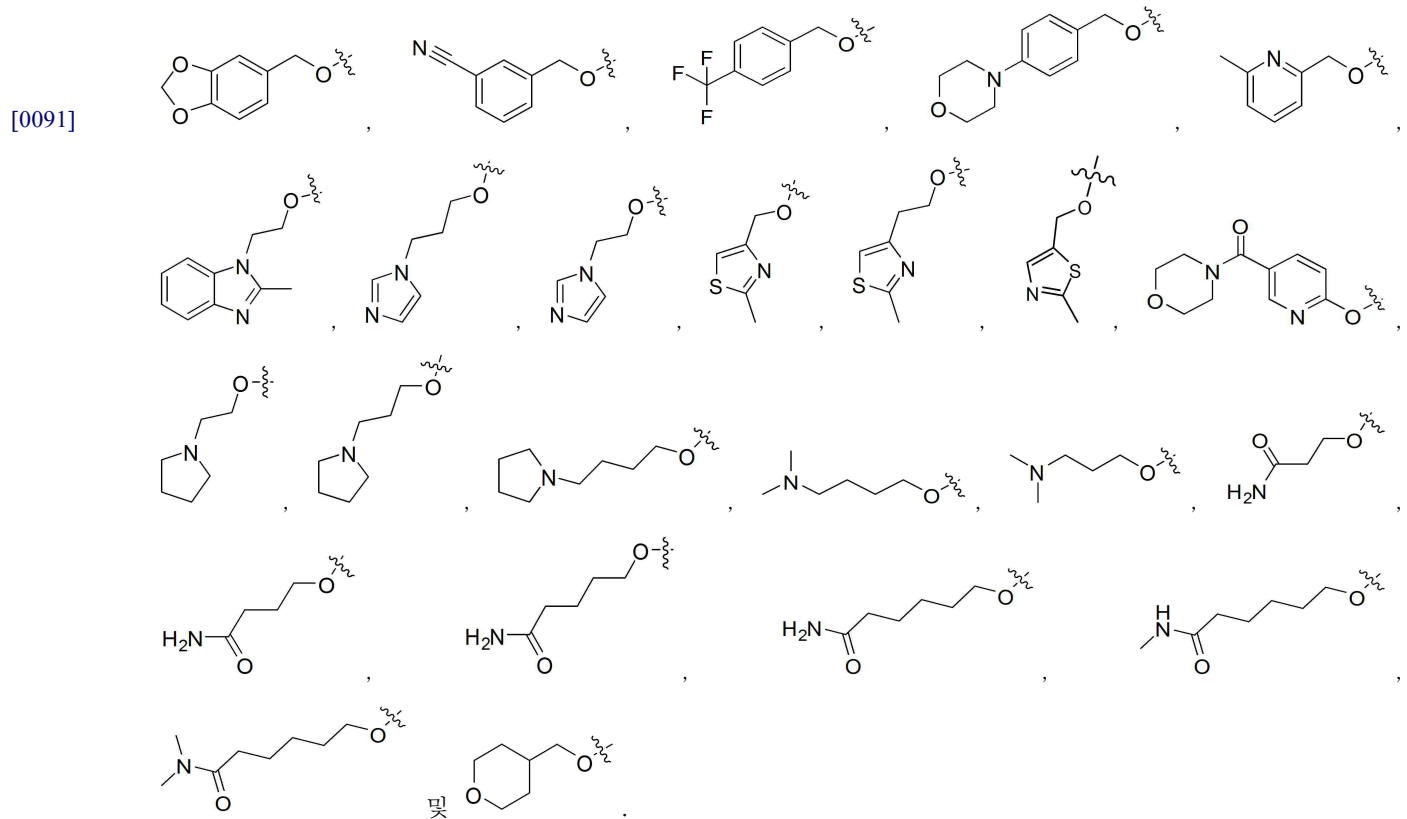
[0086] 일 구현예에서, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸이다.

[0087] 일 구현예에서, 상기 포화 헤테로시클로알킬은 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원환 포화 헤테로시클로알킬이다.

[0088] 일 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 단일고리 또는 이중고리 헤테로아릴이고, 바람직하게는, 이는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원환 단일고리 또는 9- 또는 10-원환 이중고리 헤테로아릴이며, 더욱 바람직하게는, 이는 피리디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 또는 벤즈이미다졸릴이다.

[0089] 일 구현예에서, 상기 알킬은 C_{1-6} 알킬이다.

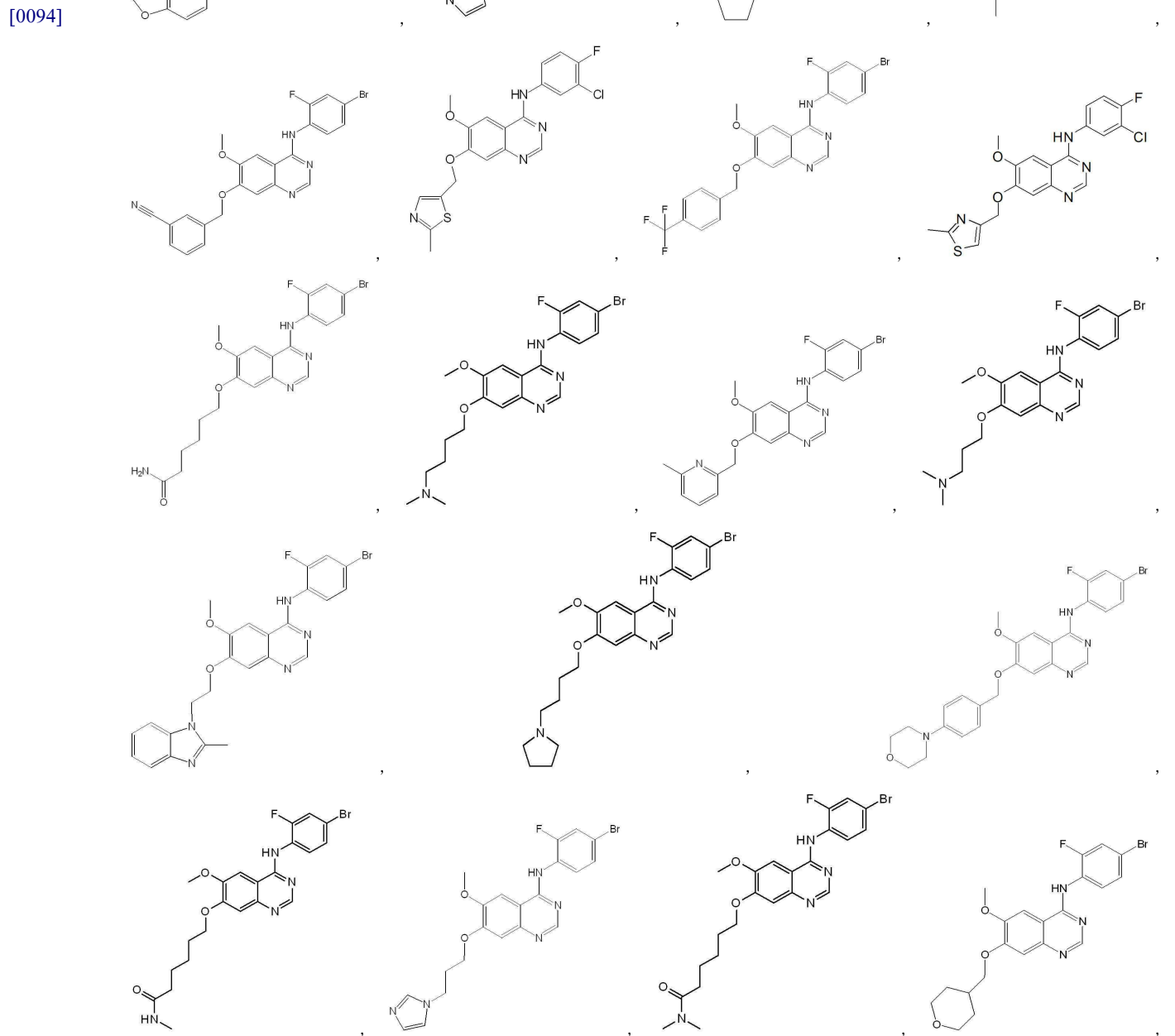
[0090] 일 구현예에서, 상기 R_1 은 하기로부터 선택된다:

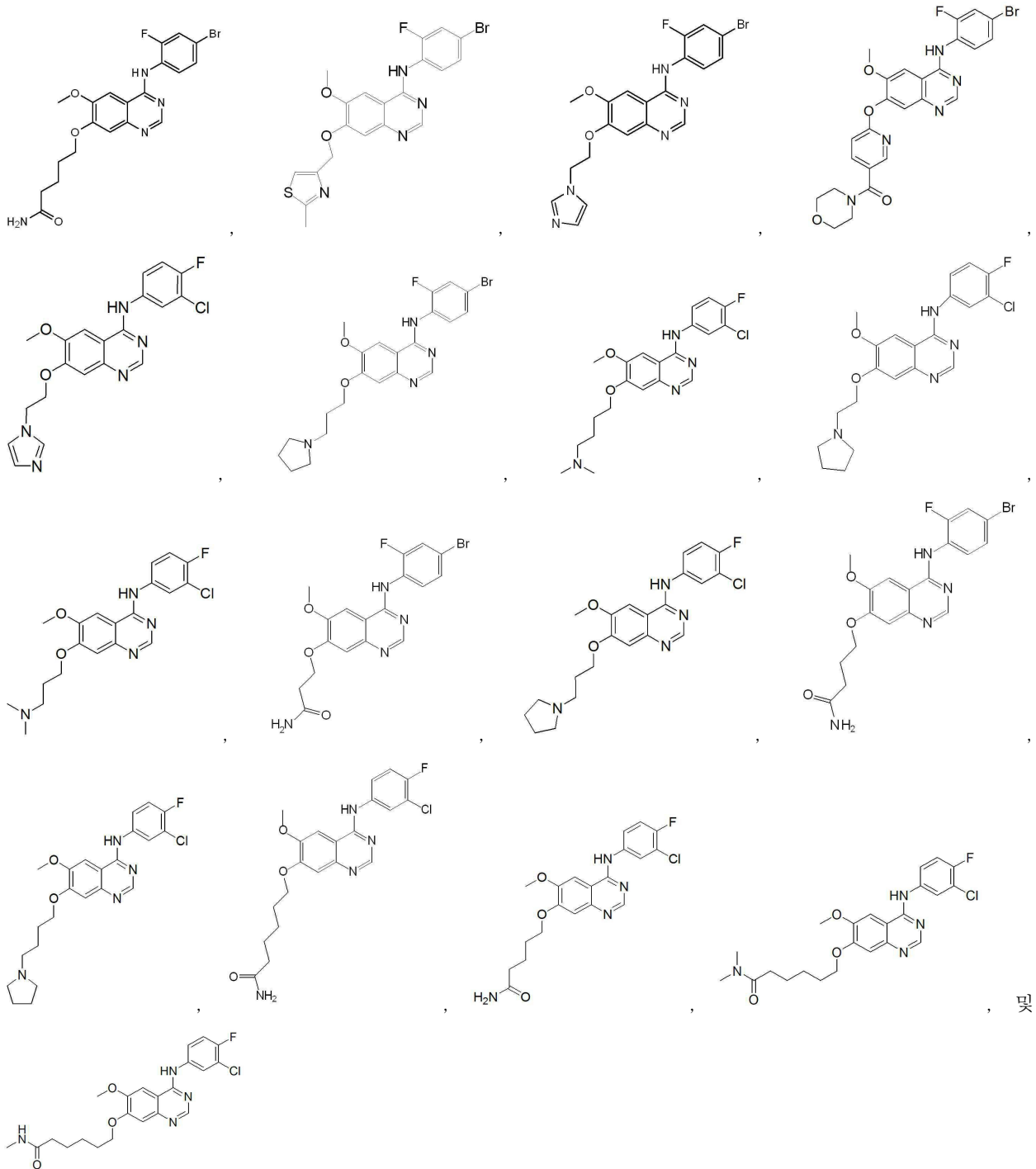


[0092] 화학식 (I)의 화합물에서, $R_1, R_2, R_3, R_4, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, m$ 및 n 은 독립적으로, 그리고 적절하게 선택될 수 있다. 본원에 기술된 구현예는 결합될 수 있고, 구현예의 임의의 조합은 본 발명의 범위 내일 수

있다. 예를 들어, 임의의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , m 및 n 이 정의된 구현예, 및, 임의의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , m 및 n 가 정의된 또다른 구현예는 결합하여 새로운 구현예를 형성할 수 있다. 만일 새로운 구현예가 아무 가치가 없지 않다면, 이는 본 출원에서 구체적으로 개시된 것으로 사료되며 본 발명의 일부를 구성한다.

[0093] 일 구현예에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:





[0095] **약학적 조성물**

[0096] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0097] 약학적 조성물은 예를 들어, 과립제(granules), 정제(tablets) 또는 캡슐제(capsules) 형태로 경구 투여, 또는 예를 들어, 정맥 내 주사(intravenous injection), 피하주사(subcutaneous injection), 근육 내 주사(intramuscular injection) 또는 뇌척수 내 주사(intrathecal injection)와 같은 비경구 주사, 또는 예를 들어, 멸균 용액(sterile solutions), 현탁액(suspensions) 또는 에멀전(emulsion) 형태로 수혈(transfusion), 또는 예를 들어, 연고(ointment) 또는 크림(cream) 형태의 국소 도포(local application), 또는 예를 들어, 좌약(suppository) 형태로 직장 투여될 수 있다. 일반적으로, 상기-언급된 조성물은 기존의 부형제를 사용하여 기존의 방법으로 제조될 수 있다.

[0098] 본 발명의 약학적 조성물은 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0099] **의료적 용도(Medicinal uses)**

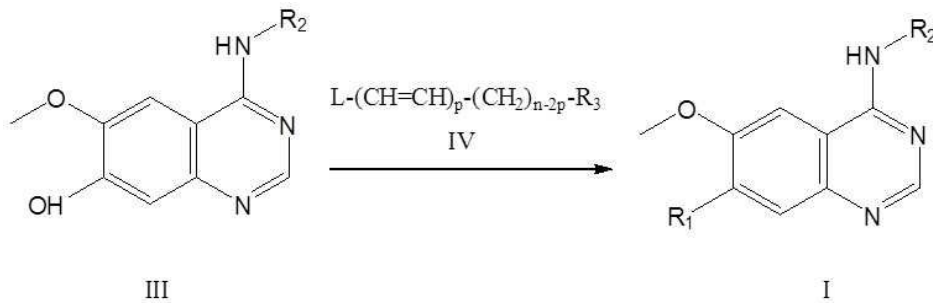
[0100] 본 발명의 화합물(이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는) 및 약학적 조성물은 종양, 특히, 갑상선암, 비소세포암종, 상피세포암, 흑색종, 결장암, 간암, 폐암 또는 난소암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0101] 본 발명은 이를 필요로 하는 대상에 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는) 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 갑상선암, 비소세포암종, 상피세포암, 흑색종, 결장암, 위암, 식도암, 췌장암, 신장암, 간암, 폐암 또는 난소암과 같은 암 또는 종양의 치료방법을 제공한다.

[0102] 본 발명은 또한 갑상선암, 비소세포암종, 상피세포암, 흑색종, 결장암, 위암, 식도암, 췌장암, 신장암, 간암, 폐암 또는 난소암과 같은 암 치료용 약제의 제조시 본 발명의 화합물(이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는) 또는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0103] **제조방법**

[0104] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위하여, 선택적으로 1 이상의 촉매, 염기 및 계면활성제의 존재하에, 용매 내에서 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공한다.

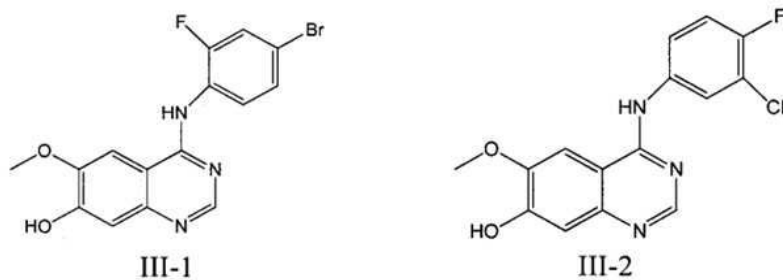


[0105] 여기서 R₁, R₂, R₃ 및 n은 제1항에서 정의된 바와 동일하고;

[0107] L은 할로젠, 히드록실, 메실옥시 또는 수소를 나타내며;

[0108] p=0 또는 1이나, 단, p=1일 때, L은 수소이다.

[0109] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 하기 식 (III-1) 또는 (III-2)이다:



[0110]

[0111] 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 용매 내에서 화학식 (III) 및 화학식 (IV)의 축합에 의해 합성되고, 여기서 상기 용매는 하기로부터 선택된다:

[0112] 물, 또는

[0113] 유기 용매, 예를 들어:

[0114] 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 등),

[0115] 에테르(예를 들어, 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산 등),

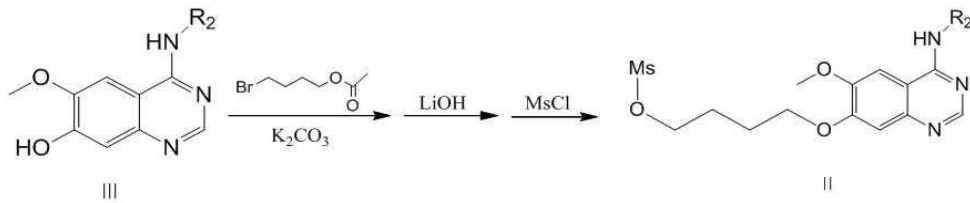
[0116] 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트 등),

[0117] 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔, 자일렌 등),

[0118] 할로젠화 알칸(예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소 등),

- [0119] 비양성자성 용매(예를 들어, 아세톤, 부타논, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드, N-메틸 피롤리돈 등),
- [0120] 바람직하게는, 상기 용매는 물, 알코올, 테트라히드로퓨란, 톨루엔, 염화메틸렌, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드 또는 N-메틸 피롤리돈이다.
- [0121] 더욱 바람직하게는, 상기 용매는 테트라히드로퓨란, 염화메틸렌, 아세토니트릴, N,N- 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸 피롤리돈이다.
- [0122] 상기 반응 온도는 0 내지 200℃ 바람직하게는 10℃내지 150℃ 더욱 바람직하게는 20℃내지 120℃다.
- [0123] 반응 시간은 1-72 시간, 바람직하게는 2-48 시간이다.
- [0124] 상기 구현예에서, 어떠한 경우, 염기가 반응에 첨가되며, 여기서 상기 염기는 유기 염기 또는 무기 염기로부터 선택된다.
- [0125] 상기 유기 염기는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 모르폴린, N-메틸모르폴린, 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(1,8-diazabicyclo(5.4.0)-undec-7-ene; DBU), 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]-5-노넨(1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene; DBN) 등으로부터 선택된다.
- [0126] 무기염기는 탄산나트륨(sodium carbonate), 탄산칼륨(potassium carbonate), 탄산세슘(cesium carbonate), 수산화칼륨(potassium hydroxide), 수산화나트륨(sodium hydroxide), 수산화세슘(cesium hydroxide), 수산화리튬(lithium hydroxide), 수소화나트륨(sodium hydride) 등으로부터 선택된다.
- [0127] 바람직하게는, 염기는 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(DBU), 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화칼륨 및 수산화나트륨으로부터 선택된다.
- [0128] 더욱 바람직하게는, 염기는 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(DBU), 탄산칼륨 및 탄산세슘으로부터 선택된다.
- [0129] 상기 구현예에서, 또다른 경우, 반응시 촉합제가 첨가되며, 여기서 상기 촉합제는 N,N'-디시클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclo-hexylcarbodiimide; DCC), N,N'-디이소프로필카보디이미드(N,N'-diisopropylcarbodiimide; DIC) 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드(1-(3-di-methylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; EDCI 또는 EDCI · HCl)로부터 선택된다. 바람직하게는, 촉합제는 N,N'-디시클로헥실카보디이미드(DCC)이다.
- [0130] 상기 구현예에서, 또다른 경우, 반응에 촉매, 예를 들어, 아조디카보닐 유도체(디이소프로필 아조디카복실레이트(diisopropyl azodicarboxylate; DIAD), 디에틸 아조디카복실레이트(diethyl azodicarboxylate; DEAD), 디-tert-부틸 아조디카복실레이트(di-tert-butyl azodicarboxylate; DBAD), 아조디카복실산 디모르폴리드(azodicarboxylic dimorpholide; ADDM) 및 아조디카복실산 디피페리디드(azodicarboxylic acid dipiperidide; ADDP)와 같은)와 함께, 트리페닐포스핀(triphenylphosphine; PPh₃) 또는 트리부틸포스핀(tributylphosphine), 또는 또다른 촉매(요오드화 제일구리(cuprous iodide), 브롬화 제일구리(cuprous bromide), 요오드화 칼륨(potassium iodide) 및 요오드화 나트륨(sodium iodide)과 같은)가 첨가된다. 바람직하게는, 상기 촉매는 아조디카복실산 에스테르와 함께 트리페닐포스핀, 요오드화 제일구리, 요오드화 칼륨 또는 요오드화 나트륨이다. 더욱 바람직하게는, 상기 촉매는 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD)와 함께 트리페닐포스핀, 또는 요오드화 제일구리이다.
- [0131] 상기 구현예에서, 또다른 경우, 반응에 계면활성제, 예를 들어, 염화테트라부틸암모늄(tetrabutylammonium chloride), 브롬화테트라부틸암모늄(tetrabutylammonium bromide), 요오드화테트라부틸암모늄(tetrabutylammonium iodide), 테트라부틸암모늄 수소 황산염(tetrabutylammonium hydrogen sulfate) 또는 수산화테트라부틸암모늄(tetrabutylammonium hydroxide)가 첨가된다. 바람직하게는, 상기 계면활성제는 브롬화테트라부틸암모늄 또는 요오드화테트라부틸암모늄이다. 더욱 바람직하게는, 상기 계면활성제는 브롬화테트라부틸암모늄이다.
- [0132] 구체적으로, 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법은 용매 및 촉매의 존재하에 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계를 포함한다.

- [0133] 예를 들어, 상기 촉매는 트리페닐포스핀 및 디소프로필 아조디카복실레이트(DIAD)일 수 있다:
- [0134] 예를 들어, 상기 화학식 (III)의 화합물(코어 구조), 화학식 (IV)의 화합물(촉매) 및 트리페닐포스핀을 실온(15-30℃, 이하 유사하게)에서 용매(예를 들어, 무수 테트라히드로퓨란)에 용해시켰다. 디소프로필 아조디카복실레이트를 질소의 보호 하에 상기 용액에 적하한다. 생성된 혼합물은 그 후 일정 시간, 예를 들어, 18시간 동안 실온 내지 40℃에 이르는 온도에서 교반하였다. 반응 완료 후, 후처리 단계는 하기일 수 있다: 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 흡입여과하여 생성물을 수득한다; 만일 냉각 중 고체가 분리되지 않으면, 반응 용액을 감압 하에 농축하여 건조시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 생성물을 수득한다.
- [0135] 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법은, 용매, 염기, 선택적 촉매, 및 선택적 계면활성제의 존재하에서 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.
- [0136] 예를 들어, 상기 염기는 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(DBU)일 수 있다:
- [0137] 예를 들어, 상기 화학식 (III)의 화합물(코어 구조), 상기 화학식 (IV)의 화합물(촉매) 및 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(DBU)을 에탄올 또는 N-메틸 피롤리돈(브롬화테트라부틸암모늄과 같은 계면활성제가 필요하다)과 같은 용매에 용해시킨다. 상기 반응 혼합물은 85℃와 같은 온도로 가열하고 24 내지 48시간 동안 교반하며 반응시킨다. 후처리 단계는 하기와 같을 수 있다. 용매가 에탄올인 경우, 반응 혼합물을 직접 농축하여 조 생성물을 제조할 수 있다. 용매가 N-메틸 피롤리돈인 경우, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 추출한다(예를 들어, 에틸아세테이트를 이용하여). 생성된 유기층을 합하고, 세척하고(예를 들어, 포화 NaCl 용액을 이용하여), 건조(예를 들어, 무수황산나트륨상에서) 및 여과한다. 여액은 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하고, 그 후 제조용 박층 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 생성한다.
- [0138] 상기 염기는 탄산세슘일 수 있다:
- [0139] 예를 들어, 상기 화학식 (III)의 화합물(코어 구조), 상기 화학식 (IV)의 화합물(촉매), 탄산세슘 및 요오드화 제일구리와 같은 촉매를 N,N-디메틸포름아미드(DMF)와 같은 용매 내에서 용해시킨다. 상기 생성된 혼합물은 그 후 120℃와 같은 온도로 가열하고 일정 기간, 예를 들어, 18시간 동안 교반하여 반응시킨다. 후처리 단계는 하기와 같을 수 있다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 추출한다(예를 들어, 에틸아세테이트를 이용하여). 생성된 유기층을 합하고, 건조(예를 들어, 무수황산나트륨상에서) 및 흡입 여과한다. 여액은 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 상기 조 생성물을 제조용 박층 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 생성한다.
- [0140] 상기 염기는 또한 K_2CO_3 일 수 있다:
- [0141] 예를 들어, 상기 화학식 (III)의 화합물(코어 구조), 상기 화학식 (IV)의 화합물(촉매), 및 K_2CO_3 를 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 또는 아세트니트릴과 같은 용매에 용해시킨다. 상기 생성된 혼합물은 60℃ 내지 120℃의 온도로 가열하고 2 내지 18시간 동안 교반한다. 후처리 단계는 하기와 같을 수 있다: 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 추출한다(예를 들어, 에틸아세테이트를 이용하여). 유기층은 합치고, 건조(예를 들어, 무수황산나트륨 상에서) 및 흡입 여과한다. 여액은 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 상기 조 생성물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 생성한다.
- [0142] 바람직한 구현예에서, 본 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 얻을 수 있는 중간체인 화학식 (II)의 화합물로부터 생성될 수 있다. 화학식 (II)의 화합물, 일차 또는 이차 아민 화합물, HNR^eR^f , 여기서 R^e 및 R^f 는 상기 정의된 바와 같고, 바람직하게는 이차 아민 화합물(예를 들어, 디메틸아민 히드로클로라이드 또는 테트라히드로피롤)과 같은 촉매 화합물 및 K_2CO_3 을 아세트니트릴과 같은 용매에 용해시킨다. 생성된 혼합물은 60℃ 내지 120℃의 온도로 가열하고 2 내지 18시간 동안 교반하였다. 후처리 단계는 하기와 같을 수 있다. 반응 혼합물을 농축하고, 물을 첨가한다. 생성된 용액을 추출한다(예를 들어, 디클로로메탄을 이용하여). 합친 유기층을 건조(예를 들어, 무수황산나트륨 상에서), 및 농축하여 조 생성물을 수득한다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 생성한다.



[0143]

[0144] 화학식 (II)의 제조는 하기와 같다:

[0145] **단계1:**

[0146] 화학식 (III)의 화합물을 N,N-디메틸포름아미드(DMF)와 같은 용매에 용해시킨다. K₂CO₃ 및 4-브로모부틸 아세테이트를 실온에서 첨가한다. 생성된 혼합물을 일정 기간, 예를 들어, 2시간 동안 50℃와 같은 온도에서 반응시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 붓고, 추출한다(예를 들어, 디클로로메탄을 이용하여). 유기층을 합하고, 건조하고(예를 들어, 무수황산나트륨 상에서), 감압 하에서 농축시켜 건조함으로써 조 생성물(황색 오일)을 수득한다. 상기 조 생성물은 다음 단계에서 직접 사용된다.

[0147] **단계2:**

[0148] 단계 1의 생성물을 메탄올에 분산시키고, 물 및 수산화리튬을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 반응시킨다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 건조시킨다. 물 및 에틸아세테이트를 첨가한다. 생성된 혼합물을 교반할 때, 고체가 분리되고 이를 흡입 여과한다. 여과케이크(filter cake)를 건조시켜 다음 단계에서 직접 사용될 생성물을 생성한다.

[0149] **단계 3:**

[0150] 단계 2의 생성물을 디클로로메탄에 분산시키고, 트리에틸아민을 첨가한다. 그 후 염화메틸술포닐(methylsulfonyl chloride)을 아이스배스에서 적하한다. 적하 후, 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 반응시킨다. 물을 첨가하고, 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출한다. 합친 유기층을 건조(예를 들어, 무수황산나트륨 상에서), 및 감압 하에서 농축시켜 건조하여 생성물을 수득한다.

[0151] **실시예**

[0152] 실시예 내 약어는 하기와 같은 의미를 갖는다:

[0153] THF: 테트라히드로퓨란(Tetrahydrofuran)

[0154] DMF: N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide)

[0155] DBU: 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(1,8-diazabicyclo(5.4.0)-undec-7-ene)

[0156] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민(N,N-diisopropylethylamine)

[0157] DBN: 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]-5-노넨(1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene)

[0158] DCC: N,N'-디시클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)

[0159] EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카보디이미드(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide)

[0160] DIC: N,N'-디이소프로필카보디이미드(N,N'-diisopropylcarbodiimide)

[0161] DIAD: 디이소프로필아조디카복실레이트(diisopropyl azodicarboxylate)

[0162] DCM: 염화메틸렌(methylene chloride)

[0163] EDCI 또는 EDCI · HCl: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)

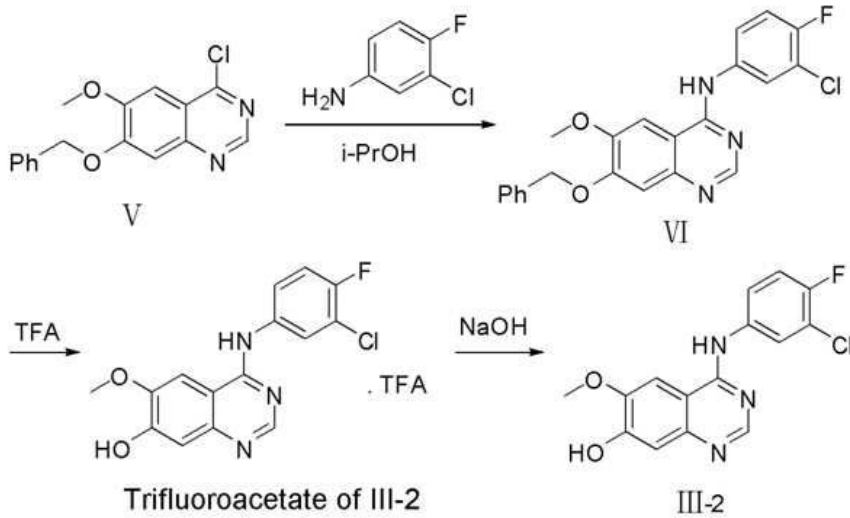
[0164] HOBt: 1-히드록시벤조트리졸(1-hydroxybenzotriazole)

[0165] **제조예**

[0166] 하기 실시예에서, 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-hydroxyquinazoline) 및 이의 트리플루오로아세트산 염(화학식(III)-1, 코어 구조 1 및 이

의 트리플루오로아세트산 염)은 코어 구조 2 및 이의 트리플루오로아세트산 염의 제조와 유사한 방법으로 제조될 수 있으며, 또한 NANJING CHICO로부터 구매할 수 있다. 기타 원료는 상업적으로 구매하거나 실험실에서 제조한다. 상기 제조방법은 하기에서 설명한다.

[0167] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(4-(3-chloro-4-fluoroanilino)-6-methoxy-7-hydroxyquinazoline) 또는 이의 트리플루오로아세트산 염(화학식 (III)-2, 코어 구조 2 및 이의 트리플루오로아세트산 염)은 실험실에서 하기 방법으로 제조될 수 있다:



[0168]

[0169] 단계 1

[0170] 4-클로로-6-메톡시-7-벤질옥시퀴나졸린(화학식 V, 30.0g, 99.8mmol) 및 3-클로로-4-플루오로아닐린(17.4g, 119.7mmol)을 실온에서 이소프로필 알코올(600mL)에 분산시켰다. 생성된 분산액을 18시간 동안 가열 환류시켜 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에서 여과, 및 건조하여 회백색 고체(36.0g), 즉, 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-벤질옥시퀴나졸린(화학식 VI)을 생성하였다.

[0171] 단계 2

[0172] 단계 1에서 수득한 화학식 VI(36.0g)의 화합물을 트리플루오로아세트산(300mL)에 용해시키고, 혼합물을 70℃로 가열 및 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 건조시켜 농축하여 III-2의 트리플루오로아세트산염의 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 메틸 tert-부틸 에테르에 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 그 후 슬러리를 여과 및 건조하여 III-2의 트리플루오로아세트산염인 회백색 고체(29.7g)를 수득하였다(두 단계의 총 수율: 69%).

[0173] 단계 3

[0174] 정제수(200 mL)를 이전 단계에서 수득한 III-2의 트리플루오로아세트산염의 고체(23.0g)에 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 교반 하에, 상기 슬러리에 1N NaOH의 수용액을 적하하여 pH를 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축시켜 15.7g의 회백색 고체, 즉, 코어 구조 III-2를 생성하였다, 수율: 93%.

[0175] 4-클로로-N,N-디메틸부탄-1-아민 히드록로라이드의 합성

[0176] 아이스배스에서 염화티오닐(thionyl chloride)(5mL)에 4-히드록시-N,N-디메틸부틸아민(1.0g, 8.53mmol)을 적하하고, 적하시 주위 온도를 10℃ 미만으로 유지하였다. 적하 완료 후, 혼합물을 실온까지 자연적으로 가온한 후, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0-5℃로 미리 냉각시킨 에탄올(100mL)에 적하하였다. 생성된 혼합물을 농축시켜 흰색 고체(1.3g, 수율: 89%)인 표제 화합물을 생성하였다.

[0177] N-히드록시부틸피롤리딘의 합성

[0178] 4-클로로-n-부탄올(5.0g, 46.1mmol), 테트라히드로피롤(6.6g, 92.6mmol) 및 탄산칼륨(12.7g, 92.6mmol)을 실온에서 아세트니트릴(150mL)에 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 80℃에서 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과하였다. 여액을 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 갈색 오일(6.8g)을 생성하였다.

- [0179] N-메틸-6-브로모-헥산아미드의 합성
- [0180] 6-브로모-n-헥산산(9.5g, 50mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)를 실온에서 염화메틸렌(DCM, 150mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물에 천천히 염화옥살릴(oxalyl chloride)(12.6g, 100mmol)을 적하하였다. 적하 완료 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하며 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 염화 메틸렌(DCM, 100mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 에탄올(50mL) 내 메틸아민 용액을 포함하는 반응 용기에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하여 반응시킨 후, 염화메틸렌(DCM, 500mL)을 첨가하였다. 그 후 생성된 혼합물을 1N 염산(500mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(500mL) 및 포화 브라인(brine)(500mL)으로 연속적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 흰색 고체(4.0g)를 생성하였다
- [0181] N,N-디메틸-6-브로모-헥산아미드의 합성
- [0182] 6-브로모헥산산(1.94g, 10mmol), 메틸아민 히드로클로라이드(1.21g, 15mmol), 트리에틸아민(2g, 20mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카보다이미드 히드로클로라이드(EDCI, 2.11g, 11mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT, 0.5g)을 염화메틸렌(DCM, 150mL)에 용해시켰다. 혼합물을 3시간 동안 15°C에서 교반하여 반응시키고, 염화메틸렌(DCM, 150mL)을 반응계에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1N 묽은 염산(150mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(150mL), 및 포화 브라인(150mL)으로 연속하여 세척하고, 무수황산나트륨 상에서 건조 및 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 무색 오일(2.0g)을 생성하였다.
- [0183] 5-브로모펜탄아미드의 합성
- [0184] 5-브로모펜탄산(5g, 27.6mmol)을 염화메틸렌(50mL)에 용해시켰다. N,N-디메틸포름아미드(DMF)에 생성된 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아이스베스에서 0-5°C로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물을 염화옥살릴(10g, 82.8mmol)에 천천히 적하하였다. 적하 완료 후, 혼합물을 2시간 동안 40°C에서 교반하여 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 황색 오일을 생성하였다. 생성된 고체를 테트라히드로퓨란(THF, 50mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 암모니아수(10mL)에 천천히 적하하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 흰색 고체(4.85g, 수율: 98%)를 생성하였다.
- [0185] 4-클로로부탄아미드의 합성
- [0186] 단계 1:
- [0187] 실온에서, 4-클로로부탄산(20g, 164mmol)을 염화메틸렌(200mL)에 용해시켰다. 생성된 용액 0-5°C로 냉각하였다. 냉각된 용액에 염화옥살릴(41g, 328mmol)을 적하하였다. 적하 완료 후, 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 4-클로로부타노일 클로라이드(4-chlorobutanoyl chloride)(22g)의 조 생성물을 생성하였다.
- [0188] 단계 2:
- [0189] 아이스베스에서 0-5°C로 냉각된 테트라히드로퓨란(THF, 100mL) 내 암모니아수(20mL) 용액에, 테트라히드로퓨란(THF, 100mL) 내 4-클로로부타노일 클로라이드(22g) 용액을 적하하였다. 적하 완료 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(1L)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 흰색 고체(7g, 수율: 35%)를 생성하였다.
- [0190] 3-(1H-이미다졸-1-릴)프로판-1-올의 합성:
- [0191] 실온에서, 3-브로모프로판-1-올(10g, 72.4mmol), 이미다졸(4.92g, 72.4mmol) 및 K₂CO₃(25g, 181mmol)을 아세트 니트릴(150mL)에 분산시켰다. 생성된 혼합물을 가열 환류시키고, 18시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 냉각된 혼합물을 물(1L)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 무색 오일(4g)을 생성하였다.
- [0192] 2-메틸-5-브로모메틸티아졸의 합성:
- [0193] 단계 1: 2-메틸-5-히드로메틸티아졸의 합성:
- [0194] 실온에서, 리튬 암모늄 하이드라이드(8.88g, 234mmol)를 무수 테트라히드로퓨란(THF, 100mL)에 분산시켰다. 생성된 혼합물을 아이스베스에서 0-5°C로 냉각시켰다. 무수 테트라히드로퓨란(THF, 100mL) 내 2-메틸-5-에톡시포

르밀티아졸(2-methyl-5-ethoxyformylthiazole)(20g, 117mmol) 용액을 냉각된 혼합물에 첨가하였다. 적하 완료 후, 반응 혼합물을 자연적으로 실온으로 냉각하고, 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 0-5℃에서 물(10mL)을 적하하였다. 적하 완료 후, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 황색 유성 물질(12g)을 생성하였다.

[0195] 단계 2: 2-메틸-5-브로모메틸티아졸의 합성

[0196] 실온에서, 2-메틸-5-히드록시메틸티아졸(12g)을 염화메틸렌(500mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 아이스베스에서 0-5℃로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 1회분(batch)의 트리페닐포스핀(52g, 200mmol) 및 사브롬화탄소(66g, 200mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 자연적으로 실온으로 가온하고, 2시간 동안 실온에서 교반, 농축, 및 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르(petroleum ether):에틸아세테이트=2:1)로 정제하여 황색 고체(3.3g, 두 단계의 총 수율: 15%)를 생성하였다.

[0197] 2-메틸-4-클로로메틸티아졸의 합성:

[0198] 티오아세트아미드(Thioacetamide)(2g, 26.6mmol) 및 디클로로아세톤(dichloroacetone)(4.05g, 31.9mmol)을 실온에서 에탄올(60mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 80℃로 가열하고 4시간 동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 100mL의 정제수를 추가하였다. 생성된 혼합물을 중탄산나트륨(sodium bicarbonate)을 이용하여 pH 8로 조절하였다. 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르로 추출하고, 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조, 및 농축하여 생성물(1.2g)을 수득하였다.

[0199] 1-(2-클로로에틸)-1H-이미다졸의 합성

[0200] 수산화칼륨(11.2g), 탄산칼륨(8.84g) 및 브롬화테트라부틸암모늄(0.21g)을 실온에서 삼구플라스크에 넣었다. 혼합물을 교반하면서 혼합물에 1,2-디클로로에탄(80mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃로 가온하였다. 그 후 이미다졸(2.04g)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50℃에서 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 유성 물질(1.45g)을 생성하였다.

[0201] 2-메틸-4-메틸술포닐옥시에틸티아졸의 합성

[0202] 단계 1: 에틸 2-(2-메틸티아졸-4-릴) 아세테이트의 합성

[0203] 에틸 클로로아세토아세테이트(5.0g, 30.5mmol) 및 티오아세트아미드(2.3g, 30.5mmol)를 실온에서 무수 에탄올(50mL)에 용해시켰다. 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시키고 농축하여 조 생성물을 생성하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 백색 왁스성 고체(3.0g, 수율: 53%)를 생성하였다.

[0204] 단계 2: 2-메틸-4-히드록시에틸티아졸의 합성

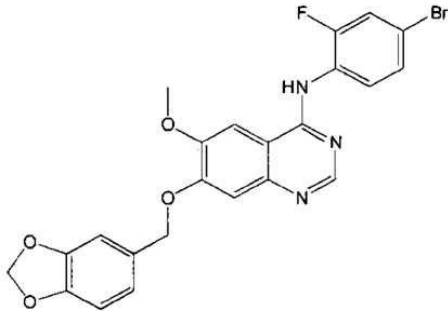
[0205] 실온에서, 리튬 암모늄 하이드라이드(1.2g, 32.4mmol)을 무수 테트라히드로퓨란(THF, 20mL)에 분산시켰다. 혼합물을 아이스베스에서 0-5℃로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물을 무수 테트라히드로퓨란(THF, 10mL) 내 에틸 2-(2-메틸티아졸-4-릴) 아세테이트(3.0g, 16.2mmol) 용액에 적하하였다. 적하 완료 후, 반응 혼합물을 자연적으로 실온으로 가온하고, 18시간 동안 실온에서 교반하였으며, 그 후 0-5℃로 냉각하였다. 냉각된 혼합물에 물(1.5mL)을 적하하여 반응을 종료시켰다. 적하 완료 후, 생성된 혼합물을 흡입 여과하였다. 여액을 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 황색 유성 액체(1.6g)를 생성하였다.

[0206] 단계 3: 2-메틸-4-메틸술포닐옥시에틸티아졸의 합성

[0207] 2-메틸-4-히드록시에틸티아졸(1.6g, 11.2mmol) 및 트리에틸아민(2.3g, 22.4mmol)을 염화메틸렌(20mL)에 용해시켰다. 혼합물을 0-5℃로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 염화메탄술포닐(1.9g, 16.8mmol)을 적하하였다. 적하 완료 후, 생성된 혼합물을 자연적으로 실온으로 냉각하고, 1시간 동안 실온에서 교반하였으며 이를 물(100mL)에 부었다. 그 후 생성된 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하고, 유기층은 무수황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 감압 하에서 농축하여 황색의 왁스성 고체(2.0g)를 생성하였다.

[0208] 실시예 1

[0209] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((1,3-벤조디옥솔-5-릴)메톡시)퀴나졸린(화합물 1)의 합성



[0210]

[0211] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(400mg, 0.84mmol), 5-브로모메틸벤조[d][1,3]디옥솔(181mg, 0.84mmol) 및 탄산 칼륨(289mg, 2.09mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 18시간 동안 60°C에서 온도를 일정하게 유지시키며 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물을 물(100mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 희백색 고체(115mg, 수율: 27%)를 생성하였다.

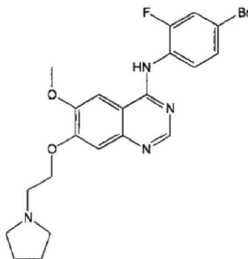
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.54(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.66(dd, 1H, *J* = 9.8, 1.8 Hz), 7.53(t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.49-7.43(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.99(d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.95(d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.04(s, 2H), 5.17(s, 2H), 3.94(s, 3H).

MS: *m/z* 498, 500(M+1).

[0212]

[0213] 실시예 2

[0214] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((2-피롤리딘-1-일)메톡시)퀴나졸린(화합물 2)의 합성



[0215]

[0216] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(200mg, 0.42mmol), N-클로로에틸피롤리딘 히드록로라이드(71mg, 0.42mmol), 및 탄산 칼륨(232mg, 1.68mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 60°C를 유지하며 5시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 냉각된 혼합물을 물(75mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물(300mg)을 생성하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 담황색 고체(120mg, 수율: 62%)를 생성하였다.

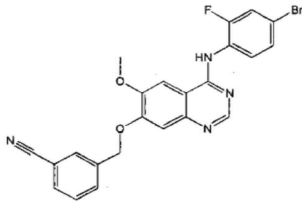
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.66(s, 1H), 8.41(t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.59-7.47(br s, 1H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.25(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.57-4.50(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.41-3.33(m, 2H), 3.27-3.07(m, 4H), 2.09-1.96(m, 4H).

MS 231, 232(1/2M+1).

[0217]

[0218] 실시예 3

[0219] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-시아노벤질옥시) 퀴나졸린(화합물 3)의 합성



[0220]

[0221] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(300mg, 0.63mmol), 3-(브로모메틸)벤조니트릴(147mg, 0.75mmol), 및 탄산 칼륨(261mg, 1.89mmol)을 실온에서 아세트오니트릴(10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류 및 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 이를 물(100mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(120mg, 수율: 40%)를 생성하였다.

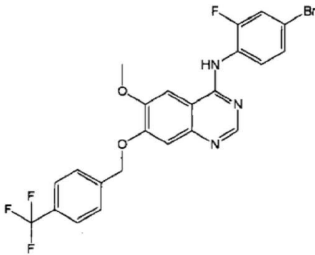
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.61(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.91-7.82(m, 3H), 7.72-7.62(m, 2H), 7.58-7.44(m, 2H), 7.32(s, 1H), 5.37(s, 2H), 3.96(s, 3H).

MS 479, 481(M+1).

[0222]

[0223] 실시예 4

[0224] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)퀴나졸린(화합물 5)의 합성



[0225]

[0226] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(500mg, 1.37mmol), 1-(트리플루오로메틸)-4-브로모메틸벤젠(393mg, 1.64mmol) 및 탄산 칼륨(568mg, 4.11mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 15mL)에 분산시켰다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켜 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(80mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물(800mg)을 수득하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(287mg, 수율: 40%)를 생성하였다.

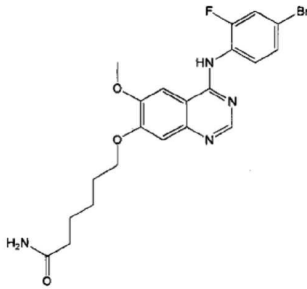
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.57(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.85-7.80(m, 3H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.66(dd, 1H, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.53-7.45(m, 2H), 7.30(s, 1H), 5.43(s, 2H), 3.97(s, 3H).

MS 522, 524(M+1).

[0227]

[0228] 실시예 5

[0229] 6-(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일-옥시)헥산아미드(화합물 6)의 합성



[0230]

[0231] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(400mg, 0.84mmol), 6-브로모헥산아미드(326mg, 1.68mmol) 및 탄산 칼륨(232mg, 1.68mmol)을 아세트니트릴(10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 18시간 동안 80°C에서 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(75mL)에 부었다. 고체는 분리하였다. 생성된 혼합물을 여과 및 건조시켜 회백색 고체(170mg, 수율: 42%)를 생성하였다.

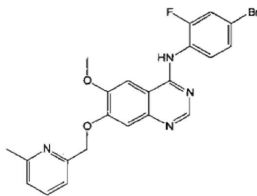
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.53(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.66(dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.53(t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.46(dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz) 7.25(br s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.70(br s, 1H), 4.13(t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.94(s, 3H), 2.80(t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.85-1.75(m, 2H), 1.63-1.52(m, 2H), 1.49-1.39(m, 2H).

MS 477, 479(M+1).

[0232]

[0233] 실시예 6

[0234] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((6-페닐피리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린(화합물 7)의 합성



[0235]

[0236] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(400mg, 0.84mmol), 6-메틸-2-히드록시메틸피리딘(103mg, 0.84mmol) 및 탄산 칼륨(289mg, 2.09mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 18시간 동안 60°C에서 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(100mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=50:1)로 정제하여 연한 갈색 고체(215mg, 수율: 55%)를 생성하였다.

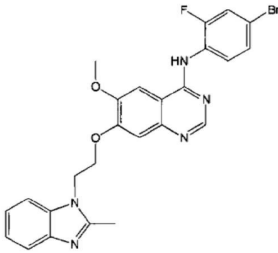
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.74(t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.70-7.62(m, 1H), 7.58-7.42(m, 2H), 7.35(d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.30-7.20(m, 2H), 5.30(s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.50(s, 3H).

MS 469, 471(M+1).

[0237]

[0238] 실시예 7

[0239] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-릴)에톡시)퀴나졸린(화합물 8)의 합성



[0240]

[0241]

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(200mg, 0.55mmol), 2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-릴)에탄올(97mg, 0.55mmol), 트리페닐포스핀(172mg, 0.65mmol) 및 디소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 131mg, 0.65mmol)를 무수 테트라히드로퓨란(THF, 5mg)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 질소 보호 하에 18시간 동안 40℃에서 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 고체는 분리하였다. 혼합물을 여과 및 건조시켜 회백색 고체(249mg, 수율: 87%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.52(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.54-7.44(m, 3H), 7.22-7.12(m, 3H), 4.69(t, 2H, *J* = 4.6 Hz), 4.47(t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.91(s, 3H), 2.70(s, 3H).

MS 522, 524(M+1).

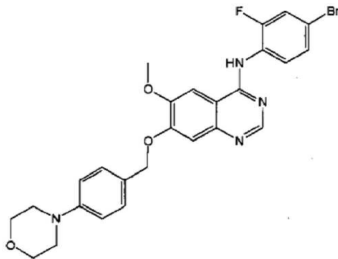
[0242]

[0243]

실시예 8

[0244]

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-모르폴리노벤질옥시)퀴나졸린(화합물 12)의 합성



[0245]

[0246]

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(500mg, 1.37mmol), (4-모르폴리노페닐)메탄올(396mg, 2.05mmol), 트리페닐포스핀(538mg, 2.05mmol) 및 디소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 415mg, 2.05mmol)을 실온에서 무수 테트라히드로퓨란(THF, 10mL)에 용해시키고, 용액을 질소 보호 하에 18시간 동안 40℃에서 교반하여 반응을 수행하였다. 그 후 생성된 혼합물을 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 황색 고체(340mg, 수율: 46%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.50(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.51(d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.35(d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.20(d, 3H, *J* = 8.0 Hz), 6.91(d, 3H, *J* = 8.8 Hz), 5.26(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.70(t, 4H, *J* = 4.6 Hz), 3.07(t, 4H, *J* = 4.4 Hz).

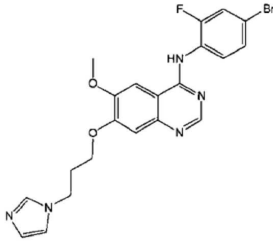
MS 539, 541(M+1).

[0247]

[0248]

실시예 9

[0249] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(1H-이미다졸-1-릴)프로폭시)퀴나졸린(화합물 14)의 합성



[0250]

[0251] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(400mg, 0.84mmol), 3-(1H-이미다졸-1-릴)프로판-1-올(400mg, 3.17mmol), 트리페닐포스핀(330mg, 1.26mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 255mg, 1.26mmol)를 무수 테트라히드로퓨란(THF, 10mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 실온에서 질소 보호 하에 교반하고, 증발 건조하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 메탄올/에틸 아세테이트(v/v=1:1)로 재결정하여 담황색 고체(220mg, 수율: 55%)를 생성하였다.

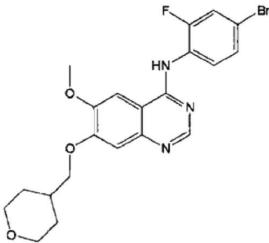
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.56-7.44(m, 2H), 7.25-7.15(m, 2H), 6.90(s, 1H), 4.17(t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 4.09(t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.96(s, 3H), 2.31-2.21(m, 2H).

MS 472, 474(M+1).

[0252]

[0253] 실시예 10

[0254] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((테트라하이드로피란-4-일)메톡시)퀴나졸린(화합물 15)의 합성



[0255]

[0256] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(400mg, 0.84mmol), 4-아이오도메틸테트라하이드로피란(190mg, 0.84mmol) 및 탄산 칼륨(289mg, 2.09mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 15시간 동안 60°C에서 교반하여 반응을 수행하였다. 생성된 반응 혼합물 실온으로 냉각시키고 물(100mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=50:1)로 정제하여 흰색 고체(170mg, 수율: 44%)를 생성하였다.

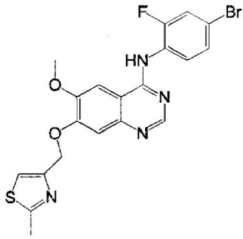
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.53(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.66(dd, 1H, $J = 9.8, 2.0$ Hz), 7.53(t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.47(dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.20(s, 1H), 4.02(d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.95(s, 3H), 3.89(dd, 2H, $J = 11.4, 3.0$ Hz), 3.41-3.33(m, 2H), 2.16-2.03(m, 1H), 1.76-1.66(m, 2H), 1.45-1.32(m, 2H).

MS 462, 464(M+1).

[0257]

[0258] 실시예 11

[0259] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((2-메틸티아졸-4-릴)메톡시)퀴나졸린(화합물 17)의 합성



[0260]

[0261] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.05mmol), 2-메틸-4-클로로메틸티아졸(185mg, 1.26mmol), 및 탄산 칼륨(363mg, 2.63mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)을 분산시켰다. 혼합물을 60 °C에서 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(75mL)에 부었다. 고체는 분리하였다. 생성된 혼합물을 여과 및 건조하여 황색 고체(165mg, 수율: 33%)를 생성하였다.

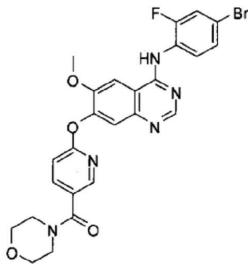
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.56(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70-7.63(m, 2H), 7.54(t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.48(dd, 1H, *J* = 8.4, 2.0 Hz), 7.38(s, 1H), 5.28(s, 2H), 3.94(s, 3H), 2.69(s, 3H).

MS 475, 477(M+1).

[0262]

[0263] 실시예 12

[0264] (6-(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일-옥시)피리딘-3-일)(모르폴리노)메탄온(화합물 18)의 합성



[0265]

[0266] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(500mg, 1.37mmol), (2-클로로피리딘-5-일)-(모르폴리노)메탄온(373mg, 1.64mmol), 탄산세슘(1.12g, 3.43mmol) 및 요오드화 제일구리(19mg, 0.1mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 18시간 동안 120°C에서 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(75mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(174mg, 수율: 23%)를 생성하였다.

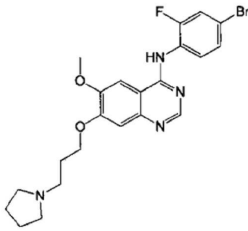
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.77(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.96(d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.70(d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 7.57-7.52(m, 3H), 7.21(d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.88(s, 3H), 3.62-3.32(m, 8H).

MS 554, 556(M+1).

[0267]

[0268] 실시예 13

[0269] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴나졸린(화합물 19)의 합성



[0270]

[0271]

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.05mmol), N-클로로프로필피롤리딘 히드록로라이드(193mg, 1.05mmol) 및 탄산 칼륨(363mg, 2.63mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 80℃에서 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(50mL)을 부었다. 생성된 혼합물 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(160mg, 수율: 32%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.54(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.66(dd, 1H, *J* = 10.0, 2.0 Hz), 7.55-7.45(m, 2H), 7.18(s, 1H), 4.18(t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 3.94(s, 3H), 2.56(t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.48-2.45(m, 4H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.78-1.62(m, 4H).

MS 238, 239(1/2M+1).

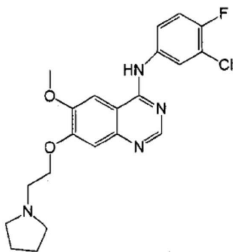
[0272]

[0273]

실시예 14

[0274]

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)퀴나졸린(화합물 20)의 합성



[0275]

[0276]

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.15mmol), N-클로로에틸피롤리딘 히드록로라이드(294mg, 1.73mmol) 및 탄산 칼륨(637mg, 4.61mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 18시간 동안 80℃에서 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(50mL)을 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(160mg, 수율: 33%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.61(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.14(dd, 1H, *J* = 7.0, 2.6 Hz), 7.88-7.78(m, 2H), 7.45(t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.24(s, 1H), 4.33-4.21(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.05-2.85(m, 2H), 2.78-2.55(m, 4H), 1.73(m, 4H).

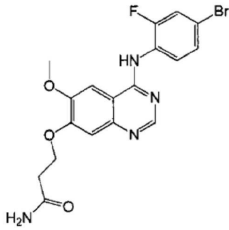
MS 209, 210(1/2M+1).

[0277]

[0278]

실시예 15

[0279] 3-(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸-7-릴옥시)프로판아미드(화합물 22)의 합성



[0280]

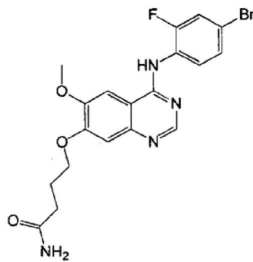
[0281] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(1.0g, 2.75mmol), 아크릴아미드(1.95g, 27.5mmol) 및 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(DBU, 837mg, 5.50mmol)을 실온에서 에탄올(10mL)에 용해시켰다. 혼합물을 48시간 동안 85°C에서 교반하여 반응을 수행하였다. 생성된 반응 혼합물을 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 황색 고체(151mg, 수율: 13%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ: 8.40(s, 1H), 7.60-7.40(m, 4H), 6.63(s, 1H), 4.58(t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.97(s, 3H), 2.87(t, 2H, J = 6.2 Hz).
MS 435, 437(M+1).

[0282]

[0283] 실시예16

[0284] 4-(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸-7-릴옥시)부탄아미드(화합물 23)의 합성



[0285]

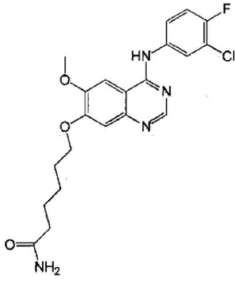
[0286] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(1.5g, 3.14mmol), 4-클로로부탄아미드(687mg, 5.65mmol), 요오드화테트라부틸암모늄(232mg, 0.63mmol) 및 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)-7-운데켄(DBU, 955mg, 6.28mmol)을 N-메틸 피롤리돈(20mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 24시간 동안 85°C에서 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(150mL)에 부었다. 생성된 혼합물 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=50:1)로 정제하여 연한 갈색 고체(110mg, 수율: 8%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.58(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.67(dd, 1H, J = 10.0, 1.6 Hz), 7.60-7.40(m, 2H), 7.37(br s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.82(br s, 1H), 4.14(t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.95(s, 3H), 2.27(t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.10-1.92(m, 2H).
MS 449, 451(M+1).

[0287]

[0288] 실시예 17

[0289] 6-(4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸-7-릴옥시)헥산아미드(화합물 24)의 합성



[0290]

[0291] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.15mmol), 6-클로로헥산아미드(336mg, 2.25mmol) 및 탄산 칼륨(398mg, 2.88mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 was stirred 18시간 동안 at 80℃에서 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물을 was cooled to 실온으로 냉각하고 and poured into water 물(50mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=50:1)로 정제하여 흰색 고체(220mg, 수율: 44%)를 생성하였다.

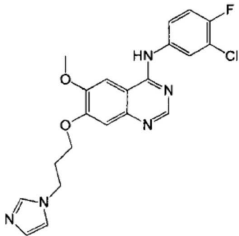
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.13(dd, 1H, *J* = 6.8, 2.4 Hz), 7.88-7.75(m, 2H), 7.45(t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.25(br s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.70(br s, 1H), 4.13(t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.97(s, 3H), 2.08(t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.88-1.72(m, 2H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.50-1.35(m, 2H).

MS 433, 435(M+1).

[0292]

[0293] 실시예 18

[0294] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(1H-이미다졸-1-릴)프로폭시)퀴나졸린(화합물 25)의 합성



[0295]

[0296] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.15mmol), 3-(1H-이미다졸-1-릴)-프로판-1-올(400mg) 및 트리페닐포스핀(454mg, 1.73mmol)을 실온에서 무수 테트라히드로퓨란(THF, 10mL)에 용해시켰다. 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 350mg, 1.73mmol)를 실온에서 질소 보호 하에 생성된 용액에 적하하였다. 적하 완료 후, 생성된 혼합물을 18시간 동안 30℃에서 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=50:1)로 정제하여 흰색 고체(107mg, 수율: 22%)를 생성하였다.

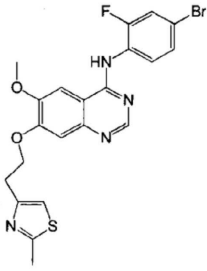
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.60(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.13(dd, 1H, *J* = 6.8, 2.8 Hz), 7.90-7.75(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.45(t, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.21(d, 2H, *J* = 11.6 Hz), 6.90(s, 1H), 4.17(t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 4.10(t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.99(s, 3H), 2.27(t, 2H, *J* = 6.4 Hz).

MS 428, 430(M+1).

[0297]

[0298] 실시예 19

[0299] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(2-(2-메틸티아졸-4-릴)에톡시)퀴나졸린(화합물 26)의 합성



[0300]

[0301] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(800mg, 1.67mmol), 2-메틸-4-메틸술폴닐옥시에틸티아졸(555mg, 2.51mmol), 및 탄산 칼륨(578mg, 4.18mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 18시간 동안 80°C에서 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(50mL)에 부었다. 고체는 분리하였다. 생성된 혼합물을 여과 및 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 에틸 아세테이트와 혼합하여 슬러리를 생성하였다. 상기 슬러리를 여과 및 건조시켜 갈색 고체(320mg, 수율: 39%)를 수득하였다.

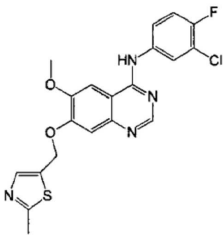
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.69(s, 1H), 8.52(t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.40-7.30(m, 3H), 7.27-7.24(m, 1H), 7.02-6.92(m, 2H), 4.51(t, 2H, J = 7.0 Hz), 4.02(s, 3H), 3.36(t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.71(s, 3H).

MS 489, 491(M+1).

[0302]

[0303] 실시예 20

[0304] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((2-메틸티아졸-5-릴)메톡시)퀴나졸린(화합물 27)의 합성



[0305]

[0306] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.15mmol), 2-메틸-5-브로모메틸티아졸(332mg, 1.73mmol) 및 탄산 칼륨(397mg, 2.88mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 18시간 동안 60°C에서 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(50mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화 메틸렌:메탄올=20:1)로 정제하여 흰색 고체(120mg, 수율: 24%)를 생성하였다.

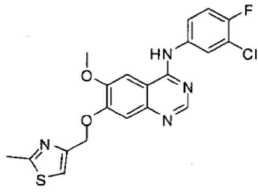
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.60(s, 1H), 7.92-7.88(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.65-7.50(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.20-7.10(m, 2H), 5.37(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.71(s, 3H).

MS 431, 433(M+1).

[0307]

[0308] 실시예 21

[0309] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((2-메틸티아졸-4-릴)메톡시)퀴나졸린(화합물 27')의 합성



[0310]

[0311] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(60mg, 0.188mmol), 2-메틸-4-클로로메틸티아졸(100mg, 0.68mmol) 및 탄산 칼륨(70mg)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 90℃로 가열하고 2시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 정제수(20mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조 및 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 표제 화합물(22mg)을 수득하였다.

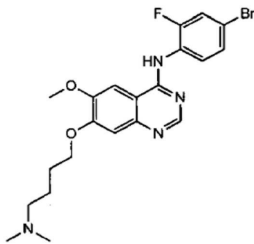
¹H-NMR(600 MHz, DMSO) δ: 9.83(s, 1H), 8.50(m, 1H), 8.20(s, 1H), 7.99-7.88(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.45-7.38(m, 2H), 5.27(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.04(s, 3H).

MS: 431, 433(M+1).

[0312]

[0313] 실시예 22

[0314] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-(디메틸아미노)-부톡시)퀴나졸린(화합물 28)의 합성



[0315]

[0316] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.05mmol), 4-클로로-N,N-디메틸부탄-1-아민 히드로클로라이드(268mg, 1.57mmol) 및 탄산 칼륨(362mg, 2.62mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 120℃에서 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(50mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 분산시켜 중화하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 연한 갈색 고체(102mg, 수율: 21%)를 생성하였다.

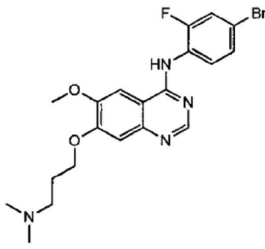
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.59(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.66(d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.59-7.41(m, 2H), 7.19(s, 1H), 4.16(t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.95(s, 3H), 2.39-2.29(m, 2H), 2.18(s, 6H), 1.87-1.74(m, 2H), 1.66-1.53(m, 2H).

MS 463, 465(M+1).

[0317]

[0318] 실시예 23

[0319] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(디메틸아미노)-프로폭시)퀴나졸린(화합물 29)의 합성



[0320]

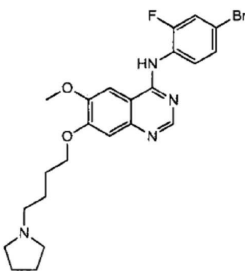
[0321] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.05mmol), 3-클로로-N,N-디메틸프로판-1-아민 히드로클로라이드(246mg, 1.57mmol) 및 탄산 칼륨(362mg, 2.62mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 80℃에서 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(80mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(180mg, 수율: 38%)를 생성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.75(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.65(d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.59-7.41(m, 2H), 7.18(s, 1H), 4.18(t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.96(s, 3H), 2.61-2.51(m, 2H), 2.29(s, 6H), 2.07-1.94(m, 2H).
MS 225, 226(1/2M+1).

[0322]

[0323] 실시예24

[0324] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)부톡시)퀴나졸린(화합물 30)의 합성



[0325]

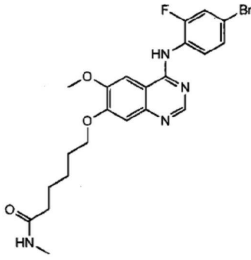
[0326] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.05mmol), N-히드록시부틸피롤리딘(600mg) 및 트리페닐포스핀(413mg, 1.58mmol)을 실온에서 테트라히드로퓨란(THF, 10mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 0-5℃로 냉각시켰다. 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 319mg, 1.58mmol)를 적하하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 40℃에서 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 포화 중탄산나트륨 수용액에 분산시켜 중화한 후 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 연한 갈색 고체(120mg, 수율: 23%)를 생성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.66(dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.57-7.43(m, 2H), 7.19(s, 1H), 4.16(t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.94(s, 3H), 2.49-2.35(m, 6H), 1.89-1.76(m, 2H), 1.73-1.57(m, 6H).
MS 245, 246(1/2M+1).

[0327]

[0328] 실시예 25

[0329] N-메틸-6-(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)헥산아미드(화합물 31)의 합성



[0330]

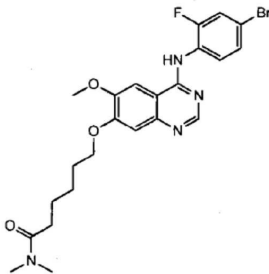
[0331] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(728mg, 2mmol), N-메틸-6-브로모헥산아미드(416mg, 2mmol) 및 탄산 칼륨(690mg, 5mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 생성된 혼합물을 가열 환류하고 18시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(100mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물(500mg)을 수득하였다. 상기 조 생성물을 메탄올을 이용하여 재결정하고 여과하여 흰색 고체(230mg, 수율: 23%)를 생성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.83-7.63(m, 3H), 7.57-7.44(m, 2H), 7.18(s, 1H), 4.12(t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 3.94(s, 3H, $J = 11.6$ Hz), 2.56(d, 3H, $J = 4.8$ Hz), 2.09(t, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.79(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.42(m, 2H).
MS 491, 493(M+1).

[0332]

[0333] 실시예 26

[0334] N,N-디메틸-6-(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)헥산아미드(화합물 32)의 합성



[0335]

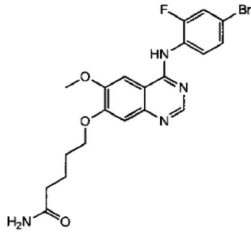
[0336] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(364mg, 1.0mmol), N,N-디메틸-6-브로모헥산아미드(222mg, 1.0mmol) 및 탄산 칼륨(276mg, 2.0mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 80°C로 가열하고 3시간 동안 일정한 온도를 유지하며 교반하였다. 반응 혼합물에 물(50mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 메탄올로 재결정하여 흰색 고체(160mg, 수율: 32%)를 생성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54(br s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.67(dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.58-7.41(m, 2H), 4.13(t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.94(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.32(t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.88-1.75(m, 2H), 1.64-1.40(m, 4H).
MS 505, 507(M+1).

[0337]

[0338] 실시예 27

[0339] 5-(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)펜탄아미드(화합물 33)의 합성



[0340]

[0341] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(1.8g, 4.95mmol), 5-브로모펜탄아미드(1.78g, 9.89mmol) 및 탄산 칼륨(1.8g, 13.02mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 15mL)에 첨가하였다. 혼합물을 50 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물에 물(30mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 메탄올을 이용하여 재결정하여 표제 화합물(1.4g, 수율: 61%)을 생성하였다.

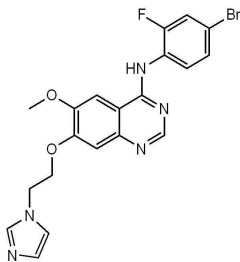
¹H-NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.53(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.66(dd, 1H, J = 10.2 2.4 Hz), 7.54(t, 1H, J = 2.4 Hz), 7.46(dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz) 7.28(br s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.74(br s, 1H), 4.14(t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.95(s, 3H), 2.15(t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.81-1.78(m, 2H), 1.69-1.67(m, 2H).

MS: m/z 463.4, 465.3(M+1)

[0342]

[0343] 실시예 28

[0344] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(2-(1H-이미다졸-1-릴)에톡시)퀴나졸린(화합물 34)의 합성



[0345]

[0346] 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(1.00g, 2.75mmol), 1-(2-클로로에틸)-1H-이미다졸(0.72g, 5.5mmol) 및 탄산 칼륨(0.95g, 6.88mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 15mL)에 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 가열하고 3시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 메탄올을 이용하여 재결정하여 표제 화합물(0.91g, 수율: 72%)을 생성하였다.

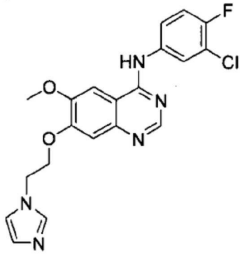
¹H-NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.56(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.53-7.46(m, 2H), 7.29-7.23(m, 2H), 6.91(s, 1H), 4.45(m, 4H), 3.95(s, 3H).

MS: m/z 458.4, 460.4(M+1)

[0347]

[0348] 실시예 29

[0349] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(2-(1H-이미다졸-1-릴)에톡시)퀴나졸린(화합물 36)의 합성



[0350]

[0351] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(500mg, 1.15mmol), 1-(2-클로로에틸)-1H-이미다졸 히드록로라이드(289mg, 1.73mmol) 및 탄산 칼륨(636g, 4.60mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)에 분산시켰다. 혼합물을 80°C로 가열하고 18시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(100mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 담황색 고체(120mg, 수율: 25%)를 생성하였다.

[0351]

[0352] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.58(br s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.13(dd, 1H, J = 7.0, 2.6 Hz), 7.85-7.76(m, 2H), 7.72(s, 1H), 7.45(t, 1H, J = 9.2 Hz), 7.29(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.90(s, 1H), 4.45(s, 4H), 3.97(s, 3H). MS 207.5, 208.5(1/2M+1).

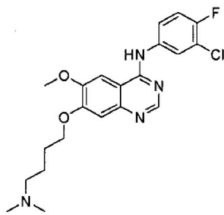
[0352]

[0353] 실시예 30

[0353]

[0354] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-(디메틸아미노)-부톡시)퀴나졸린(화합물 37)의 합성

[0354]



[0355]

[0356] 단계 1: 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((4-아세틸옥시)부톡시)퀴나졸린의 합성

[0356]

[0357] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(10g, 31.3mmol)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 100mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물에 탄산 칼륨(13g, 93.9mmol) 및 4-브로모부틸 아세테이트(7.3g, 37.6mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50°C에서 반응시켰다. 반응 혼합물 실온으로 냉각하고 물(200mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 황색 오일(12g)을 생성하였다.

[0357]

[0358] 단계 2: 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-히드록시-부톡시)퀴나졸린의 합성

[0358]

[0359] 단계 1의 생성물(12g)을 메탄올(50mL)에 용해시켰다. 혼합물에 물(10mL) 및 수산화리튬 일수화물(lithium hydroxide monohydrate)(1.4g, 33.2mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물에 물(200mL) 및 에틸 아세테이트(40mL)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하며, 고체를 분리하였다. 상기 혼합물을 여과하고 생성된 여과케이크(filter cake)를 건조시켜 황색 고체(6.2g, 수율: 51%)를 생성하였다.

[0359]

[0360] 단계 3: 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-((4-메틸-술포닐옥시)부톡시)퀴나졸린의 합성

[0360]

[0361] 단계 2의 생성물(6.2g, 15.8mmol)을 디클로로메탄(50mL)에 용해시켰다. 혼합물에 트리에틸아민(3.2g, 31.6mmol)을 첨가하고, 그 후 염화메틸술포닐(2.7g, 23.7mmol)을 아이스배스에서 적하하였다. 적하 완료 후, 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응 혼합물에 물(150mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 황색 고체(7.2g, 수율: 96%)를

[0361]

생성하였다.

[0362] 단계 4: 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-(디메틸아미노)부톡시)퀴나졸린의 합성

[0363] 단계 3의 생성물(2.5g, 5.3mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드(644mg, 7.95mmol) 및 탄산 칼륨(2.9g, 21.2mmol)을 실온에서 아세트니트릴(15mL)에 분산시켰다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하였다. 생성된 혼합물에 물(100mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 담황색 고체(700mg, 수율: 32%)를 생성하였다.

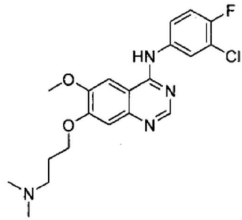
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.56(br s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.13(dd, 1H, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.85-7.77(m, 2H), 7.45(t, 1H, J = 9.2 Hz), 7.20(s, 1H), 4.16(t, 2H, J = 56.4 Hz), 3.97(s, 3H), 2.27(t, 2H, J=7.2 Hz), 2.13(s, 6H), 1.83-1.78(m, 2H), 1.60-1.60(m, 2H).

MS 210, 211(1/2M+1).

[0364]

[0365] 실시예 31

[0366] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(디메틸아미노)-프로폭시)퀴나졸린(화합물 38)의 합성



[0367]

[0368] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(2g, 6.26mmol), 3-클로로-N,N-디메틸프로판-1-아민 히드로클로라이드(1.2g, 7.51mmol) 및 탄산 칼륨(3.5g, 25.04mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 20mL)에 분산시켰다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(80mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 황색 고체(325mg, 수율: 13%)를 생성하였다.

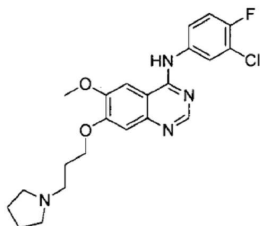
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.08(br s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.29(dd, 1H, J = 6.8, 2.4 Hz), 8.14(s, 1H), 8.01-7.97(m, 1H), 7.42(t, 1H, J=9.2 Hz), 7.17(s, 1H), 4.17(t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.01(s, 3H), 2.42(t, 2H, J=7.0 Hz), 2.19(s, 6H), 1.98-1.91(m, 2H).

MS 203, 204(1/2M+1).

[0369]

[0370] 실시예 32

[0371] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴나졸린(화합물 39)의 합성



[0372]

[0373] 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(2g, 6.26mmol), N-클로로프로필피롤리딘 히드로클로라이드(1.72g, 9.39mmol) 및 탄산 칼륨(2.59g, 18.78mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(50mL)에 부었다. 생성된 혼

합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 황색 고체(400mg, 수율: 15%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.59(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J = 7.0, 2.4 Hz), 7.87-7.76(m, 2H), 7.45(t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.20(s, 1H), 4.20(t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.98(s, 3H), 2.62-2.53(m, 4H), 2.02-1.99(m, 2H), 1.73(m, 4H).

MS 216, 217(1/2M+1).

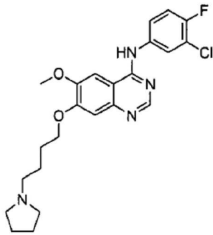
[0374]

[0375]

실시예 33

[0376]

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)부톡시)퀴나졸린(화합물 40)의 합성



[0377]

[0378]

단계 1, 2, 및 3은 화합물 37을 제조하기 위한 단계와 동일하다.

[0379]

단계 4:

[0380]

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)부톡시)퀴나졸린의 합성

[0381]

단계 3의 생성물(3.0g, 6.4mmol), 테트라히드로피롤(681.6mg, 9.6mmol) 및 탄산 칼륨(2.6g, 19.2mmol)을 실온에서 아세트니트릴(20mL)에 분산시켰다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하였다. 생성된 혼합물에 물(100mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 담황색 고체(500mg, 수율: 18%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.62(br s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.13(dd, 1H, J = 6.8, 2.4 Hz), 7.85-7.77(m, 2H), 7.44(t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.19(s, 1H), 4.16(t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.96(s, 3H), 2.50-2.40(m, 6H), 1.85-1.81(m, 2H), 1.68-1.60(m, 6H).

MS 223, 224(1/2M+1).

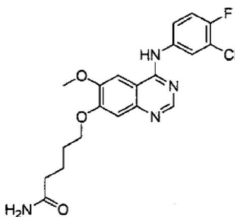
[0382]

[0383]

실시예 34

[0384]

5-(4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)펜탄아미드(화합물 41)의 합성



[0385]

[0386]

25mL 일구 플라스크에 5-브로모펜탄아미드(193mg, 1.07mmol), 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(420mg, 0.97mmol), 탄산 칼륨(401mg, 2.91mmol), 아이오도칼륨(32mg, 0.19mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5mL)을 실온에서 연속으로 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가온하고 밤새 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 얼음-물(20mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과케이크를 건조

시커 황색 고체(120mg, 수율: 30%)를 생성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56(br s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.12(dd, 1H, $J = 6.8, 2.4$ Hz), 7.84-7.77(m, 2H), 7.45(t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.28(br s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.74(br s, 1H), 4.15(t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.97(s, 3H), 2.14(t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.86-1.62(m, 4H).

MS:419(M+1).

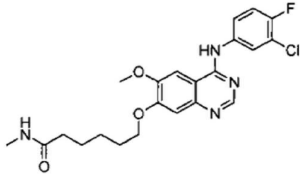
[0387]

[0388]

실시예 35

[0389]

N-메틸-6-(4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-퀴나졸린-7-일옥시)헥산아미드(화합물 42)의 합성



[0390]

[0391]

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린 트리플루오로아세트산 염(867mg, 2mmol), N-메틸-6-브로모헥산아미드(416mg, 2mmol) 및 탄산 칼륨(690mg, 5mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 생성된 혼합물을 가열 환류시키고 18시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(100mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다(500mg). 상기 조 생성물을 메탄올로 재결정하고 여과하여 흰색 고체(130mg, 수율: 15%)를 생성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.13(dd, 1H, $J = 6.8, 2.4$ Hz), 7.83-7.72(m, 3H), 7.45(t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.19(s, 1H), 4.13(t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.97(s, 3H, $J = 4.8$ Hz), 2.56(d, 3H, $J = 4.4$ Hz), 2.09(t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.79(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.42(m, 2H).

MS 447(M+1).

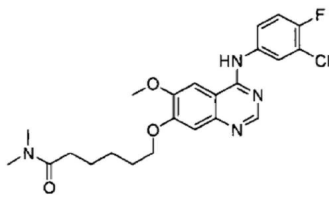
[0392]

[0393]

실시예 36

[0394]

N,N-디메틸-6-(4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-퀴나졸린-7-일옥시)헥산아미드(화합물 43)의 합성



[0395]

[0396]

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(320mg, 1.0mmol), N,N-디메틸-6-브로모헥산아미드(222mg, 1.0mmol) 및 탄산 칼륨(276mg, 2mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10mL)에 분산시켰다. 혼합물을 80 °C로 가온하고 3시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 혼합물에 물(100mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 메탄올로 재결정하고 여과하여 흰색 고체(120mg, 수율: 26%)를 생성하였다.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.56(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.14-8.12(dd, 1H, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.84-7.78(m, 2H), 7.45(t, 1H, J = 9.2 Hz), 7.20(s, 1H), 4.14(t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.97(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.32(t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.88-1.75(m, 2H), 1.64-1.40(m, 4H).

MS 461(M+1).

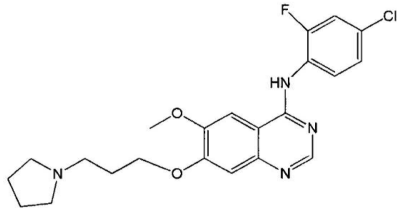
[0397]

[0398]

참조예 1

[0399]

4-(2-플루오로-4-클로로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(피롤리딘-1-일)-프로폭시)퀴나졸린(화합물 44)의 합성



[0400]

[0401]

단계 1: 4-(2-플루오로-4-클로로아닐리노)-6-메톡시-7-벤질옥시-퀴나졸린의 합성

[0402]

6-메톡시-7-벤질옥시퀴나졸린-4-온(6.5g, 23.0mmol)을 톨루엔(60mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물에 트리부틸아민(5.2g, 27.6mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60℃로 가열하였다. 가열된 혼합물에 옥시염화인(phosphorus oxychloride)(3.5g, 23.0mmol)을 적하하였다. 적하 완료 후, 생성된 혼합물을 120℃로 가온하고 1시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 상기 반응 혼합물을 57℃로 냉각하였다. 냉각된 혼합물에 4-클로로-2-플루오로아닐린(5.0g, 34.4mmol)을 첨가하였다. 그 후 생성된 혼합물을 95℃로 가열하고 0.5시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과하여 담황색 생성물(8.0g, 수율 84.8%)을 수득하였다.

[0403]

단계 2: 4-(2-플루오로-4-클로로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시-퀴나졸린의 합성

[0404]

삼구 플라스크에 was added 4-(2-플루오로-4-클로로아닐리노)-6-메톡시-7-벤질옥시퀴나졸린(6.0g, 14.6mmol)을 첨가하고, 그 후 트리플루오로아세트산(30mL)을 첨가하였다. 혼합물을 용해될 때까지 교반하고, 75℃로 가열하였으며 1시간 동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 후 감압 하에서 농축하여 유성 물질을 수득하였다. 메틸 tert-부틸 에테르(150mL)를 유성 물질에 첨가시, 고체를 분리하였다. 혼합물을 여과 및 건조시켜 담황색 고체(4.0g, 수율 :85.8%)를 생성하였다.

[0405]

단계 3: 4-(2-플루오로-4-클로로아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴나졸린의 합성

[0406]

실온에서, 삼구 플라스크에 4-(2-플루오로-4-클로로아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(1.4g, 4.4mmol), N-클로로프로필피롤리딘 히드로클로라이드(809mg, 4.04mmol), 및 탄산 칼륨(1.2g, 8.8mmol)을 첨가하고, 그 후 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 20mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물에 정제수(50mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(1.0g, 수율: 53%)를 생성하였다.

¹H-NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ:9.55(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.35-7.36(m, 1H), 7.19(s, 1H), 4.18-4.20(m, 2H), 3.95(s, 3H), 2.56-2.58(m, 2H), 2.46-2.51(m, 4H), 1.95-1.99(m, 2H), 1.69(s, 4H).

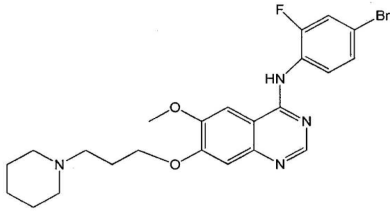
MS 431.2(M+1).

[0407]

[0408]

참조예 2

[0409] 4-(2-플루오로-4-브로모아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(피페리딘-1-일)-프로폭시)퀴나졸린(화합물 45)의 합성



[0410]

[0411] 단계 1: 메틸 3-(피페리딘-1-일)프로파노에이트의 합성

[0412] 삼구 플라스크에 피페리딘(5g, 58.7mmol)을 첨가하고, 그 후 메틸 아크릴레이트(15mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C로 가온하고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 황색 오일(10g)을 생성하였다.

[0413] 단계 2: 3-(피페리딘-1-일)프로판올의 합성

[0414] 삼구 플라스크에 무수 테트라히드로퓨란(80mL)을 첨가하고, 그 후 주위를 0°C로 냉각시켰다. 플라스크에 1회분(batch)의 리튬 암모늄 하이드라이드(3.5g, 93.4mmol)를 첨가하고, 그 테트라히드로퓨란 내 메틸 3-(피페리딘-1-일)프로파노에이트(8.0g, 46.7mmol) 용액을 적하하였다. 적하 완료 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 정제수(10mL), NaOH 수용액(15%, 10mL) 및 정제수(30mL)를 연속으로 첨가하였다. 흰색 고체는 분리하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 황색 오일(4.0g)을 생성하였다.

[0415] 단계 3: 3-(피페리딘-1-일)프로필 4-메틸-벤젠술포네이트의 합성

[0416] 3-(피페리딘-1-일)프로판올(3.0g, 20.9mmol)을 디클로로메탄(30mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 트리에틸아민 수용액(4.2g, 41.8mmol) 및 염화토실(tosyl chloride)(4.0g, 20.9mmol)을 연속으로 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 0°C에서 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 가열하였다. 반응 혼합물에 정제수(50mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2개의 층으로 분리하고, 물 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층은 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 다음 단계에서 직접 사용되는 황색 오일(3.0g)을 생성하였다.

[0417] 단계 4: 4-(2-플루오로-4-브로모아닐리노)-6-메톡시-7-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)퀴나졸린의 합성

[0418] 4-(2-플루오로-4-브로모아닐리노)-6-메톡시-7-히드록시퀴나졸린(2.0g, 5.6mmol), 3-(피페리딘-1-일)프로필 4-메틸벤젠술포네이트(2.0g, 6.7mmol) 및 탄산 칼륨(1.2g, 8.4mmol)을 DMF(15mL)에 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 2시간 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 반응 완료 후, 정제수(50mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 생성물을 분취형 박층 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=10:1)로 정제하여 흰색 고체(1.0g, 수율: 36.5%)를 생성하였다.

[0419]

[0420] 생물학적 실시예

[0421] 분석 1: 시험관 내 세포 실험

[0422] 세포주:

¹H-NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ:9.57(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.56-7.58(m, 2H), 7.34-7.35(m, 1H), 7.11(s, 1H), 4.15-4.19(m, 2H), 3.94(s, 3H), 2.42-2.49(m, 4H), 2.00(s, 2H), 1.42-1.66(m, 8H).

MS 490.3(M+1).

[0423]

세포주 및 성장 배지

세포주	출처	유형	성장 배지
A431	Shanghai Institutes for Biological Sciences of the Chinese Academy of Sciences	인간 상피세포암 (EGFR ₁ 과발현)	10%FBS 첨가 DMEM
HCC827	Chinese Academy of Medical Sciences	인간 비소세포성 폐암 (EGFR ₁ 19 엑손 돌연변이)	10%FBS 첨가 RPMI-1640
A549	Shanghai Genechem Co., Ltd.	인간 비소세포성 폐암 세포 (EGFR ₁ 야생형)	10%FBS 첨가 F12K
A375	Chinese Academy of Medical Sciences	인간 melanoma 세포 (KDR 발현)	10%FBS 첨가 RPMI-1640
HT-29	Shanghai Institutes for Biological Sciences of the Chinese Academy of Sciences	인간 결장암 세포 (c-KIT 및 PDGFR 모두 발현)	10%FBS 첨가 Mycoy's 5A
H292	Sichuan University	인간 폐암 세포 (EGFR ₁ 과발현)	10%FBS 첨가 RPMI-1640
PC-9	Sichuan University	인간 비소세포성 폐암 세포 (EGFR ₁ 19 엑손 돌연변이)	10%FBS 첨가 RPMI-1640
SK-OV-3	Shanghai Institutes for Biological Sciences of the Chinese Academy of Sciences	인간 난소암 세포 (EGFR ₂ 과발현)	10%FBS 첨가 Mycoy's 5A
TT	Shanghai Institutes for Biological Sciences of the Chinese Academy of Sciences	인간 갑상선암 세포 (RET C634W 돌연변이)	10%FBS 첨가 F12K
3T3Swiss	Chinese Academy of Medical Sciences	마우스 섬유아세포 (PDGFR 과발현)	10%FBS 첨가 DMEM
HCT116	Chinese Academy of Medical Sciences	인간 결장암 세포	10%FBS 첨가 DMEM
HUVEC	Invitrogen	인간 체대정맥 내피세포 (KDR 과발현)	LSGS 첨가 M200
Bel-7402	Shanghai Institutes for Biological Sciences of the Chinese Academy of Sciences	인간 간세포암 세포	10%FBS 첨가 RPMI-1640
SGC7901	Shenyang Pharmaceutical University	인간 위암 세포	10%FBS 첨가 RPMI-1640
CFPAC-1	Chinese Academy of Medical Sciences	인간 췌장암 세포	10%FBS 첨가 IMDM
A498	Chinese Academy of Medical Sciences	인간 신장암 세포	10%FBS 첨가 MEM
Eca109	Shanghai Institutes for Biological Sciences of the Chinese Academy of Sciences	인간 식도암 세포	10%FBS 첨가 RPMI-1640

[0424] 방법(MTT)

[0425] 로그 성장 단계의 세포를 96-웰 플레이트(200 μL/well)에서 특정 밀도로 시딩하였다. 세포를 24시간 동안 성장시키고 상이한 농도의 약물(공시료군(blank) 및 대조군(control)을 포함하는)로 처리하였으며, 72시간 동안 37 °C에서 배양하였다. 주어진 실험에서 각 농도를 3배로 실험하였다. 노출 72시간 후, 20 μL의 MTT 표지 시약을 배지에 첨가하고(MTT의 최종 농도는 0.5 mg/mL), 세포를 추가적으로 4시간 동안 37°C에서 배양하였다. 이 과정 후, 180 μL의 배지를 제거하고 130 μL의 DMSO를 각 웰에 첨가하거나, 또는 배지를 완전히 제거하고 150 μL의 DMSO를 각 웰에 첨가하였다. 그 후 상기 플레이트를 마이크로-오실레이터(micro-oscillator)에서 흔들며 혼합하였다. 마지막으로 각 시료의 광학 밀도(OD)를 550 nm에서 마이크로-플레이트 리더로 측정하였다. 세포 억제율을 하기 식에 따라 계산하였다:

[0426]
$$\text{억제(\%)} = \frac{OD_{\text{control}} - OD_{\text{drug}}}{OD_{\text{control}} - OD_{\text{blank}}} \times 100\%$$

[0427] 세포 억제율에 따라, IC₅₀을 LOGIT 방법으로 계산하였다. 상기 실험은 2회 반복하고 데이터를 평균±SD로 나타내었다.

[0428] 본 화합물을 상기 세포주에 대한 억제 효과에 대해 실험하였고, 그 결과는 표 2에 나열하였다.

표 2

시험관 내 본 화합물의 세포 실험 결과(IC₅₀, nM)

Compound	HCC827	A431	H292	PC-9	A375	HT-29	TT	HCT116	SK-OV-3	A549	3T3swiss	HUVEC	Bel-7402	SGC7901	CFPAC-1	A498	Eca109
19	0.1	1056.3	38.2	6.3	111.9	1663.9	109.6	561.3	1956.6	1433.2	1086.7	21.2	3589.4	2756.1	4078.1	2057.1	4647.5
28	0.1	1356.1	66.6	9.3	108.5	1465.1	117.6	704.3	1832.1	1915.6	1607	20.1	4897.5	3964.7	4471.5	2265.4	4878.6
29	0.6	2744.4	45.6	7.1	101.9	2170.2	126.9	651.7	2563.8	2159.9	1366.2	23.8	5879.4	4454.7	5147.5	2364.8	5415.6
30	0.5	1570.3	43.2	7	196	2187.7	125.6	774.6	2499.1	1506.1	1488.1	27.5	4568.4	4185.4	5154.4	2875.4	5524.8
37	0.6	1089.5	39.6	8.7	78.2	2502.6	134.1	562.2	2092.2	1765.3	1545.7	29.5	5587.5	4015.4	5864.7	2156.8	5747.2
38	0.7	1455.8	45.2	7.7	178.3	2661.2	115.4	620.6	2060	2356	1559.5	26.5	5936.5	3850.4	5786.4	2264.5	5925.4
39	0.2	2255.5	45.7	6.6	196.9	2874.5	186	509.8	1319.2	2662.1	1747.5	18.8	5655.8	4524.1	5245.1	2314.4	5754.8
40	0.1	1560.4	56.4	7.8	246.8	2333.3	93	605.1	1189.2	2404.4	1812.3	12.4	5879.8	3687.5	5324.5	2457.8	5457.2
1	-	1414.9	-	-	-	2822.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	5.6	-	46.3	-	185.3	-	-	1084.3	-	-	-	40.4	-	-	-	-	5804.5
3	-	-	-	-	-	-	-	892.5	2016.4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	1042.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	4.7	2099.3	46.9	-	-	-	-	-	2654.6	3926.2	-	37.6	-	-	-	-	-
7	8.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	2774.3	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	1094.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	8.9	-	37.4	-	161.3	-	-	912.8	2884.3	-	-	-	5942.5	-	-	2727.5	-
15	-	2951.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	6.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	961.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	2.9	2140.5	-	-	-	2234.5	-	-	-	2677.7	1724.6	-	5741.3	-	-	-	-
23	5	-	-	-	-	-	-	-	3365	1405.2	2154.3	-	-	-	-	-	-
24	5.6	-	81.8	-	-	1843	-	-	2446.5	2943.3	-	-	-	-	-	-	-
25	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	1.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	4.6	-	78.3	-	-	2922.5	-	-	-	3890.2	-	-	-	-	-	-	-
27	6.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	10.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	11	-	-	6.7	-	-	-	-	-	2704.4	-	-	-	-	-	-	-
33	9.5	-	73.4	8.3	-	-	-	-	-	3570.6	-	-	-	-	-	-	-
34	8.2	-	90.8	5.7	-	-	-	-	-	1290.2	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	2924.6	3638.4	-	-	-	-	-	-	-
41	0.9	-	89.9	-	-	-	-	-	2681.3	2713.8	-	-	-	-	-	-	-
42	2.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	4.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	7.8	3567.4	124.1	16.8	315.4	3456.7	256.8	987.5	4025.6	4897.6	2897.8	198.5	9684.5	5245.7	6718.4	3045.8	6984.7
45	9.7	4154.8	105.2	18.7	289.5	3412.5	314.5	1056.7	4987.6	5023.6	3789.5	186.7	6258.6	6258.6	6721.2	3147.2	7015.4
Vandetanib	19.3	3231.1	167.4	14.9	286.9	3225.6	191.7	1207.5	3510.2	4445.5	2527.4	71.7	6852.1	6852.1	6257.0	2961.5	6837.4

-: No data

[0429]

[0430] 분석 2: 시험관 내 효소 실험

[0431] 용어:

[0432] RET: 갑상선암에 관여하는 수용체

[0433] KDR: 인간 혈관 내피 성장 인자 수용체 2

[0434] FLT-1: 인간 혈관 내피 성장 인자 수용체 1

[0435] FGFR-1: 섬유아세포 성장 인자 수용체 1

[0436] EGFR: 인간 상피 성장 인자 수용체 1

[0437] PDGFRβ: 혈소판-유도 성장 인자 수용체 β

[0438] BTK: 브루톤(Bruton) 티로신 키나아제

[0439] AXL: 퇴행성 림프종 키나아제(Anaplastic lymphoma kinase)

[0440] 방법:

[0441] ELISA: 효소 플레이트를 플레이트를 20 μg/ml 밀도에서 효소 반응 기질(Poly(Glu, Tyr)_{4:1})을 이용하여 코팅하였다. 그 후 효소, 시료 및 5 μM ATP를 웰 내에서 혼합하여 반응시켰다. 반응 후, 기질 인산화를 항-포스포티로신

모노클로날 항체(4G10)로 검출하였다. 다음 단계에서, HRP(horse radish peroxidase) 및 TMB(tetramethylbenzidine)와 결합하는 염소-항-마우스 IgG를 웰에 순차적으로 첨가하여 기질 인산화의 정도를 색도의 정도로 판단하였다. 실험에서, 티로신 키나아제가 없는 공시료군(blank) 및 대응 농도의 DMSO를 갖는 대조군(control)을 확립하였다. 마지막으로, 0.18M의 농도에서 50 µL/웰의 H₂SO₄를 각 웰에 첨가하여 반응을 중지시켰다. 각 시료의 광학 밀도(optical density; OD)를 450 nm에서 마이크로-플레이트 리더로 측정하였다.

[0442]
$$\text{저해율} = \left(1 - \frac{OD_{\text{drug}} - OD_{\text{blank}}}{OD_{\text{control}} - OD_{\text{blank}}}\right) \times 100\%$$

[0443] 티로신 키나아제 단백질에 대한 화합물의 상대적 저해율을 판단하였다.

[0444] 상이한 농도에서의 억제율에 따라, IC₅₀을 LOGIT 방법으로 계산하였다. 실험은 3번씩 반복하였고, 3개의 IC₅₀ 값의 평균이 억제 능력을 평가하기 위한 최종 지수이다. 결과는 표 3에 나열하였다.

표 3

시험관 내 본 화합물의 효소 실험 결과(IC₅₀, nM)

Compound	RET	KDR	FLT-1	FGFR-1	EGFR	PDGFRβ	BTK	AXL
19	9.1	10.6	25.6	15.7	66.3	112.6	219.8	1545.8
28	13.5	18.4	27.4	17.8	90.4	156.1	278.1	1467.2
29	13.4	17.4	30.8	24.6	126.8	246.3	259.7	1832.4
30	14.6	15.7	25.9	25.8	118.4	246.8	260.8	2009.4
37	15.8	15.9	30.4	27.7	98.5	188.9	311.5	1715.4
38	19.8	17.6	35.6	28.9	100.5	267.8	325.2	2154.4
39	10.2	18.9	34.6	19.6	121.4	258.1	297.4	2045.8
40	17.3	18.7	39.8	28.4	112.5	240.6	306.5	1985.7
Vandetanib	21.4	23.9	47.8	38.3	144.9	316.8	366.2	2363.3
44	23.4	40.5	51.2	39.8	156.5	306.5	424.1	2990.4
45	27.5	38.6	50.1	41.6	159.4	328.5	414.2	2987.5

[0445] 분석 3: 마우스 최대 허용 용량(maximum tolerated dose; MTD) 실험

[0446] 마우스 MTD 실험에서, 마우스에 본 화합물을 투여하였다.

[0447] 체중에 약간의 차이가 있는 건강한 마우스를 선택하였다. 선택된 마우스는 그들의 체중에 따라 케이지의 다른 층에 두었다. 각 층에서, 마우스를 무작위로 군으로 나누었다. 각 군은 3마리의 마우스가 할당되었다.

[0448] 투여 용량은 각각 1000, 500, 250, 125, 62.5 및 31.25mg/kg이었고, 각각의 2회 용량은 2배씩 달랐다. 각각의 투여 용량에 대하여, 3마리의 마우스를 할당하였다. 마우스에 7일 동안 본 화합물을 투여하고 그 후 본 화합물 없이 7일 동안 관찰하였다.

[0449] 동물 및 케이지 라벨

[0450] 케이지 라벨:

[0451] 각 케이지에 대하여 화합물의 명칭, 투여 용량 및 동물군을 마커펜으로 표시하였다.

[0452] 동물 라벨:

[0453] 각 군의 마우스를 피크린산(picronitric acid)으로 표시하였다. 1번: 왼쪽 앞, 2번: 왼쪽 뒤, 및 3번: 오른쪽 앞.

- [0455] 동물 체중
- [0456] 각 군에 대하여 마우스의 체중을 측정하고 기록하였다.
- [0457] 투여:
- [0458] 투여 용량 및 체중에 따라 본 화합물을 마우스에 경구 투여하였다.
- [0459] 결과: 본 화합물의 최대 허용 용량은 표 4에 나열하였다.

표 4

화합물	MTD 수치	화합물	MTD 수치
1	B	28	C
3	B	29	D
6	A	30	C
7	E	32	B
14	E	33	E
17	B	34	D
19	C	37	C
20	D	38	D
24	D	39	E
27	B	40	D

- [0460]
- [0461] A: >1000 mg/kg;
- [0462] B: >500 mg/kg 및 ≤1000 mg/kg;
- [0463] C: >250 mg/kg 및 ≤500 mg/kg;
- [0464] D: >125 mg/kg 및 ≤250 mg/kg;
- [0465] E: >62.5 mg/kg 및 ≤125 mg/kg;
- [0466] F: >31.25 mg/kg 및 ≤62.5 mg/kg;
- [0467] G: ≤31.25 mg/kg.