



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0107151  
(43) 공개일자 2007년11월06일

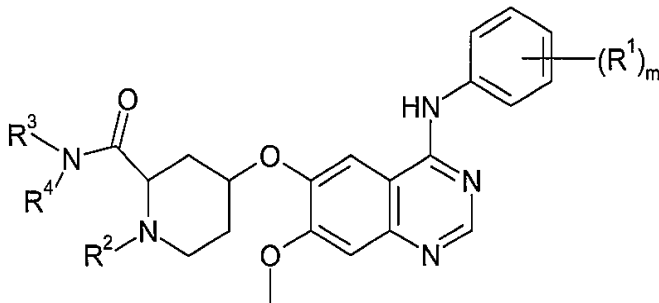
- (51) Int. Cl.  
C07D 401/12(2006.01) A61K 31/517(2006.01)  
A61P 35/00(2006.01)
- (21) 출원번호 10-2007-7021853  
(22) 출원일자 2007년09월21일  
심사청구일자 없음  
번역문제출일자 2007년09월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2006/000656  
국제출원일자 2006년02월24일
- (87) 국제공개번호 WO 2006/090163  
국제공개일자 2006년08월31일
- (30) 우선권주장  
0504018.3 2005년02월26일 영국(GB)  
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자  
할살 크리스토퍼 토마스  
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 앨더레이  
이 파크아스트라제네카 알 앤드 디 앨더레이  
앤스캥 로랑 프랑스와 앙드레  
프랑스 에프-세데 2 라임 지.아이. 라 폼펠르 비  
피 150아스트라제네카  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김성기, 강승욱

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 티로신 키나제 억제제로서의 퀴나졸린 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염; 상기 유도체의 제조 방법; 상기 유도체를 함유하는 약학 조성물 및 항-증식 효과를 제공하기 위한 약제의 제조에서의 상기 유도체의 용도에 관한 것이다. 상기 화학식 (I)의 퀴나졸린 유도체는 erbB 수용체 티로신 키나제, 특히 EGFR 티로신 키나제에 의해 매개되는 특정 암과 같은 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.



I

[식 중, 각각의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 m은 명세서에 정의된 바와 같음]

(72) 발명자

**플로라이트 앨린 토마스**

영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 엘더레이  
이 파크아스트라제네카 알 앤드 디 엘더레이

**스토레이 리차드**

영국 체셔 에스케이10 2엔에이 맥클레스필드 차터  
웨이아스트라제네카

**레논 키에런**

영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 엘더레이  
이 파크아스트라제네카 알 앤드 디 엘더레이

(30) 우선권주장

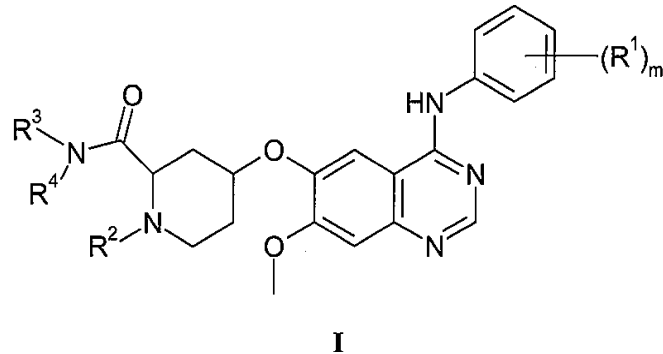
0506657.6 2005년03월31일 영국(GB)

0524001.5 2005년11월25일 영국(GB)

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염:



상기 식 중,

$m$ 은 1, 2 또는 3이고;

각각의  $R^1$ 은, 동일하거나 또는 상이할 수 있는 것으로서, 할로게노이며;

$R^2$ 는 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택되며;

$R^3$ 은 수소이며; 그리고

$R^4$ 는 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 (1-4C)알킬인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서,  $R^2$  및  $R^4$ 가 메틸인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 4**

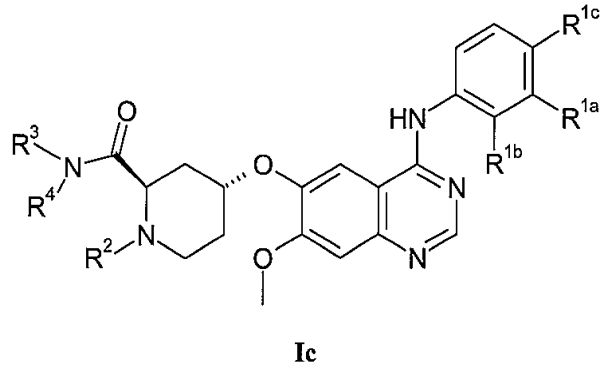
제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노기는 3-클로로-2-플루오로아닐리노, 3-클로로-4-플루오로아닐리노 및 3-브로모-2-플루오로아닐리노로부터 선택되는 것인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노기가 3-클로로-2-플루오로아닐리노인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ic인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염:



상기 식 중,

$R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며;

$R^{1b}$ 는 수소이고  $R^{1c}$ 는 플루오로이거나; 또는

$R^{1c}$ 는 수소이고  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;

$R^2$ 는 수소 또는 (1-3C)알킬이며;

$R^3$ 은 수소이며;

$R^4$ 는 수소 또는 메틸이다.

**청구항 7**

제6항에 있어서,  $R^2$ 가 메틸인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 8**

제6항 또는 제7항에 있어서,  $R^4$ 가 메틸인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 9**

제6항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 클로로이고,  $R^{1b}$ 가 플루오로이며 그리고  $R^{1c}$ 가 수소인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드인 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 11**

제1항에 있어서,

(2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드;

(2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드;

(2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복스아미드;

(2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복스아미드;

(2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복스아미드;

(2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드; 및

(2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드

로부터 선택되는 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염:

**청구항 12**

말레산에 의해 형성된 제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 따른 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 염.

**청구항 13**

말레산에 의해 형성된 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드의 염.

**청구항 14**

제12항 또는 제13항에 있어서, 염이 디말레이트 염인 염.

**청구항 15**

제12항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 따른 결정형 염.

**청구항 16**

약학적 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 17**

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염.

**청구항 18**

온혈 동물 예컨대 인간에서 항-증식 효과를 생성시키는데 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도.

**청구항 19**

종양 세포의 증식을 유발하는 신호 전달 단계에 관련된 EGF 수용체 티로신 키나제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도.

**청구항 20**

항-증식 효과의 치료가 필요한 온혈 동물에서의 그 항-증식 효과를 생성시키는 방법으로서, 1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 21**

종양의 치료가 필요한 온혈 동물에서의 그 종양 세포의 증식 및/또는 생존을 유발하는 신호 전달 단계에 관련된

EGF 수용체 티로신 키나제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료 방법으로서, 제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 22**

선택적인 EGF 수용체 티로신 키나제 억제 효과의 치료가 필요한 온혈 동물에서의 그 선택적인 EGF 수용체 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는 방법으로서, 제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

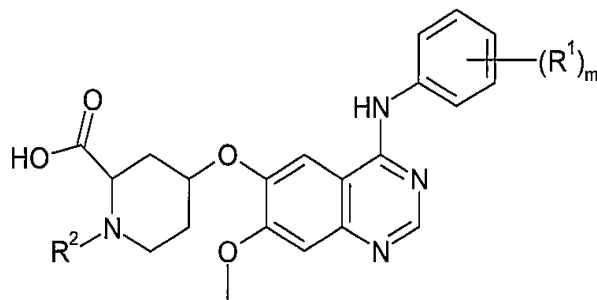
**청구항 23**

과증식성 질환의 치료가 필요한 온혈 동물에서의 그 과증식 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 24**

제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 공정 (a):

하기 화학식 II의 화합물 또는 이것의 반응성 유도체와 화학식  $\text{NH}_2\text{R}^4$  [식 중,  $\text{R}^4$ 는 제1항에 정의된 바와 같음]의 화합물, 또는 이것의 적절한 염과의 반응 공정; 또는

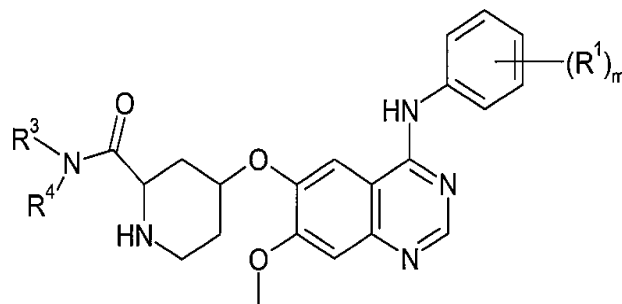


**II**

[식 중,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  및  $m$ 은 제1항에 정의된 바와 같으며 그리고 화학식 II의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호됨]

공정 (b):

하기 화학식 I'의 화합물의 알킬화 공정; 또는



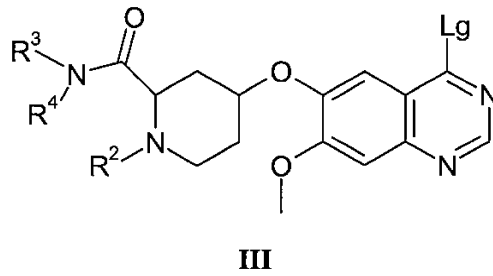
**I'**

[식 중,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  및  $m$ 은 제1항에 정의된 바와 같으며, 그리고 화학식 I'의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한

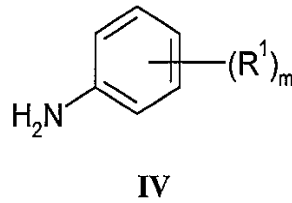
경우 보호됨]

공정 (c):

하기 화학식 III의 화합물과 하기 화학식 IV의 화합물과의 반응 공정; 또는



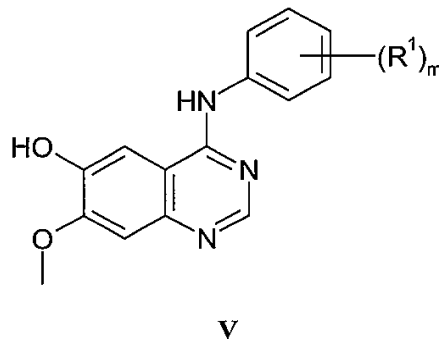
[식 중, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 제1항에 정의된 바와 같으며, Lg는 치환가능한 기이며; 그리고 화학식 III의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호됨]



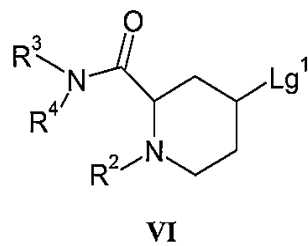
[식 중, R<sup>1</sup> 및 m은 제1항에 정의된 바와 같음]

공정 (d):

하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물과의 반응 공정



[식 중, R<sup>1</sup> 및 m은 제1항에 정의된 바와 같으며, 그리고 화학식 V의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호됨]



[식 중, Lg<sup>1</sup>은 치환가능한 기이며, 그리고 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 제1항에 정의된 바와 같으며, 그리고 화학식 VI의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호됨]

을 포함하며, 그리고 이후, 필요한 경우 (임의의 순서로)

- (i) 임의의 보호기를 제거하는 공정; 및
- (ii) 화학식 I의 키나졸린 유도체의 약학적 허용가능한 염을 형성하는 공정을 포함하는 제조 방법.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 항-종양 활성을 가지므로 인체 또는 동물의 생체의 치료 방법에 유용한 특정 신규한 키나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 키나졸린 유도체의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 유도체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이며, 그리고 치료 방법에서, 예컨대 인간과 같은 온혈 동물에서 고형 종양 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기 유도체의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 진핵 세포는 유기체 내부의 세포들 사이의 소통을 가능하게 하는 많은 다양한 세포의 신호에 대해 지속적으로 반응하고 있다. 이들 신호는 증식 (proliferation), 분화(differentiation), 세포자가사멸(apoptosis) 및 운동성 (motility)을 비롯한 광범위한 세포내 생리적 반응을 조절한다. 그 세포의 신호는 성장 인자 뿐 아니라 측분비(paracrine) 및 내분비(endocrine) 인자들을 비롯한 광범위한 가용성 인자의 형태를 취한다. 특이적인 트랜스멤브레인 (transmembrane) 수용체에 결합함으로써, 이들 리간드는 세포내 시그널링 경로에 대한 세포의 신호를 통합하므로, 원형질 멤브레인을 가로질러 신호를 전달하며 그리고 그 세포의 신호에 대해 개별 세포가 반응하도록 한다. 이들 신호 전달 과정 중 많은 것들은 이들 다양한 세포 반응의 촉진에 관련된 단백질의 인산화의 가역 과정을 이용한다. 표적 단백질의 인산화 상태는 포유동물 게놈(genome)에 의해 암호화되는 모든 단백질의 약 3분의 1의 조절을 담당하고 있는 특이적인 키나제와 포스파타제에 의해 조절된다. 인산화가 신호 전달 과정에서 그런 중요한 조절성 메카니즘이기 때문에, 따라서 이들 세포내 경로에서의 이상이 결과적으로 비정상적인 세포 성장 및 분화를 유발하고 그럼으로써 세포의 형질변환(transformation)을 조장한다는 점을 놀라운 일이 아니다 (Cohen et al, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465 참조).

<3> 이들 티로신 키나제 중 다수는 구성성(constitutively) 활성형으로 돌연변이되고/되거나, 과-발현되는 경우 다양한 인간 세포의 형질변환을 초래하는 것으로 널리 증명되어 있다. 이러한 돌연변이되고 과-발현된 키나제의 형태는 인간의 종양에 대량으로 존재한다 (Kolibaba et al, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248 참조). 티로신 키나제가 다양한 조직의 증식 및 분화에 기초적인 역할을 담당함으로써, 신규한 항암 치료의 개발에 있어서 이들 효소에 많은 관심이 집중되고 있다. 이러한 패밀리의 효소는 2가지 군, 수용체 티로신 키나제와 비-수용체 티로신 키나제, 예컨대 각각 EGF 수용체와 SRC 패밀리로 구분한다. 인간 게놈 프로젝트 (Human Genome Project)를 포함하는 다수의 연구 결과로부터, 약 90개의 티로신 키나제가 인간 게놈로부터 확인되었으며, 이 중 58개가 수용체 유형이고 32개가 비-수용체 유형이다. 이들은 20개의 수용체 티로신 키나제와 10개의 비-수용체 티로신 키나제 서브-패밀리로 구분할 수 있다 (Robinson et al, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

<4> 수용체 티로신 키나제는 세포 복제를 개시하는 유사분열성 신호의 전달에 특히 중요하다. 이것은 세포의 원형질 멤브레인에 걸쳐있는 큰 당단백질이며, 그 특이적 리간드 (예컨대 EGF 수용체의 경우 표피 성장 인자(EGF))에 대해 세포의 결합 도메인을 가진다. 리간드의 결합은 결과적으로 수용체의 세포내 분획에 의해 암호화되는 수용체의 키나제 효소 활성의 활성화를 생성하게 된다. 이 활성화는 표적 단백질에서 핵심(key) 티로신 아미노산을 인산화시키는데, 이는 결과적으로 세포의 원형질 멤브레인을 가로지르는 증식 신호의 전달을 생성하게 된다.

<5> 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리는, EGFR, erbB2, erbB3 및 erbB4를 포함하는 것으로서, 종양 세포의 증식과 생존을 유도하는데 빈번하게 관여하는 것으로 알려져 있다 (Olayioye et al., EMBO J., 2000, 19, 3159). 이 중 하나의 메카니즘은, 일반적으로 유전자 증폭의 결과로서 단백질 수준에서 수용체를 과발현시킴으로써 일으킬 수 있다. 이는 많은 통상의 인간의 암 (Klapper et al., Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) 예컨대 유방암 (Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon et al., Science, 1989, 244, 707; Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 및 Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), 선암 (Cerny et al., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265;

Reubi et al, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender et al, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) 뿐 아니라 폐의 다른 암 (Hendler et al, Cancer Cells. 1989, 7, 347; Ohsaki et al., Oncol. Rep., 2000. 7, 603)을 비롯한 비-소형 세포 폐암 (NSCLC), 담낭암 (Neal et al, Lancet, 1985, 366; Chow et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau et al., Mol Carcinog., 3, 254), 식도암 (Mukaida et al., Cancer, 1991, 68, 142), 위장관암 예컨대 대장암, 직장암 또는 위암 (Bolen et al, Oncogene Res., 30 1987, 1, 149; Kapitanovic et al, Gastroenterology. 2000, 112, 1103; Ross et al., Cancer Invest., 2001, 19, 554), 전립선암 (Visakorpi et al, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), 백혈병 (Konaka et al, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127. 174), 난소암 (Hellstrom et al., Cancer Res., 2001, 61, 2420), 두경부암 (Shiga et al, Head Neck, 2000, 22, 599) 또는 췌장암 (Ovotny et al., Neoplasma, 2001, 48, 188)에서 관찰되고 있다. 더 많은 인간 종양 조직을 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리를 발현에 대해 테스트함에 따라, 그들의 유형성 및 중요성이 미래에 더 많이 강화될 것으로 기대된다.

<6> 이들 수용체 중 하나 이상이 이상-조절되는 결과로서, 많은 종양이 임상적으로 더 악화되고 따라서 환자의 예후가 악화되는 것과 상관이 있는 것으로 널리 인식되고 있다 (Brabender et al., Clin. Cancer Res., 2001, 2, 1850; Ross et al., Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu et al., Bioessays, 2000, 22.7, 673).

<7> 이러한 임상적 발견 이외에도, 풍부한 비-임상 정보는 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리가 세포 형질변환에 관여한다는 것을 시사한다. 이는 많은 종양 세포주가 erbB 수용체 중 하나 이상을 과발현한다는 관찰과 EGFR 또는 erbB2가 비-종양 세포 내에 형질감염된 경우 그러한 세포를 형질변환시킬 수 있는 성능을 가진다는 관찰을 포함한다. 이러한 종양신생적인 잠재력은 자발적으로 erbB2를 과발현하여 유선에서 종양을 발생시키는 형질변이 마우스(transgenic mice)에서 추가로 입증되어 왔다. 이것 이외에도, 다수의 비-임상 연구에서는 하나 또는 그 이상의 erbB 활성을 소형 분자 억제제, 우성 음성 (dominant negatives) 또는 억제성 항체에 의해 녹아웃(knocking out)시킴으로써 항증식 효과를 유발시킬 수 있다는 점을 시사한다 (Mendelsohn et al., Oncogene, 2000, 19, 6550). 따라서 이러한 수용체 티로신 키나제의 억제제는 포유동물의 암 세포의 증식의 선택적인 억제제로서 유효한 것으로 인식되고 있다 (Yaish et al., Science, 1988, 242. 933, Kolibaba et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi et al., 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn et al., 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

<8> 소형 분자 EGFR 티로신 키나제 억제제, 이레사(Iressa, 게피티니브 (gefitinib), ZD 1834로도 알려짐) 및 타세바(Tarceva, 에를로티니브 (erlotinib)로도 알려짐)는 비-소형 세포 폐암의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다. 추가로, EGFR과 erbB2에 대한 억제 항체 (각각 c-225 및 트라스트주마브 (trastuzumab))를 사용하는 발견은 특정 고형 종양에 임상적으로 효과가 있는 것으로 증명되었다 (Mendelsohn et al, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

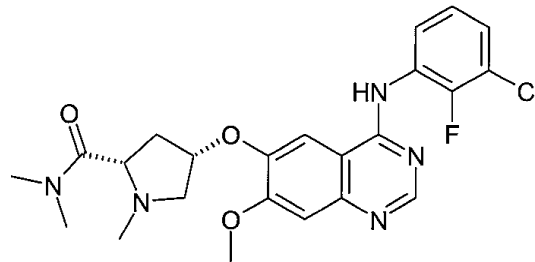
<9> 최근에 EGF 수용체의 세포내 효소성 도메인 중 ATP 결합 포켓(pocket)에서의 돌연변이가 비-소형 세포 폐암 (NSCLC)의 특정 서브-세트(sub-set)에서 발견되었다. 수용체에서 돌연변이가 존재한다는 것은 EGFR 티로신 키나제 억제제 예컨대 게피티니브에 대한 반응과 관련된 것으로 보이며 (Lynch et al, N Engl J Med 2004; 350: 2129-2139; Paez et al, Science 2004; 304: 1497-1500), 하지만 그것은 화합물들 예컨대 게피티니브와 에를로티니브의 임상적 장점이 EGFR 돌연변이 단독에 의해서만이 매개되는 것이 아니라는 것의 증거가 된다. 리간드 자극이 결과적으로 야생형(wild-type) 수용체에서 보이는 것과 비교했을 때 돌연변이된 수용체에서 상이한 인산화 패턴을 유발하는 것으로 입증되고 있는데, 이는 돌연변이 EGF 수용체가 NSCLC가 의존적으로 되는 생존 신호를 선택적으로 전달하는 것으로 생각된다. 그러한 신호를 게피티니브와 같은 화합물로 억제하는 것은 그런 약물의 효능에 기여할 수 있다 (Sordella et al. Science 2004; 305: 1163- 1167). 따라서 야생형과 돌연변이형 수용체 둘 다에서 EGF 티로신 키나제를 억제하는 것은 항암 효과를 제공할 것으로 기대되는 중요한 표적이 된다.

<10> erbB 수용체 티로신 키나제의 멤버의 증식 및/또는 활성이 검출되고 있으며, 이는 따라서 다수의 비-악성 증식성 질환 예컨대 건선(psoriasis) (Ben-Bassat, Curr. Pharm Des., 2000, 6, 933; Elder et al., Science, 1989, 243, 811), 양성 전립선 비대증 (BPH) (Kumar et al., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), 죽상경화증 (atherosclerosis) 및 재발협착증(restenosis) (Bokemeyer et al., Kidney Int., 2000, 58, 549)에 역할을 담당하는 것에 관련이 있다. 따라서 erbB 유형 수용체 티로신 키나제의 억제제는 이들 질환 및 과잉 세포 증식의 기타 비-악성 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

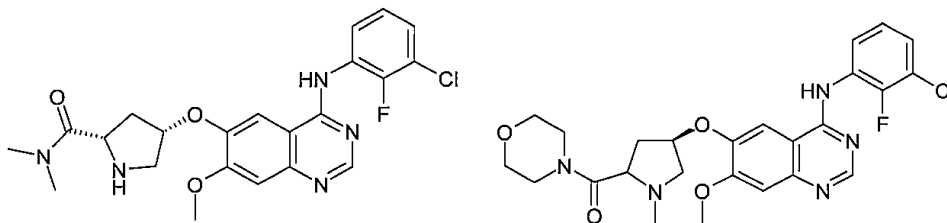
<11> 추가로, erbB 유형 수용체 티로신 키나제, 예컨대 EGFR 티로신 키나제를 억제하는 것은, 예를 들어 염증성 질병 및 만성 폐색성 폐 질환 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)을 비롯한 호흡관의 질환 또는 증상의 치료에 유용할 수 있다 (J.-H. Kim et al. Chest 2004, 126, 888, K. Takeyama et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1999, 96, 3081 및 P. -R Burgel et al., Thorax 2004, 59).

<12> 특허 출원 공개 번호 WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/30035, WO 97/38994, WO 98/13354, WO 00/55141, WO 00/56720, WO 02/41882, WO 03/82290, EP 566 226 및 EP 837 063에는 4-위치에서 아닐리노 치환기 및 6-위치 및/또는 7-위치에서 치환기를 보유하는 특정 퀴나졸린 유도체가 수용체 티로신 키나제 억제 활성을 보유한다는 점이 개시되어 있다.

<13> 특허 출원 공개 번호 WO 03/082831에는 erbB, 특히 EGFR 티로신 키나제 억제체로서, 6-위치에서 헤테로사이클일 옥시 또는 헤테로사이클릴알콕시 기로 치환된 4-(2,3-디할로게노아닐리노)퀴나졸린 화합물이 개시되어 있다. WO 03/082831에는 실시예 25로서 하기 화합물과 실시예 46으로서 그 특정 입체이성체가 개시되어 있다:



<14>  
<15> WO 03/082831에는 또한 실시예 24 및 47로서 하기 화합물이 개시되어 있다:



<16>  
<17> 실시예 24                  실시예 47

<18> 하지만, 공지 erbB 티로신 키나제 억제제, 특히 선택적 EGFR 티로신 키나제 억제제인 화합물과 비교했을 때, 향상된 약리학적 특성과 함께 우수한 생체내(in-vivo) 활성을 지닌 추가의 화합물을 발견할 필요성이 여전히 존재한다. 예를 들면, 예로서 (i) 생리학적 특성; (ii) 바람직한 DMPK 특성, 예컨대 높은 생체이용률 및/또는 유리한 반감기 및/또는 유리한 분배 부피 및/또는 높은 흡수율; (iii) 임상 약물-약물 상호작용 (예컨대, 사이토크롬 P450 효소 억제 또는 유도)에 대한 경향(liability)을 감소시키는 인자; 및 (iv) 환자에게서 QT 간격 지연에 대한 감소된 경향을 지닌 화합물, 예컨대 HERG 분석법에서 불활성이거나 또는 약한 활성인 화합물(이들에 국한되는 것은 아님)에서의 유리한 특징 및/또는 향상된 특성을 갖는 신규한 화합물에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

<19> 현재 놀랍게도, 본 발명자들은 퀴나졸린 고리 상의 C6에서 특정 탄소 치환된 피페리딘-4-일옥시 기를 보유하는 특정 4-할로게노아닐리노퀴나졸린 화합물이, 앞서 설명한 것들과 같은 유리한 특성들의 조합, 예컨대 높은 생체내 활성과 높은 생체이용률 및 높은 흡수를 비롯한 우수한 DMPK 특성과의 조합을 나타낸다는 점을 발견하게 되었다

<20> 본 발명에 개시된 화합물이 단지 단일 생물학적 과정 상의 효과에 의해서만 약리학적 활성을 보유한다는 것을 암시하고자 하는 것은 아니지만, 상기 화합물은 중앙 세포의 증식을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리를 중 하나 이상을 억제하는 방식으로 항-중앙 효과를 제공하는 것으로 여겨지고 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 EGFR 티로신 키나제를 선택적으로 억제하는 방식으로 항-중앙 효과를 제공하는 것으로 여겨지고 있다.

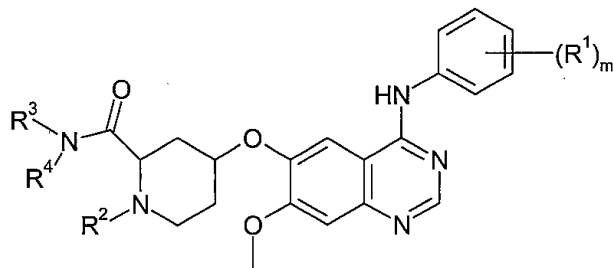
<21> 본원에 사용된 erbB 수용체, 특히 EGFR가 의미하는 것은 달리 특별하게 언급되어 있지 않은 한, 야생형과 돌연

변이형 수용체 둘 다를 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "돌연변이(mutation)"는 EGFR와 같은 수용체를 암호화하는 하나 또는 그 이상의 엑손(exon)에서 뉴클레오타이드 인프레임(in-frame) 결손 또는 치환을 포함하지만, 이에 한정하는 것은 아니다.

<22> 일반적으로 본 발명의 화합물은, 기타 키나제에 대해서는 덜 강력한 억제 활성을 보유하면서도, 특히 EGFR 티로신 키나제를 억제함으로써 erbB 수용체 티로신 키나제 패밀리에 대해 강력한 억제 활성을 보유한다. 본 발명의 화합물은 erbB2 티로신 키나제에 비해 EGFR 티로신 키나제에 대해 실질적으로 더 나은 효능을 가진다. 따라서, erbB2 또는 기타 티로신 키나제에 대해서는 현저한 효과를 가지지 않으면서 EGFR 티로신 키나제를 억제하는데 충분한 투여량(dose)으로 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 것이 가능할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물에 의해 제공되는 선택적인 억제제, 예컨대, 기타 티로신 키나제를 억제하는 것과 관련될 수 있는 의도하지 않는 부작용을 감소시키면서 EGFR 티로신 키나제에 의해 매개되는 증상에 대해 치료를 제공할 수 있다.

**발명의 상세한 설명**

<23> 본 발명의 제1 태양에 따라, 본 발명은 하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다:

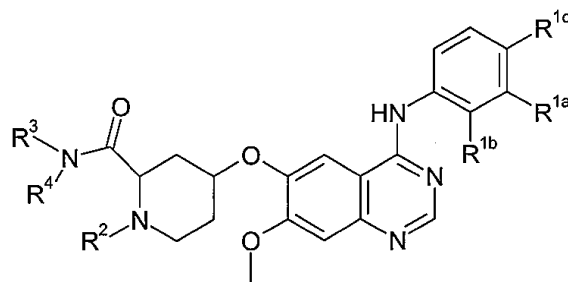


I

- <24>
- <25> 상기 식 중,
- <26> m은 1, 2 또는 3이고;
- <27> 각각의 R<sup>1</sup>은, 동일하거나 또는 상이할 수 있는 것으로서, 할로게노이며;
- <28> R<sup>2</sup>는 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택되며;
- <29> R<sup>3</sup>은 수소이며; 그리고
- <30> R<sup>4</sup>는 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택된다.
- <31> 본 발명의 하나의 구체예에서, m은 1, 2 또는 3이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 동일하거나 또는 상이할 수 있는 것으로서, 할로게노이며; R<sup>2</sup>는 (1-4C)알킬이며; R<sup>3</sup>은 수소이고; 그리고 R<sup>4</sup>는 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택된다.
- <32> 하나의 구체예에서, m은 1, 2 또는 3이며 그리고 각각의 R<sup>1</sup>은, 동일하거나 또는 상이할 수 있는 것으로서, 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택된다.
- <33> 다른 구체예에서, m은 2 또는 3이며, 하나의 R<sup>1</sup>은 플루오로이며 그리고 다른 R<sup>1</sup>은 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택된다.
- <34> 다른 구체예에서, 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노, 3-클로로-5-플로오로아닐리노, 3-클로로-4-플로오로아닐리노, 3-브로모-2-플로오로아닐리노, 3-클로로-2,6-디플로오로아닐리노 및 3-클로로-2,4-디플로오로아닐리노로부터 선택된다.
- <35> 추가 구체예에서, 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다.

- <36> 추가 구체예에서, 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-브로모-2-플로오로아닐리노이다.
- <37> 추가 구체예에서, 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-4-플로오로아닐리노이다.
- <38> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 (1-4C)알킬이다.
- <39> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 수소이다.
- <40> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 (1-3C)알킬이다.
- <41> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택된다.
- <42> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 수소 및 메틸로부터 선택된다.
- <43> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 메틸이다.
- <44> 추가 구체예에서,  $R^2$ 와  $R^4$  중 하나 이상이 (1-4C)알킬이며, 예컨대  $R^2$ 가 수소이고  $R^4$ 가 메틸이거나, 또는  $R^2$ 가 메틸이고  $R^4$ 가 수소이다.
- <45> 추가 구체예에서,  $R^4$ 는 수소 및 (1-3C)알킬로부터 선택되며, 예컨대  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택되며, 더 구체적으로는,  $R^4$ 는 메틸이거나 또는  $R^4$ 는 수소이다.
- <46> 추가 구체예에서,  $R^4$ 는 (1-3C)알킬이며, 예컨대  $R^4$ 는 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택된다.
- <47> 추가 구체예에서,  $R^3$ 과  $R^4$ 는 둘 다 수소이다.
- <48> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 메틸이며 그리고  $R^4$ 는 수소 및 (1-3C)알킬로부터 선택되며, 예컨대  $R^2$ 는 메틸이며 그리고  $R^4$ 는 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 추가 구체예에서,  $R^2$ 와  $R^4$ 는 둘 다 메틸이다. 더 추가의 구체예에서,  $R^2$ 는 메틸이고  $R^4$ 는 수소이다.
- <49> 추가 구체예에서,  $R^2$ 는 메틸 또는 수소이며 그리고  $R^4$ 는 메틸이다.
- <50> 추가 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다:
- <51> 식 중,
- <52>  $m$ 은 1 또는 2이며;
- <53>  $R^1$ 은 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되며;
- <54>  $R^2$ 는 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택되며;
- <55>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <56>  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸 그리고 이소프로필로부터 선택된다 (특히  $R^4$ 는 수소 또는 메틸이다).
- <57> 추가 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다:
- <58> 식 중,
- <59>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <60>  $R^3$ 은 수소이며;

- <61>  $R^4$ 는 수소 및 메틸로부터 선택되며; 그리고
- <62> 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노, 3-클로로-4-플로오로아닐리노 및 3-브로모-2-플로오로아닐리노로부터 선택된다 (특히 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다).
- <63> 추가 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다:
- <64> 식 중,
- <65>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <66>  $R^3$ 은 수소이며;
- <67>  $R^4$ 는 메틸이며; 그리고
- <68> 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노, 3-클로로-4-플로오로아닐리노 및 3-브로모-2-플루오로아닐리노로부터 선택된다 (특히 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다).
- <69> 추가 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다:
- <70> 식 중,
- <71>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <72>  $R^3$ 과  $R^4$ 는 둘 다 수소이며; 그리고
- <73> 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노, 3-클로로-4-플루오로아닐리노 및 3-브로모-2-플로오로아닐리노로부터 선택된다 (특히 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다).
- <74> 추가 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다:
- <75> 식 중,
- <76>  $R^4$ 는 메틸이며 그리고  $R^2$ 는 수소이거나, 또는
- <77>  $R^4$ 는 수소이며  $R^2$ 는 메틸이며;
- <78>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <79> 화학식 I 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노, 3-클로로-4-플루오로아닐리노 및 3-브로모-2-플로오로아닐리노로부터 선택된다 (특히 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다).
- <80> 화학식 I의 특정 퀴나졸린 유도체는 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:



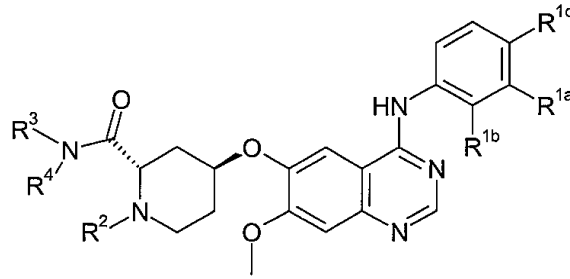
Ia

<81>

- <82> 상기 식 중,
- <83>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며;
- <84>  $R^{1b}$ 는 수소이며 그리고  $R^{1c}$ 는 플루오로이며; 또는
- <85>  $R^{1c}$ 는 수소이며 그리고  $R^{1b}$ 는 플루오로이며; 그리고
- <86>  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 화학식 I의 화합물과 관련하여 전술한 것과 같은 임의의 값을 가진다.
- <87> 추가 구체예는 화학식 Ia의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:
- <88> 식 중,
- <89>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며;
- <90>  $R^{1b}$ 는 수소이며 그리고  $R^{1c}$ 는 플루오로이거나; 또는
- <91>  $R^{1c}$ 는 수소이며 그리고  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <92>  $R^2$ 는 수소 및 (1-3C)알킬로부터 선택되며 (예컨대  $R^2$ 는 (1-3C)알킬, 특히 메틸이거나 또는  $R^2$ 는 수소이며); 그리고
- <93>  $R^3$ 는 수소이며;
- <94>  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸 그리고 이소프로필로부터 선택된다 (특히  $R^4$ 는 수소 또는 메틸이다).
- <95> 추가 구체예는 화학식 Ia의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:
- <96> 식 중,
- <97>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <98>  $R^3$ 은 수소이며;
- <99>  $R^4$ 는 메틸이며; 그리고
- <100> 화학식 Ia 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노 및 3-브로모-2-플로오로아닐리노로부터 선택된다 (특히 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다).
- <101> 추가 구체예는 화학식 Ia의 화합물; 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:
- <102> 식 중,
- <103>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <104>  $R^3$ 과  $R^4$ 는 둘 다 수소이며; 그리고
- <105> 화학식 Ia 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노 및 3-브로모-2-플로오로아닐리노로부터 선택된다 (특히 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다).
- <106> 추가 구체예는 화학식 Ia의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:
- <107> 식 중,
- <108>  $R^2$ 는 수소이며;
- <109>  $R^3$ 은 수소이며;
- <110>  $R^4$ 는 메틸이며; 그리고

<111> 화학식 Ia 중 퀴나졸린 고리 상의 4-위치에 있는 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노 및 3-브로모-2-플로오로아닐리노로부터 선택된다 (특히 아닐리노 기는 3-클로로-2-플로오로아닐리노이다).

<112> 화학식 I의 다른 특별한 퀴나졸린 유도체는 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:



Ib

<113>

<114> 상기 식 중,

<115> R<sup>1a</sup>는 클로로 또는 브로모이며;

<116> R<sup>1b</sup>는 수소이며 그리고 R<sup>1c</sup>는 플루오로이며; 또는

<117> R<sup>1c</sup>는 수소이며 그리고 R<sup>1b</sup>는 플루오로이며;

<118> R<sup>2</sup>는 수소 또는 (1-3C)알킬이며 (예컨대 R<sup>2</sup>는 (1-3C)알킬, 특히 메틸이거나, 또는 대안으로 R<sup>2</sup>는 수소이며);

<119> R<sup>3</sup>은 수소이며; 그리고

<120> R<sup>4</sup>는 수소 또는 메틸이다.

<121> 이 구체예에서 적절하게는 R<sup>2</sup>와 R<sup>4</sup>는 둘 다 수소가 아니다. 예컨대 R<sup>2</sup>가 수소이고 R<sup>4</sup>는 메틸이거나, 또는 R<sup>2</sup>가 메틸이고 R<sup>4</sup>는 수소이다.

<122> 화학식 Ib의 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은

<123> 식 중,

<124> R<sup>1a</sup>는 클로로 또는 브로모이며 (특히 R<sup>1a</sup>는 클로로이며);

<125> R<sup>1b</sup>는 플루오로이며;

<126> R<sup>1c</sup>는 수소이며;

<127> R<sup>2</sup>는 메틸이며;

<128> R<sup>3</sup>은 수소이며; 그리고

<129> R<sup>4</sup>는 수소 또는 메틸인 경우이다.

<130> 화학식 Ib의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은

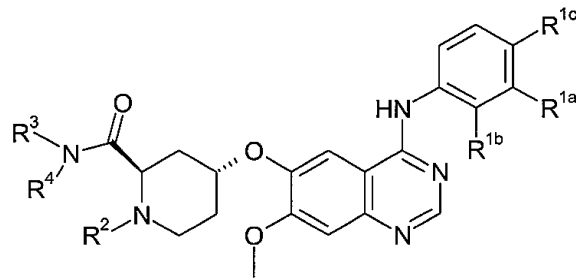
<131> 식 중,

<132> R<sup>1a</sup>는 클로로 또는 브로모이며 (특히 R<sup>1a</sup>는 클로로이며);

<133> R<sup>b</sup>는 플루오로이며;

<134> R<sup>1c</sup>는 수소이며;

- <135>  $R^2$ 는 메틸이며; 그리고
- <136>  $R^3$ 과  $R^4$ 는 둘 다 수소인 경우이다.
- <137> 화학식 Ib의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <138> 식 중,
- <139>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <140>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <141>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <142>  $R^2$ 는 수소이며;
- <143>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <144>  $R^4$ 는 메틸인 경우이다.
- <145> 화학식 I의 다른 특정 퀴나졸린 유도체는 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:

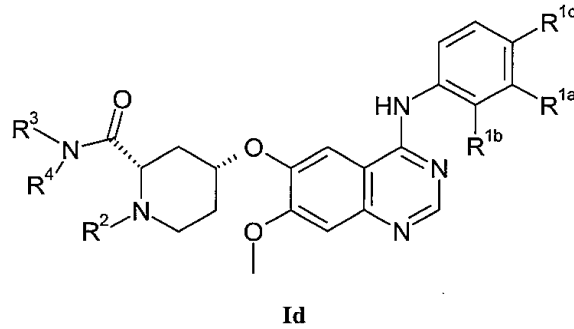


Ic

- <146> 상기 식 중,
- <147>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며;
- <148>  $R^{1b}$ 는 수소이고  $R^{1c}$ 는 플루오로이거나; 또는
- <149>  $R^{1c}$ 가 수소이고  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <150>  $R^2$ 는 수소 또는 (1-3C)알킬이며 (예컨대  $R^2$ 는 (1-3C)알킬, 특히 메틸이거나, 또는 대안으로  $R^2$ 는 수소이며);
- <151>  $R^3$ 은 수소이며;
- <152>  $R^4$ 는 수소 또는 메틸이다.
- <153> 이 구체예에서 적절하게는  $R^2$ 와  $R^4$ 는 둘 다 수소가 아니다. 예컨대  $R^2$ 가 수소이고  $R^4$ 는 메틸이거나, 또는  $R^2$ 가 메틸이고  $R^4$ 는 수소이다.
- <154> 화학식 Ic의 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <155> 식 중,
- <156>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <157>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;

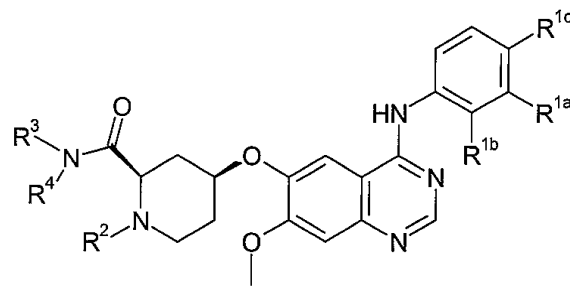
- <159>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <160>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <161>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <162>  $R^4$ 는 수소 또는 메틸인 경우이다.
- <163> 화학식 Ic의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <164> 식 중,
- <165>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <166>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <167>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <168>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <169>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <170>  $R^4$ 는 메틸인 경우이다.
- <171> 화학식 Ic의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <172> 식 중,
- <173>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <174>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <175>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <176>  $R^2$ 는 메틸이며; 그리고
- <177>  $R^3$ 과  $R^4$ 는 둘 다 수소인 경우이다.
- <178> 화학식 Ic의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <179> 식 중,
- <180>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <181>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <182>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <183>  $R^2$ 는 수소이며;
- <184>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <185>  $R^4$ 는 메틸이다.
- <186> 화학식 Ic의 화합물은 높은 흡수 및/또는 낮은 유출(efflux)과 같은 우수한 DMPK 특성과 함께 높은 생체내 효능을 비롯한 바람직한 특성을 나타낸다.

<187> 화학식 I의 다른 특정 퀴나졸린 유도체는 하기 화학식 Id의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:



- <188>
- <189> 상기 식 중,
- <190>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며;
- <191>  $R^{1b}$ 가 수소이고  $R^{1c}$ 는 플루오로이거나; 또는
- <192>  $R^{1c}$ 가 수소이고  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <193>  $R^2$ 는 수소 또는 (1-3C)알킬이며 (예컨대  $R^2$ 는 (1-3C)알킬, 특히 메틸이거나, 또는 대안으로  $R^2$ 는 수소이며);
- <194>  $R^3$ 은 수소이며;
- <195>  $R^4$ 는 수소 또는 메틸이다.
- <196> 이 구체예에서 적절하게는  $R^2$ 와  $R^4$ 는 둘 다 수소가 아니다. 예컨대  $R^2$ 가 수소이고  $R^4$ 는 메틸이거나, 또는  $R^2$ 가 메틸이고  $R^4$ 는 수소이다.
- <197> 화학식 Id의 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <198> 식 중,
- <199>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <200>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <201>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <202>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <203>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <204>  $R^4$ 는 수소 또는 메틸인 경우이다.
- <205> 화학식 Id의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <206> 식 중,
- <207>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <208>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <209>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <210>  $R^2$ 는 메틸이며;

- <211>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <212>  $R^4$ 는 메틸인 경우이다.
- <213> 화학식 Id의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <214> 식 중,
- <215>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <216>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <217>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <218>  $R^2$ 는 메틸이며; 그리고
- <219>  $R^3$ 과  $R^4$ 는 둘 다 수소인 경우이다.
- <220> 화학식 Id의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <221> 식 중,
- <222>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <223>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <224>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <225>  $R^2$ 는 수소이며;
- <226>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <227>  $R^4$ 는 메틸이니 경우이다.
- <228> 화학식 I의 다른 특정 퀴나졸린 유도체는 하기 화학식 Ie의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다:



Ie

- <229> 상기 식 중,
- <230>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며;
- <231>  $R^{1b}$ 가 수소이고  $R^{1c}$ 는 플루오로이거나; 또는
- <232>  $R^{1c}$ 가 수소이고  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <233>  $R^2$ 는 수소 또는 (1-3C)알킬이며 (예컨대  $R^2$ 는 (1-3C)알킬, 특히 메틸이거나, 또는 대안으로  $R^2$ 는 수소이며);
- <234>  $R^3$ 은 수소이며;

- <236>  $R^4$ 는 수소 또는 메틸이다.
- <237> 이 구체예에서 적절하게는  $R^2$ 와  $R^4$ 는 둘 다 수소가 아니다. 예컨대  $R^2$ 가 수소이고  $R^4$ 는 메틸이거나, 또는  $R^2$ 가 메틸이고  $R^4$ 는 수소이다.
- <238> 화학식 Ie의 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <239> 식 중,
- <240>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <241>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <242>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <243>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <244>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <245>  $R^4$ 는 수소 또는 메틸이다.
- <246> 화학식 Ie의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <247> 식 중,
- <248>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <249>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <250>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <251>  $R^2$ 는 메틸이며;
- <252>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <253>  $R^4$ 는 메틸이다.
- <254> 화학식 Ie의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <255> 식 중,
- <256>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <257>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;
- <258>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <259>  $R^2$ 는 메틸이며; 그리고
- <260>  $R^3$ 과  $R^4$ 는 둘 다 수소이다.
- <261> 화학식 Ie의 다른 특정 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은
- <262> 식 중,
- <263>  $R^{1a}$ 는 클로로 또는 브로모이며 (특히  $R^{1a}$ 는 클로로이며);
- <264>  $R^{1b}$ 는 플루오로이며;

- <265>  $R^{1c}$ 는 수소이며;
- <266>  $R^2$ 는 수소이며;
- <267>  $R^3$ 은 수소이며; 그리고
- <268>  $R^4$ 는 메틸이다.
- <269> 본 발명의 특정 화합물은
- <270> (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드;
- <271> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드;
- <272> (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복스아미드;
- <273> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복스아미드;
- <274> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복스아미드;
- <275> (2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드; 및
- <276> (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드
- <277>로부터 선택한 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이다.
- <278> 화학식 I의 특정 화합물은 용매화 형태로서 뿐 아니라 비용매화 형태, 예컨대, 수화 형태로서 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 본 발명은 erbB 수용체 티로신 키나제에 대한 억제 효과, 예컨대 항증식 활성을 가지는 그런 모든 용매화 형태를 포함하는 것으로 이해된다.
- <279> 또한 화학식 I의 특정 화합물들은 결정다형(polymorphism)을 나타낼 수 있으며, 그리고 본 발명은 erbB 수용체 티로신 키나제에 대한 억제 효과, 예컨대 항증식 활성을 가지는 모든 그런 형태를 포함하는 것으로 이해된다.
- <280> 또한 본 발명은 erbB 수용체 티로신 키나제에 대한 억제 효과, 예컨대 항증식 활성을 나타내는 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성 형태(tautomeric form)에 관한 것으로 이해된다.
- <281> 화학식 I의 화합물의 적절한 약학적 허용가능한 염은, 예컨대, 화학식 I의 화합물의 산-부가 염, 예컨대 무기산 또는 유기산과의 산-부가 염이다. 적절한 무기산은, 예컨대, 염산, 브롬산 또는 황산을 포함한다. 적절한 유기산은, 예컨대, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 타르타르산, 푸마르산, 메탄설폰산 또는 4-톨루엔설폰산을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 특정 염은 말레산 (시스-부텐디산)으로 형성된 염이다. 특정 구체예에서 화학식 I의 화합물의 디말레이트 염을 제공한다. 더 구체적으로는 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드(및 이것의 입체이성체 예컨대 (2R,4R), (2S,4S), (2S,4R) 및 (2R,4S) 이성체)와 말레산의 염 (특히 디 말레에이트 염, 예컨대 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드 디말레에이트)가 그 화합물의 유리 염기 형태와 비교시 바람직한 특성, 예컨대 하기 특성 중 하나 이상을 나타낸다:
- <282> (i) 용출 특성의 항상 예컨대 높은 고유 용출률(intrinsic dissolution rate);
- <283> (ii) 높은 생체이용률; 및/또는
- <284> (iii) 경구 투여 이후 노출시 가변성(variability)의 감소.
- <285> 상기 염은 무정형, 반-결정형 또는 결정형일 수 있다. 특정 구체예에서 염은 결정형이다. 본원에서 사용한 용어 "결정형(crystalline)"은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 중에서도 상당히 결정형인 것, 예컨대 약 60% 이상,

용이하계는 약 80% 이상, 예컨대 약 90% 이상, 더 구체적으로는 약 95% 이상 결정형, 그리고 더욱 더 구체적으로는 약 98% 이상 결정형인 것을 의미한다. 결정화도는 표준 방법, 예컨대 X-선 회절법을 이용하여 측정할 수 있다.

- <286> 본원에서 "반-결정형"이 의미하는 것은 결정형과 비-결정형 (예컨대 무정형) 화합물 둘 다를 포함하는 본 발명의 퀴나졸린 유도체를 의미한다. 예컨대, 약 60% 이하의 결정형 화합물은, 예컨대 약 50%, 30%, 20%, 10% 또는 5% 이하의 결정형이다.
- <287> 상기 염이 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 디말레에이트 염인 경우, 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 대 말레에이트 카운터 이온의 몰 비는 약 1:2, 예컨대 1:1.5 내지 1:2.5이다. 특히 디말레에이트 염은 화학식 I의 퀴나졸린: 말레에이트 카운터 이온의 몰 비 1:2을 가진다.
- <288> 본 발명의 특정 염, 예컨대 디말레에이트 염의 확인은 통상적인 방법들, 예컨대 양성자 핵자기 공명 (NMR) 분석에 의해 확인할 수 있다.
- <289> 특정 염은 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드 디말레에이트이다. 앞서 언급한 바와 같이 디말레에이트는 무정형, 반-결정형 또는 결정형일 수 있다. 특정 구체예에서 결정형 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드 디말레에이트를 제공한다.
- <290> 본 발명의 추가 구체예에서, 본 발명은 결정형 형태의 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드디말레에이트를 제공하며 이는 X-선 분말 회절 패턴에서 2θ 값 약 5.2에서 적어도 하나의 피크를 가진다.
- <291> 본 발명의 추가 구체예에서, 본 발명은 결정형의 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드디말레에이트를 제공하며 이는 2θ 값 약 5.2 및 8.2에서 특이적 피크를 가진다.
- <292> 본 발명의 추가 구체예에서, 본 발명은 결정형의 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드디말레에이트를 제공하며 이는 X-선 분말 회절 패턴에서 2θ 값 약 5.2, 8.2 및 10.3에서 특이적 피크를 가진다.
- <293> 본 발명의 추가 구체예에서, 본 발명은 결정형의 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드디말레에이트를 제공하며 이는 X-선 분말 회절 패턴에서 2θ 값 약 5.2, 8.2, 10.3 및 10.6에서 특이적 피크를 가진다.
- <294> 본 발명의 추가 구체예에서, 본 발명은 결정형의 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드디말레에이트를 제공하며 이는 X-선 분말 회절 패턴에서 표 1에 도시된 것들의 약 2θ 값에서의 특이적 피크를 가진다:

<295> 표 1

각도 2세타 (2θ)°	상대 세기 %
5.2	48.2
8.2	30.9
10.3	12.9
10.6	39.8
12.5	11.7
12.8	16
13.1	90.7
15.6	25.7
15.9	48.4
17.4	30.2
17.9	15
19.8	26
20.0	19.2
20.2	11.1
20.8	17.2
21.0	23.4

<296>

21.5	60.7
22.6	21
23.1	60.2
23.4	46.3
24.0	14.4
24.2	13.8
24.8	23.2
26.7	14.4
27.7	15.4
28.2	16
29.2	23.3
29.7	13.1

<297>

<298> 본 발명의 추가 구체예에서, 본 발명은 결정형의 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드디말레이트를 제공하며 이는 도 1에 보여진 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 가진다.

<299> 본원에서 기재하고 있는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 결정형에 대한 X-선 분말 회절 피크를 정의하고 있는 선행 문단에서, 용어 "약(about)"은 "...약 2-세타 =..."라는 표현으로 사용되는 것으로서 피크의 정밀한 위치가 (즉 반복되는 2-세타 각의 수치) 절대적인 수치로서 해석되지 않는다는 것을 의미하는데, 왜냐하면, 본 기술 분

야에서 당업자에게 받아들여지는 것으로서, 피크의 정밀한 위치가 하나의 장비와 다른 장비 사이에서, 하나의 시료로부터 다른 시료까지, 또는 사용하는 측정 조건에서 약간의 편차의 결과로서 약간씩 달라질 수 있기 때문이다. (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트의 결정형이 도 1에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 '실질적으로' 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하고, 그리고 표 1에 도시된 가장 현저한 피크 (2-세타 각의 수치)를 실질적으로 가진다는 것은 또한 선행 문단에서 언급되어 있다. 이 문장에서 용어 '실질적으로'는 또한 X-선 분말 회절 패턴의 2-세타 각의 수치가 하나의 장비와 다른 장비 사이에서, 하나의 시료로부터 다른 시료까지, 또는 사용하는 측정 조건에서 약간의 편차의 결과로서 약간씩 달라지게 되며, 따라서 도 1에 도시되거나 또는 표 1 또는 본원의 임의의 위치에 인용된 피크 위치가 절대적인 수치로서 다시 해석될 수 없다는 것을 받아들여야 한다.

- <300> 이와 관련하여, X-선 분말 회절 패턴은 측정 조건 (예컨대 사용한 장치 또는 장비) 상에 좌우하여 1회 또는 그 이상 측정하여 얻어질 수 있는 것으로 본 기술 분야에 알려져 있다. 특히, X-선 분말 회절 패턴에서의 세기는 측정 조건과 시료 제조에 좌우하여 다양할 수 있는 것으로 일반적으로 알려져 있다. 예컨대, X-선 분말 회절의 기술 분야에서의 당업자는 피크의 상대 세기가, 예컨대, 사이즈 30 마이크로 이상의 그레인과 불-균일(non-unitary) 종횡비(aspect ratio)에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이는 시료의 분석에 영향을 미칠 수 있다는 것을 또한 인지하고 있다. 또한 당업자는 반사(reflection)의 위치가 회절기에서 시료가 놓인 정밀한 높이와 회절기의 0점 보정(zero calibration)에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 인지하여야 한다. 시료 표면의 평평도(planarity)도 또한 약간의 영향을 미칠 수 있다. 따라서 본 기술 분야에서 당업자는 본원에서 보여지는 회절 패턴 데이터가 절대적인 것으로서 고려되지 않는다는 것을 인지하여야 한다 (추가 정보를 위해서는 Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996 참조). 따라서, 본원에 기재한 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트의 결정형은 도 1에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 결정에만 한정하지 않으며, 그리고 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트의 임의의 결정이 본 발명의 범위 안에 속한다는 것을 이해하여야만 한다. X-선 분말 회절의 기술 분야에서 당업자는 X-선 분말 회절 패턴의 실질적인 세기를 판단할 수 있다.
- <301> 일반적으로, X-선 분말 회절도에서의 회절 각도의 측정 오차는 약 2-세타 = 0.5° 또는 그 이하이며, 그런 정도의 측정 오차는 도 1에서의 X-선 분말 회절 패턴을 고려하는 경우, 그리고 전술한 문장에서 그리고 표 1에서 인용한 피크 위치를 해석하는 경우 고려되어야 한다.
- <302> 결정형 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트는, 시차 주사 열량계 (DSC) 분석에 의해 측정된 것으로서, 약 175 내지 182 °C의 범위의 개시 온도 (onset temperature)를 가지는 용융 흡열반응성(melting endotherm)을 가진다. 용융 흡열반응성의 피크는, DSC 분석에 의해 측정된 것으로서 통상적으로 약 180 내지 187 °C의 범위이다.
- <303> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 DSC 분석에 의해 측정된 것으로서 약 175 내지 182 °C의 범위의 개시 온도를 갖는 용융 흡열반응성을 가지는 결정형 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트를 제공한다.
- <304> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 DSC 분석에 의해 측정된 것으로서 약 180 내지 187 °C의 범위의 피크 온도를 갖는 용융 흡열반응성을 가지는 결정형 (2R,4R) 4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트를 제공한다.
- <305> DSC 분석에 의해 측정된 개시 온도 및/또는 피크 온도 수치는 하나의 장비로부터 다른 것까지, 하나의 방법으로부터 다른 것까지 또는 하나의 시료로부터 다른 것까지 약간씩 다양할 수 있으며, 그리고 따라서 인용된 수치들은 절대적인 것으로서 고려되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 일반적으로 DSC 분석에서의 특징적인 온도의 측정 오차는 사용한 가열 속도에 좌우한다. 그렇지만, 약 10°C/분의 가열 온도에서 측정 오차 약 ± 5 °C 이하는 일반적이다.
- <306> 특정 범위 내에서는 앞서 정의한 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 하나 또는 그 이상의 비대칭 탄소의 덕택으로 광학 활성형 또는 라세미체로서 존재할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 전술한 활성을 가지는 임의의 그러한 광학 활성형 또는 라세미체를 그것의 정의에 포함한다. 특히, 화학식 I의 퀴나졸린 유도체는 피페리디닐 고리 상에 2개의 키랄 중심을 가진다 (4-위치에서의 산소 링커 및 2-위치에서의 R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NC(O)- 기). 본 발명은 전술한 활성을 가지는 그런 모든 입체이성체, 예컨대 (2R,4R), (2S,4S), (2S,4R)

및 (2R,4S) 이성체를 포함한다. 키랄 화합물 (R,S)의 명칭은 임의의 스칼레미체(scalemic) 또는 라세미체 혼합물을 의미하며, (R)과 (S)는 특정 거울상 이성체(enantiomer)를 의미한다는 것을 추가로 이해하여야 한다. 명칭에 (R,S), (R) 또는 (S)가 없는 경우 그 명칭은 임의의 스칼레미체 또는 라세미체 혼합물을 의미하며, 여기서 스칼레미 혼합물은 임의의 상대적 비율로서 R과 S 거울상 이성체를 포함하며 그리고 라세미체 혼합물은 R과 S 거울상 이성체를 50:50의 비율로 포함한다. 광학 활성의 합성은 본 기술 분야에서 주지된 유기 화학의 표준 기술에 의해, 예컨대 광학 활성 출발 물질로부터 합성함으로써 또는 라세미체를 분할함으로써 실시할 수 있다.

<307> 본 명세서에서 일반 용어 "알킬"은 직쇄형과 분지쇄형 알킬기 모두 예컨대 프로필, 이소프로필 및 tert-부틸을 포함한다. 그렇지만 개별 알킬기 예컨대 "프로필"은 직쇄형 버전만에 특이적이라는 것을 의미하며, 개별 분지쇄형 알킬기 예컨대 "이소프로필"은 분지쇄형 버전에만 특이적이라는 것을 의미한다.

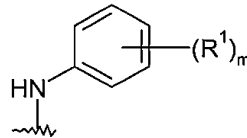
<308> 본 명세서에서 전술하거나 또는 후술하여 정의한 임의의 다양한 기에 대한 적절한 값들은

<309> 할로게노인 경우 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도;

<310> (1-4C)알킬인 경우: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸 및 이소-부틸

<311> 을 포함한다.

<312> 이해하고 있는 바와 같이, 화학식 I의 퀴나졸린 내의 아닐리노기는 하기 화학식의 퀴나졸린 고리의 4-위치에 있는 기를 의미하는 것으로 이해된다.



<313>

<314> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 합성

<315> 본 발명의 추가 태양은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다. 의도하지 않은 반응을 방지하기 위해 임의의 하기 공정 중 특정 공정 동안 특정한 치환기는 보호하는 것이 필요할 수 있다는 점을 이해해야 한다. 숙련된 화학자는, 그런 보호가 필요한 경우, 그런 보호기를 어떻게 적절히 위치시킬 수 있는지, 그리고 나중에 어떻게 제거하는지 인지할 수 있을 것이다.

<316> 보호기의 예로서는 대상이 되는 많은 일반적 교재 중 하나, 예컨대, 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)를 참조할 수 있다. 보호기는 문제가 되는 보호기를 제거하는데 적절한 것으로 문헌에 기재되거나 또는 숙련된 화학자에게 알려진 임의의 용이한 방법으로 제거할 수 있으며, 그런 방법들은 그 분자에서 다른 위치의 기에 최소한으로 방해되면서 보호기를 제거하는 효과가 되도록 선택된다.

<317> 따라서, 만약 반응물이, 예컨대, 아미노, 하이드록시 또는 카복시와 같은 기를 포함한 경우, 본원에서 언급한 반응 중 일부에서 그 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다. 보호기의 특정 예는 편의상 이하에 주어지며, 이 중 "저급(lower)", 즉, 예컨대, 저급 알킬은, 그 기는 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 가지는 것으로 응용된다는 것을 의미한다. 이들 예는 전적으로 국한되는 것으로 이해해서는 안된다. 보호기를 제거하는 방법의 특정 예들이 이하에 주어지는 경우, 이들 예도 마찬가지로 전적으로 국한되는 것으로 이해해서는 안된다. 보호기의 사용과 탈보호의 방법은 구체적으로 언급하지 않지만, 당연히 본 발명의 범위 내에 속한다.

<318> 카복시 보호기는 에스테르를 형성하는 지방족 또는 아릴지방족 알콜 또는 에스테르를 형성하는 실라놀의 잔기일 수 있다 (상기 알콜 또는 실라놀은 바람직하게는 1-20개의 탄소 원자를 포함한다). 카복시 보호기의 예는 직쇄형 또는 분지쇄형 (1-12C)알킬기 (예컨대 이소프로필, 및 tert-부틸); 저급 알콕시- 저급 알킬기 (예컨대 메톡시메틸, 에톡시메틸 및 이소부톡시메틸); 저급 아실옥시-저급 알킬기, (예컨대 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부티릴옥시메틸 및 피발로일옥시메틸); 저급 알콕시카보닐옥시-저급 알킬기 (예컨대 1-메톡시카보닐옥시에틸 및 1-에톡시카보닐옥시에틸); 아릴-저급 알킬기 (예컨대 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 벤즈하이드릴 및 프탈리딜); 트리(저급 알킬) 실릴기 (예컨대 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴); 트리(저급 알킬) 실릴- 저급 알킬기 (예컨대 트리메틸실릴에틸); 및 (2-6C)알케닐기 (예컨대 알랄)을 포함한다.

<319> 하이드록시 보호기의 예는 저급 알킬기 (예컨대 tert-부틸), 저급 알케닐기 (예컨대 알릴); 저급 알카노일기 (예컨대 아세틸); 저급 알콕시카보닐기 (예컨대 tert-부톡시카보닐); 저급 알케닐옥시카보닐기 (예컨대 알릴옥

시카보닐); 아릴-저급 알콕시카보닐기 (예컨대 벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐 및 4-니트로벤질옥시카보닐); 트리(저급 알킬)실릴 (예컨대 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴) 및 아릴-저급 알킬 (예컨대 벤질) 기를 포함한다.

<320> 아미노 보호기의 예는 포르밀, 아릴-저급 알킬기 (예컨대 벤질 및 치환된 벤질 (예컨대 α-메틸벤질), 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질 및 2,4-디메톡시벤질, 그리고 트리페닐메틸); 디-4-아닐메틸 및 푸릴메틸 기; 저급 알콕시카보닐 (예컨대 tert-부톡시카보닐); 저급 알케닐옥시카보닐 (예컨대 알릴옥시카보닐); 아릴-저급 알콕시카보닐기 (예컨대 벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐 및 4-니트로벤질옥시카보닐); 저급 알카노일옥시알킬기 (예컨대 피발로일옥시메틸); 트리알킬실릴 (예컨대 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴); 알킬리텐 (예컨대 메틸리텐,) 그리고 벤질리텐 및 치환된 벤질리텐 기를 포함한다.

<321> 보호기는 화학 기술 분야에서 주지된 통상의 기술을 이용하여 합성 중 임의의 용이한 단계에서 제거할 수 있다. 하이드록시 및 아미노 보호기를 제거하는데 적절한 방법은, 예컨대, 예컨대 2-니트로벤질옥시카보닐 기인 경우 산-, 염기-, 금속- 또는 효소-촉매화 가수분해, 예컨대 벤질기인 경우 수소화 및 예컨대 2-니트로벤질옥시카보닐기인 경우 광분해에 의한 것들을 포함한다. 예컨대 아실 보호기 예컨대 알카노일 또는 알콕시카보닐기 또는 아로일기는, 예컨대, 적절한 염기 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬 또는 수산화나트륨으로 가수분해시킴으로써 제거할 수 있다. 대안으로 아실 보호기 예컨대 tert-부톡시카보닐기는, 예컨대, 적절한 산 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거할 수 있으며 그리고 아릴메톡시카보닐기 예컨대 벤질옥시카보닐기는, 예컨대, 촉매 예컨대 탄소상 팔라듐(palladium-on-carbon) 상에서 수소화시킴으로써, 또는 루이스산 예컨대 보론 트리사(트리플루오로 아세테이트)로 처리시킴으로써 제거할 수 있다. 카복실 보호기를 제거하는데 특히 적절한 방법은 예컨대 산-, 염기-, 금속- 또는 효소-촉매화 분해를 포함한다.

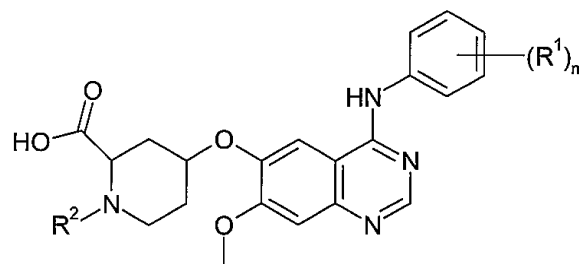
<322> 당업자라면니 반응 조건과 시약에 대한 일반적 가이드로서는 문헌[Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992]을 참조할 수 있으며, 보호기에 대한 일반적 가이드로서는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Edition, by T. Green et al, also published by John Wiley & Son]을 참조할 수 있다.

<323> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염은, 화학적으로- 관련된 화합물을 제조하는데 적용할 수 있는 것으로 알려진 임의의 공정에 의해 제조할 수 있으며, 예컨대 WO 03/082831에 기재된 것과 유사한 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 이러한 공정들은, 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적- 허용 염을 제조하는데 이용하는 경우, 본 발명의 추가 특징으로서 제공되며 그리고 하기 대표적인 반응 변수에 의해 예시된다. 필요한 출발 물질은 유기 화학의 표준 방법에 의해 얻을 수 있다 (예컨대, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Inter science), Jerry March 참조). 그런 출발 물질의 제조는 이하에 수반되는 비-제한적인 실시예 내에 기술되어 있다. 대안으로, 필요한 출발 물질은 유기 화학의 당업자의 통상적인 기술 내에 속하는 예시된 것과 유사한 절차에 의해 얻을 수 있다.

<324> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제조하기 위한 방법에서, 변수들은 달리 특별하게 언급이 없는 한 상기 정의한 바와 같다. 상기 방법은

<325> 공정 (a):

<326> 하기 화학식 II의 화합물 또는 이것의 반응성 유도체와 화학식 NH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>[식 중, R<sup>4</sup>는 앞서 정의한 바와 같음]의 화합물, 또는 이것의 적절한 염과의 반응 공정; 또는



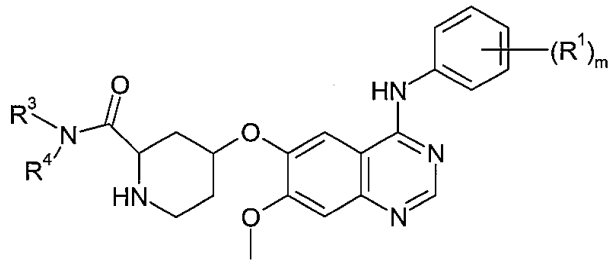
II

<327>  
 <328> [식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 m은 앞서 정의한 임의의 의미를 가지며, 그리고 화학식 II의 화합물 중 임의의 작용기는 필요

한 경우 보호됨]

<329> 공정 (b):

<330> 하기 화학식 I'의 화합물의 알킬화 공정; 또는



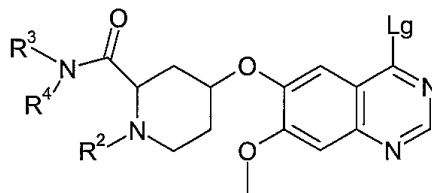
I'

<331>

<332> [식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 m은 앞서 정의한 임의의 의미를 가지며, 그리고 화학식 I'의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호됨]

<333> 공정 (c):

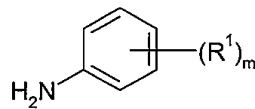
<334> 하기 화학식 III의 화합물과 하기 화학식 IV의 화합물과의 반응 공정; 또는



III

<335>

<336> [식 중, Lg는 적절한 치환가능한 기(displaceable group)이며; 그리고 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 화학식 III의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호됨]



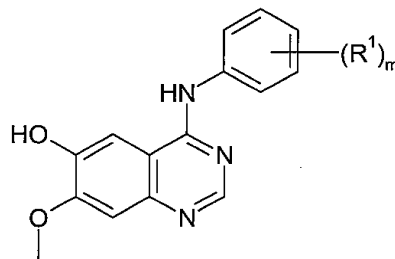
IV

<337>

<338> [식 중, R<sup>1</sup> 및 m은 앞서 정의한 바와 같음]

<339> 공정 (d):

<340> 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물과의 반응 공정

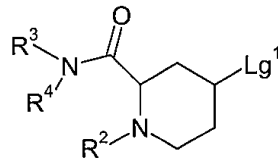


V

<341>

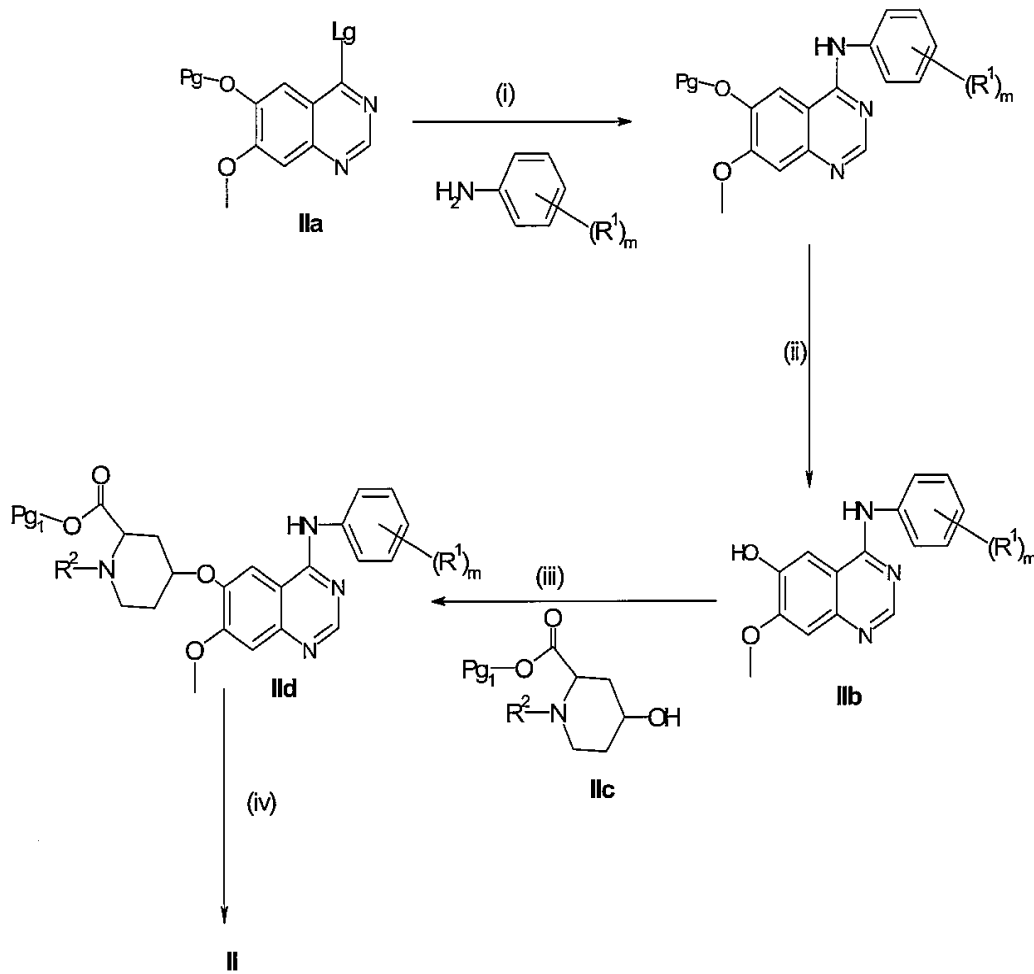
<342> [식 중, R<sup>1</sup> 및 m은 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 화학식 V의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호

됨]



VI

- <343>
- <344> [식 중, Lg<sup>1</sup>은 치환가능한 기이며 그리고 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 화학식 VI의 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호됨]
- <345> 을 포함하며, 그리고 이후, 필요한 경우 (임의의 순서로)
- <346> (i) 임의의 보호기를 제거하는 공정; 그리고
- <347> (ii) 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 약학적 허용가능한 염을 형성시키는 공정
- <348> 을 포함한다.
- <349> 상기 반응들의 특정 조건은 다음과 같다.
- <350> 공정 (a)에 대한 반응 조건
- <351> 이 반응은 적절한 커플링제, 예컨대 카보디이미드, 또는 적절한 펩티드 커플링제, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로-포스페이트(HATU) 또는 카보디이미드 예컨대 디사이클로헥실카보디이미드의 존재 하에, 선택적으로 촉매 예컨대 디메틸아미노피리딘 또는 4-피롤리디노피리딘의 존재 하에 실시하는 것이 용이하다.
- <352> 커플링 반응은 적절한 염기의 존재 하에 실시하는 것이 용이하다. 적절한 염기는, 예컨대, 유기 아민 염기, 예컨대, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 디-이소프로필에틸아민, N-메틸모폴린 또는 디아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔, 또는, 예컨대, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 카보네이트, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 탄산칼슘이다.
- <353> 용이하게는 이 반응은 적절한 불활성 용매 또는 희석제, 예컨대 에스테르 예컨대 에틸 아세테이트, 할로젠화 용매 예컨대 염화메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 용매 예컨대 톨루엔, 또는 양극성 비양성자성 용매 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸설폭시드의 존재 하에 실시한다. 용이하게는 이 반응은 온도 범위, 예컨대, 0 내지 120 °C, 용이하게는 상온에서 또는 상온 근처에서 실시한다.
- <354> 화학식 II의 산의 "반응성 유도체"는 화학식 NH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>의 아민과 반응하여 상응하는 아마이드를 제공하는 카복실산이다. 화학식 II의 카복실산의 적절한 반응성 유도체는, 예컨대, 아실 할라이드, 예컨대 산과 무기산 클로라이드, 예컨대 티오닐 클로라이드와의 반응으로 생성된 아실 클로라이드; 혼합 무수물, 예컨대 산과 클로로포르메이트 예컨대 이소부틸 클로로포르메이트와의 반응으로 생성된 무수물; 활성 에스테르, 예컨대 산과 페놀 예컨대 펜타플루오로페놀과의 반응으로 생성된 에스테르, 에스테르 예컨대 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트 또는 알콜 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 또는 N-하이드록시벤조트리아졸; 또는 아실 아지드, 예컨대 산과 아지드 예컨대 디페닐포스포릴 아지드와의 반응으로 생성된 아지드; 아실 시아나이드, 예컨대 산과 시아나이드 예컨대 디에틸포스포릴 시아나이드와의 반응으로 생성된 시아나이드이다. 카복실산의 그런 반응성 유도체와 아민과의 반응은 본 기술 분야에서 잘 알려져 있으며, 예컨대 그들은 염기, 예컨대 전술한 것의 존재 하에, 그리고 적절한 용매, 예컨대 전술한 것 중에서 반응시킬 수 있다. 그 반응은 용이하게는 전술한 것과 같은 온도에서 실시할 수 있다.
- <355> 공정 (a)에서의 출발 물질의 제조
- <356> 화학식 II의 화합물은 통상의 기술 또는 유사한 화합물을 제조하기 위한 선행 기술에서 기재된 것과 유사한 공정, 예컨대 WO 03/082831에 기재된 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 예컨대, 화학식 II의 화합물은 하기 반응식 1에 따라 제조할 수 있다:



<357>

<358>

반응식 1

<359> 식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 m은 앞서 정의한 바와 같으며; Lg는 적절한 치환가능한 기, 예컨대 할로게노 (예컨대 클로로) 이며; Pg는 적절한 하이드록시 보호기, 예컨대 알카노일기이며; 그리고 Pg<sup>1</sup>은 적절한 카복시 보호기 예컨대 (1-4C)알킬이며, 그리고 반응식 1에서 도시된 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호된다.

<360> 반응식 1에 대한 노트

<361> 단계 (i): 적절하게는 공정 (c)와 관련하여 본원에 기재한 것과 유사한 조건 하에서 반응을 수행한다.

<362> 단계 (ii): Pg의 절단은 그런 반응에 대한 표준 조건 하에서 실시할 수 있다. 예컨대 Pg가 알카노일기 예컨대 아세틸인 경우, 메탄올성 암모니아 용액의 존재 하에 가열시킴으로써 절단시킬 수 있다.

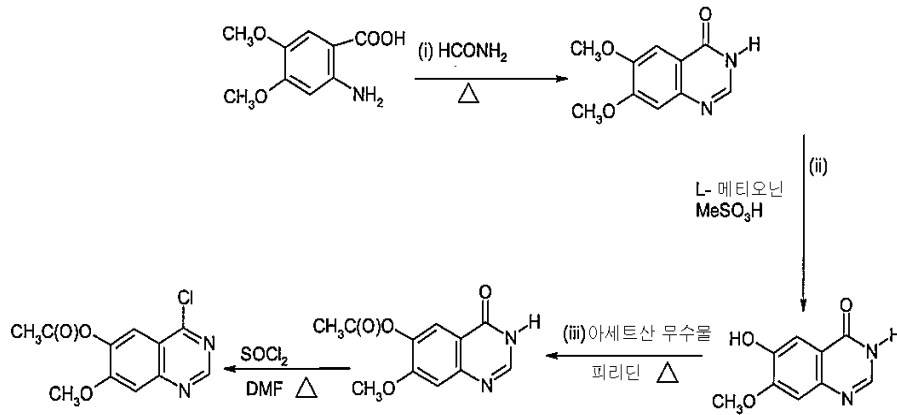
<363> 단계 (iii): 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 이용한 커플링. 적절한 미츠노부 조건은, 예컨대, 적절한 3급 포스핀 및 디-알킬아조디카복실레이트의 존재 하에서 유기 용매 예컨대 THF 중에서 또는 적절하게는 디클로로메탄 중에서 그리고 온도 범위 -15°C 내지 60°C에서, 다만 적절하게는 상온에서 또는 상온 근처에서의 반응을 포함한다. 적절한 3급 포스핀은 예컨대 트리-n-부틸포스핀 또는 특히 트리-페닐포스핀을 포함한다. 적절한 디-알킬아조디카복실레이트는 예컨대 디에틸 아조디카복실레이트 (DEAD) 또는 디-tert-부틸 아조디카복실레이트 (DTAD)를 포함한다. 미츠노부 반응의 상세사항은 문헌[Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656 and Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 127-164]에 포함되어 있다. 필요한 경우, 화학식 IIc의 화합물의 특정 입체이성체는, 화학식 I의 화합물의 특정 입체이성체를 제조하는데 사용할 수 있다.

<364> 단계 (iv) 종래의 방법을 사용하는 카복시 보호기 Pg<sup>1</sup>의 제거. 예컨대 Pg<sup>1</sup>이 (1-4C)알킬인 경우, 주지의 기술을 사용하여 화학식 IIId의 에스테르를 가수분해시킴으로써, 예컨대 적절한 염기 예컨대 수산화리튬의 존재 하에 알

칼리 가수분해시킴으로써 제거한다.

<365>

화학식 IIa 및 IIc의 화합물은 알려져 있거나 또는 유사한 화합물을 제조하기 위한 공지의 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 예컨대 화학식 IIa의 화합물은, Lg가 클로로이고 Pg가 아세틸인 경우 하기 반응식 2에 도시된 공정을 이용하여 제조할 수 있다:



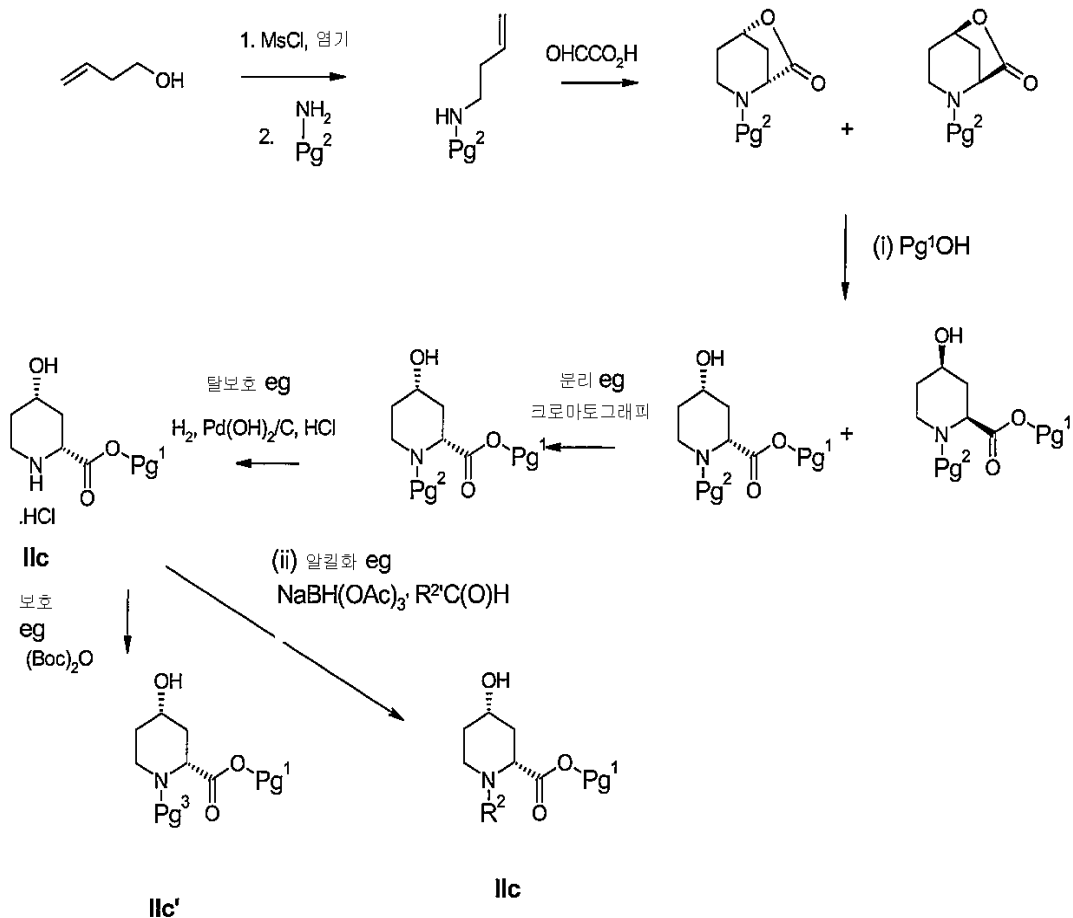
<366>

<367>

반응식 2

<368>

화학식 IIc의 광학 이성체는, 예컨대, 하기 반응식 2a에 도시된 것과 같은 종래의 방법을 이용하여 제조할 수 있다:



<369>

<370>

반응식 2a

<371>

식 중, Pg<sup>1</sup>은 알킬 예컨대 메틸이며; NaBH(OAc)<sub>3</sub>은 소듐 트리아세톡시보로하이드리드이며; MsCl은 메실 클로라이드이며; Pg<sup>2</sup>는 적절한 아미노 보호기 예컨대 벤질 또는 α-메틸벤질, 예컨대 (S)-α-메틸벤질 또는 (R)-α-메틸

벤질이며;  $Pg^3$ 은 적절한 질소 보호기 예컨대 tert-부톡시카보닐 (BOC)이며;  $R^2$ 는 앞서 정의한 바와 같으며 그리고  $R^2$ 는 수소 또는 (1-3C)알킬을 나타내며, 그리고 반응식 2a에 도시된 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호된다.

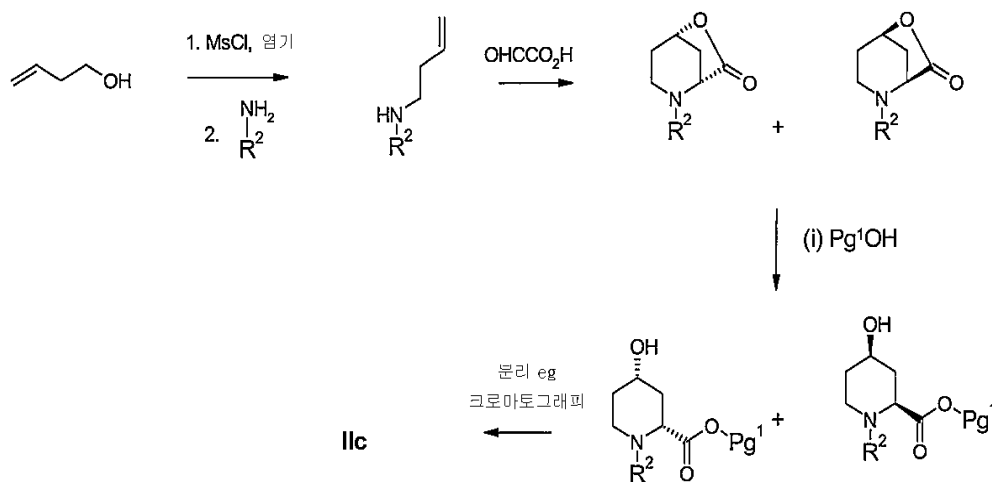
<372> 반응식 2a에 대한 노트

<373> (i) 락톤은 화학식  $Pg^1OH$ 의 적절한 알킬 예컨대 알킬 알콜 (예컨대 메탄올)과 산, 예컨대 HCl의 존재 하에 적절한 용매 예컨대 디옥산 중에서 반응시킬 수 있다. 적절하게는 이 반응은 상승된 온도에서, 예컨대 환류 하에서 실시한다.

<374> (ii) 인지하고 있는 바와 같이, 반응식 2a에서 피페리딘의 알킬화 시킬 때 환원성 아미노화를 경유하는 경우, 화학식  $R^2C(O)H$ 의 적절한 알데히드를 사용하는 피페리딘의 반응으로  $R^2$ 가 (1-4C)알킬인 화학식 IIc의 화합물을 제공하게 된다. 환원성 아미노화에 대한 적절한 조건은 공정 (b)와 관련하여 기재한 것과 같다. 인지하고 있는 바와 같이 반응식 2a에서 (2R,4S) 피페리딘 이성체의 제조를 도시하고 있는 방법은 또한 반응식 2a에 도시된 락톤을 개환시킨 후 다른 이성체를 분리시킴으로써 (2S,4R) 이성체를 제조하는데 이용할 수 있다.

<375> 아미노 보호기  $Pg^2$ 를 제거하는 것은 종래의 방법을 이용하여 실시할 수 있다. 예컨대  $Pg^2$ 가 벤질 또는  $\alpha$ -메틸 벤질인 경우 그 보호기는, 앞서 반응식 2a에서 설명한 바와 같이 적절한 촉매의 존재 하에서 수소화시킴으로써 제거할 수 있다.

<376> 용이하게는,  $R^2$ 가 (1-4C)알킬인 화학식 IIc의 화합물은 또한 하기 반응식 2b를 이용하여 제조할 수 있다:



<377>

<378>

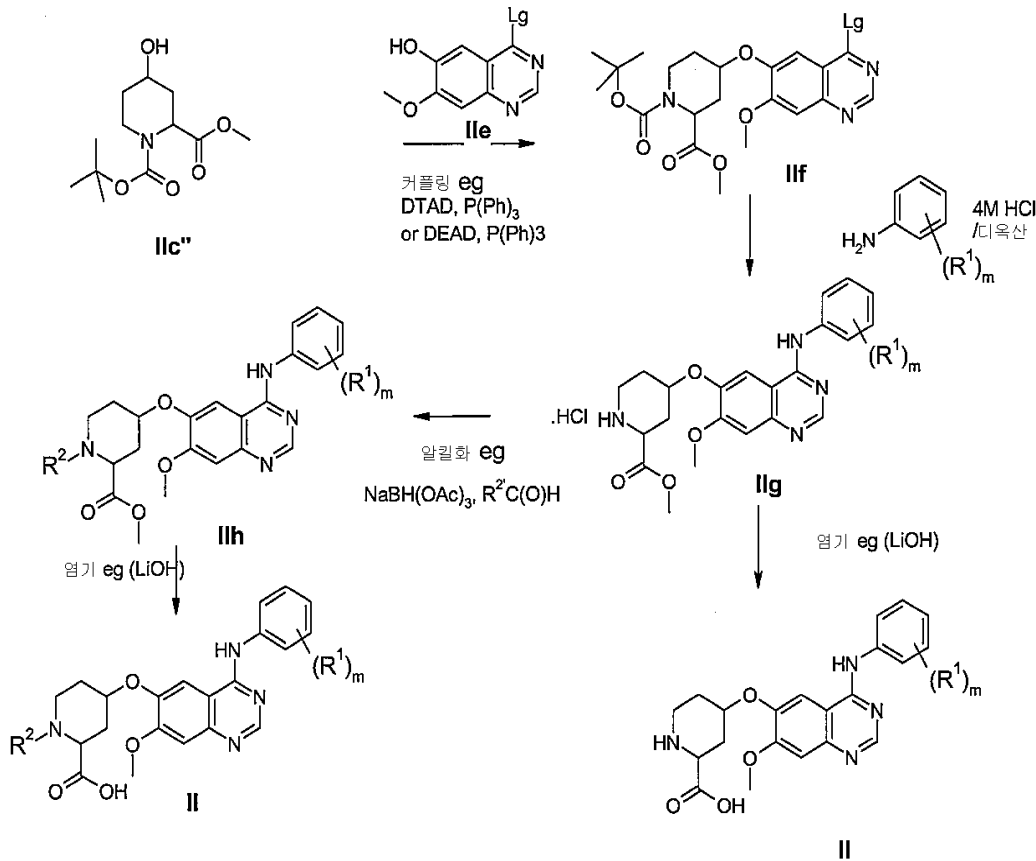
반응식 2b

<379> 식 중,  $Pg^1$ 은 카복시 보호기 예컨대 알킬 (예컨대 메틸)이며; MsCl은 메실 클로라이드이며; 그리고  $R^2$ 는 (1-4C)알킬을 나타내며, 그리고 반응식 2a에 도시된 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호된다.

<380> 반응식 2a와 2b에서 제조되는 락톤은 공지된 방법을 사용하여, 예컨대 문헌[Skiles et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), 6(8), 963-966; 및 Gillard et al. Journal of Organic Chemistry (1996), 61(6), 2226-31]에 기재한 바와 같은 방법을 이용하여 합성할 수 있다.

<381>  $Pg^1$ 이 알킬인 화학식 IIc의 화합물은 또한 상업적으로 구입할 수 있는 상응하는 4-하이드록시피페리딘-2-카복실산을 에스테르화시킴으로써 제조할 수 있다.

<382> 대안으로 화학식 II의 화합물은 하기 반응식 Ia에 따라 제조할 수 있다:



<383>

<384>

반응식 Ia:

<385>

식 중, Lg는 반응식 1과 관련하여 앞서 정의한 바와 같은 치환가능한 기이며 (예컨대 할로게노 예컨대 클로로); R<sup>2</sup>'는 수소 또는 (1-3C)알킬이며; 그리고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 반응식 Ia에 도시된 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호된다.

<386>

반응식 Ia에 도시된 화학식 IIc''의 화합물은 반응식 2a에 기재된 화학식 IIc'의 화합물이며 여기서 Pg<sup>1</sup>은 메틸이고 Pg<sup>3</sup>은 tert-부틸옥시카보닐 (BOC) 기이다. 필요한 경우, 반응식 Ia에 도시된 메틸기와 BOC 기를 대신하여 다른 적절한 보호기를 사용할 수 있다.

<387>

인지하고 있는 바와 같이, 반응식 Ia를 사용하여 화학식 IIc''의 화합물의 적절한 키랄성 출발 물질을 사용함으로써 화학식 II의 화합물들의 특정 입체이성체를 제조할 수 있다. 예컨대 반응식 2a에 도시된 화학식 IIc''의 (2R,4S) 피페리딘을 사용하면 반응식 Ia에 도시된 화학식 II의 화합물의 (2R,4R) 피페리딘 이성체를 제조하게 된다.

<388>

반응식 Ia에 도시된 화학식 IIe의 화합물은, 공지된 방법을 이용하여, 예컨대 반응식 1에 도시된 화학식 IIz의 화합물로부터 종래의 방법을 이용하여 보호기 Pg를 제거함으로써 제조할 수 있다.

<389>

공정 (b)에 대한 반응 조건

<390>

적절한 알킬화제는, 예컨대, 용이하게는 앞서 정의한 바와 같은 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 불활성 용매 또는 희석제 중에서 그리고 온도 범위, 예컨대, 10 내지 140 °C에서, 용이하게는 상온에서 또는 상온 근처에서, 아미노를 알킬아미노, 예컨대 알킬 할라이드, 예컨대 (1-6C)알킬 클로라이드, 브로미드 또는 아이오디드의 알킬화를 위한 본 기술 분야에서 공지된 임의의 시약이다.

<391>

대안으로 화학식 I'의 화합물은, 적절한 알데히드, 예컨대 포름알데히드 (또는 파라포름알데히드), 또는 (2-3C)알카노일알데히드 (예컨대 아세트알데히드 또는 프로피온알데히드)를 사용하여 적절한 환원제의 존재 하에 환원성 아미노화를 경유하여 알킬화시킬 수 있다. 예컨대, R<sup>2</sup>가 메틸인 화학식 I의 그런 화합물을 제조하기 위

해서는, 화학식 I'에 상응하는 화합물을 적절한 환원제의 존재 하에 포름알데히드와 반응시킬 수 있다. 환원성 아미노화 반응에 사용하기 위한 적절한 환원제는, 예컨대, 하이드리드 환원제, 예컨대 포름산, 알칼리 금속 알루미늄 하이드리드 예컨대 리튬 알루미늄 하이드리드, 또는 적절하게는, 알칼리 금속 보로하이드리드 예컨대 소듐 보로하이드리드, 소듐 시아노보로하이드리드, 소듐 트리에틸보로하이드리드, 소듐 트리메톡시보로하이드리드 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드이다. 이 반응은 용이하게는 적절한 불활성 용매 또는 희석제 중에서, 예컨대 더 강력한 환원제인 경우에는 테트라하이드로푸란 및 디에틸 에테르 중에서 예컨대 리튬 알루미늄 하이드리드 중에서, 그리고, 예컨대, 덜 강력한 환원제인 경우에는 염화메틸렌 또는 양성자성 용매 예컨대 메탄올 및 에탄올 중에서 예컨대 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 및 소듐 시아노보로하이드리드 중에서 실시한다. 이 반응은 적절하게는 적절한 산 예컨대 염산 또는 아세트산의 존재 하에서 산성 조건 하에서 실시하며, 반응 도중 pH를 목적하는 수준으로 유지하기 위해 완충액을 또한 사용할 수 있다. 이 반응은 온도 범위, 예컨대, 10 내지 100 °C에서, 예컨대 70 내지 90 °C에서 또는, 용이하게는, 상온에서 또는 상온 근처에서 실시한다. 대안으로, 알데히드와의 반응을 수행한 후, 그 형성된 화합물의 환원은 수소화, 예컨대 적절한 촉매 예컨대 탄소상 팔라듐 촉매의 존재 하에 수소화에 의해 수행할 수 있다.

<392> 공정 (b)에 대한 출발 물질의 제조

<393> 화학식 I'의 화합물은, 화학식 IIc의 화합물 중 R<sup>2</sup>를 적절한 아민 보호기, 예컨대 tert-부톡시카보닐 (BOC) 기로 치환시키는 것을 제외하고는 반응식 1에 기술된 것과 유사한 반응을 이용하여 제조할 수 있다. 얻어진 카복실산은 이후 앞서 기재한 공정 (a)를 이용하여 필요한 아미드로 전환시킬 수 있다. 아민 보호기는 종래의 수단에 의해 산을 아미드로 전환시킨 후에 제거할 수 있다. 예컨대 아민 보호기가 BOC 기인 경우에는 화합물을 적절한 산 예컨대 트리플루오로 아세트산으로 처리한다.

<394> 공정 (c)에 대한 반응 조건

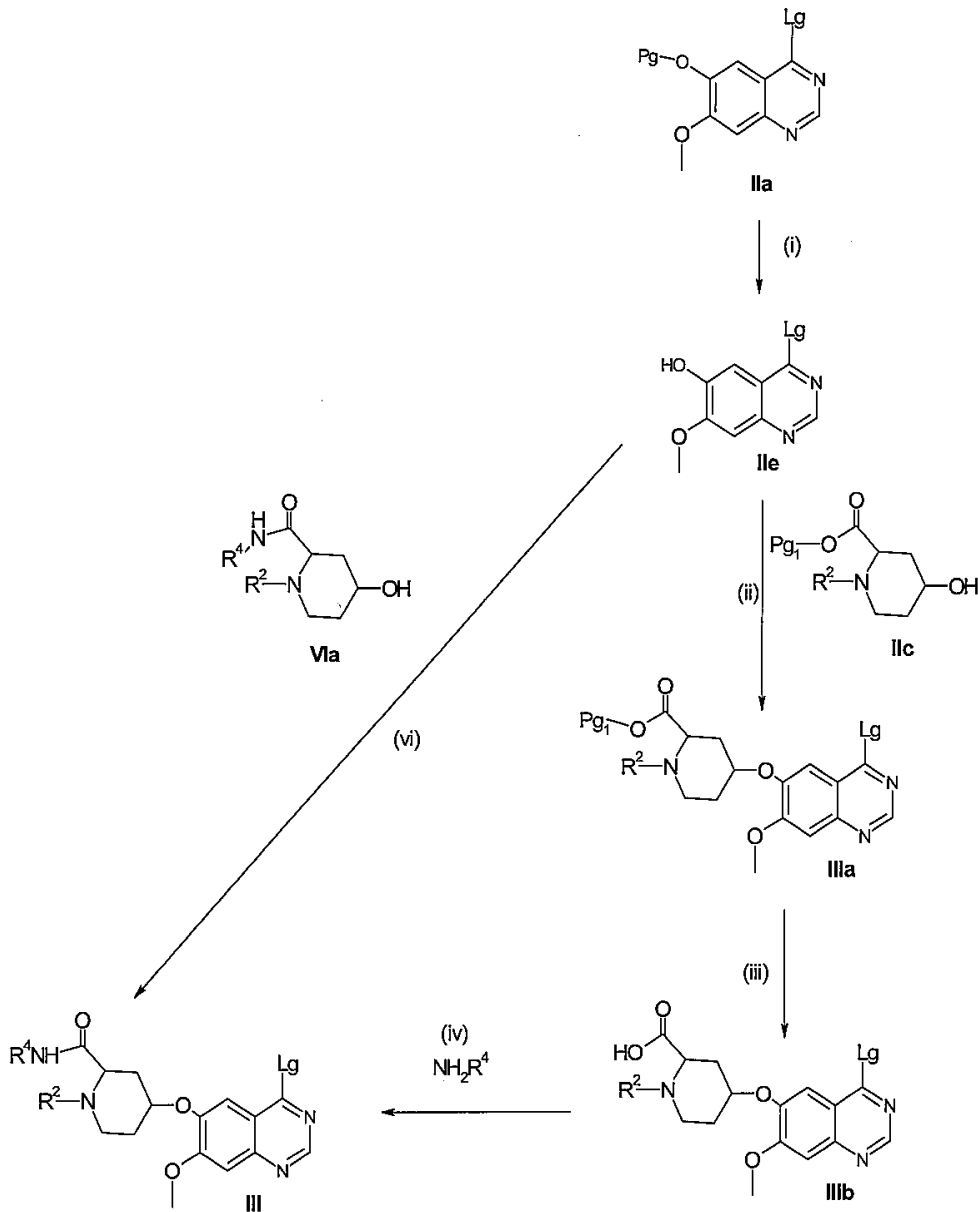
<395> Lg는 적절한 치환가능한 기 예컨대 할로게노, 예컨대 클로로이다.

<396> 이 반응은 용이하게는 적절한 불활성 용매 또는 희석제, 예컨대 알콜 또는 에스테르 예컨대, 이소프로판올 또는 에틸 아세테이트, 할로겐화 용매 예컨대 염화메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 용매 예컨대 톨루엔, 또는 양극성 비양성자성 용매 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 아세토니트릴 또는 디메틸설폭시드의 존재 하에서 실시하며; 아세토니트릴이 바람직하다. 이 반응은 용이하게는 온도 범위, 예컨대, 10 내지 250 °C에서, 용이하게는 40 내지 120 °C 범위에서 또는 용매 또는 희석제를 사용하는 경우에는 환류 온도에서 실시한다. 용이하게는, 양성자성 용매 예컨대 이소프로판올의 존재 하에서, 용이하게는 산, 예컨대 디에틸 에테르 중 염산 가스 또는 디옥산, 또는 염산, 예컨대 디옥산 중 염산 4M 용액의 존재 하에서, 앞서 기재한 조건 하에서 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시킬 수 있다. 대안으로, 이 반응은 용이하게는 비양성자성 용매, 예컨대 디옥산 또는 양극성 비양성자성 용매 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드 또는 아세토니트릴 중에서 산, 예컨대 디에틸 에테르 또는 디옥산 중 염산 가스, 또는 염소산의 존재 하에서 실시할 수 있다. Lg가 할로게노인 화학식 III의 화합물은, 산의 부재 하에 화학식 IV의 화합물과 반응시킬 수 있다. 이 반응 중에서 할로게노 이탈기 Lg의 치환은 반응의 동일계(in-situ) 그리고 자동-촉매화(auto-catalysis)로 산 HLg의 생성을 유도하게 된다. 용이하게는 이 반응은 적절한 불활성 유기 용매, 예컨대 이소프로판올, 디옥산 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 실시한다. 이 반응에 대한 적절한 조건은 앞서 기재한 바와 같다.

<397> 대안으로, 화학식 III의 화합물은 적절한 염기의 존재 하에 화학식 IV의 화합물과 반응시킬 수 있다. 이 반응에 대한 적절한 염기는 공정 (a)에서 앞서 정의한 바와 같다. 이 반응은 용이하게는 불활성 용매 또는 희석제 중에서, 예컨대 이 공정 (a)와 관련하여 앞서 언급한 것 중에서 실시한다.

<398> 공정 (c)에 대한 출발 물질의 제조

<399> 화학식 III의 화합물은 종래 기술 또는 유사 화합물을 제조하는데 있어 선행 기술에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예컨대, 화학식 III의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조할 수 있다:



반응식 3

식 중, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 앞서 정의한 바와 같으며; Lg는 적절한 치환가능한 기, 예컨대 할로게노, 예컨대 클로로이며; Pg는 적절한 하이드록시 보호기, 예컨대 아세틸이며; 그리고 Pg<sup>1</sup>은 적절한 카복시 보호기 예컨대 (1-4C)알킬이다.

반응식 3에 대한 노트

단계 (i): 반응식 1의 단계 (ii)에 대해 기재한 것과 유사한 조건 하에서 Pg를 제거.

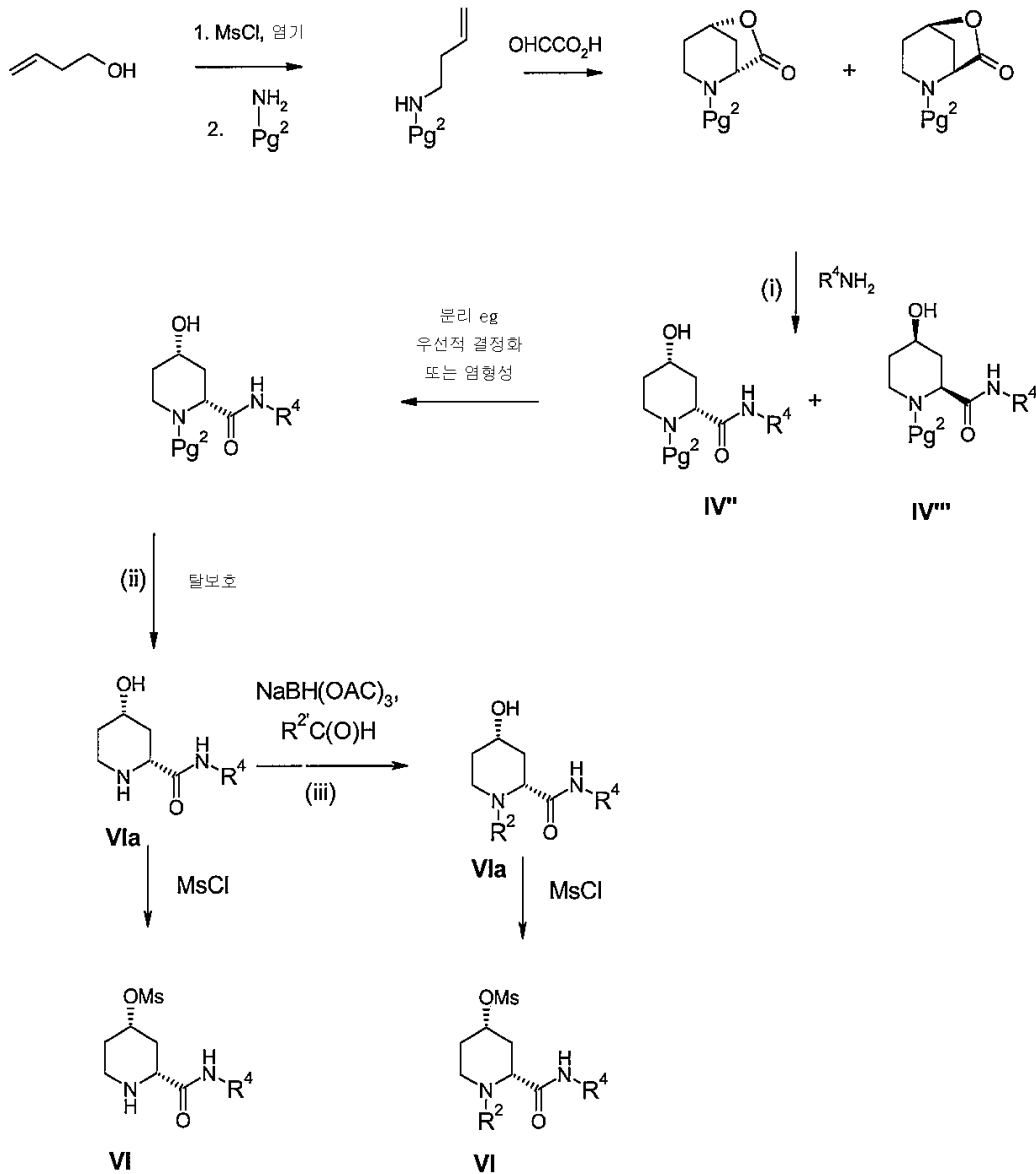
단계 (ii): 반응식 1의 단계 (iii)과 유사한 조건 하에서 미츠노부 커플링.

단계 (iii): 반응식 1의 단계 (iv)와 유사한 조건 하에서 카복시 보호기 제거.

단계 (iv): 공정 (a)에 대해 앞서 기재한 것과 유사한 조건을 사용하는 아마이드 생성.

단계 (vi): 예컨대 반응식 1의 단계 (iii)과 관련하여 기재한 것과 같은 미츠노부 조건을 사용하는 커플링. 대안으로, 화학식 VIa의 피페리딘 화합물은 먼저 하기 반응식 4에서 기재한 것과 같이 화학식 VI의 화합물로 전환되어 피페리딘 고리 상의 치환가능한 기를 생성하고, 이어서 이를 공정 (d)에 대해 기재한 것과 유사한 조건을 사용하여 화학식 IIe의 화합물과 반응시킬 수 있다.

- <409> 화학식 VIa의 화합물은, 예컨대, 하기 반응식 4에서 기재한 방법을 이용하여 제조할 수 있다.
- <410> 공정 (d)에 대한 반응 조건
- <411> 용이하계는 치환가능한 기 Lg는, 예컨대, 할로게노, 알칸설폰닐옥시 또는 아릴설폰닐옥시 기, 예컨대 클로로, 브로모, 메탄설폰닐옥시, 4-니트로벤젠설폰닐옥시 또는 톨루엔-4-설폰닐옥시 기, 특히 메탄설폰닐옥시, 4-니트로벤젠설폰닐옥시 또는 톨루엔-4-설폰닐옥시 기이다.
- <412> 이 반응은 유리하계는 염기의 존재 하에 실시한다. 적절한 염기는, 예컨대, 유기 아민 염기 예컨대, 예컨대, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모폴린 또는 디아자바이사이클로 [5.4.0]운데스-7-엔, 또는 예컨대, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 카보네이트 또는 하이드록시드, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다. 대안으로 그런 염기는, 예컨대, 알칼리 금속 하이드라이드, 예컨대 소듐 하이드라이드, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 아마이드, 예컨대 소듐 아마이드 또는 소듐 비스(트리메틸실릴) 아마이드, 또는 충분히 염기성인 알칼리 금속 할라이드, 예컨대 세슘 플루오라이드 또는 소듐 아이오디드이다. 이 반응은 적절하게는 불활성 용매 또는 희석제, 예컨대 알칸올 또는 에스테르 예컨대 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 또는 에틸 아세테이트, 할로겐화 용매 예컨대 염화메틸렌, 트리클로로메탄 또는 사염화탄소, 에테르 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 탄화수소 용매 예컨대 톨루엔, 또는 (적절하게는) 양극성 비양성자성 용매 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸설폭시드의 존재 하에 실시한다. 이 반응은 용이하계는 온도 범위, 예컨대, 10 내지 150 °C에서 (또는 용매의 비등점에서), 적절하게는 20 내지 90 °C 범위에서 실시한다.
- <413> 공정 (d)에 대한 출발 물질의 제조
- <414> 화학식 V의 화합물은 WO 03/082831에 기재된 공정, 예컨대 참조예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 이용하여 제조할 수 있다.
- <415> 화학식 VI의 화합물은 종래의 방법에 의해 제조할 수 있으며, 예컨대 R<sup>4</sup>가 수소이고 Lg<sup>1</sup>이 메실레이트 기인 화학식 VI의 화합물은 하기 반응식 4에 도시한 공정을 이용하여 제조할 수 있다:



<416>

<417>

반응식 4

<418>

식 중,  $\text{Pg}^2$ 는 반응식 2a와 관련하여 앞서 정의한 적절한 아미노 보호기이며;  $\text{R}^1$ 는 수소 또는 (1-3C)알킬이며; MsCl은 메실이며; 그리고  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^4$ 는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 반응식 4에 도시된 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호된다.

<419>

반응식 4에 대한 노트

<420>

(i) 적절한 용매, 예컨대 에테르 예컨대 테트라하이드로푸란 중에서, 화학식  $\text{R}^4\text{NH}_2$ 의 아민과의 반응. 대안으로, 이 아민은 그리나르(Grignard) 시약 예컨대 이소프로필마그네슘 클로라이드와 적절한 용매 예컨대 테트라하이드로푸란 중에서 반응시키고 이어서 문헌[J. Org. Chem., 1997, vol 62, p3440]에 기재된 바와 같이 락톤과 반응시킬 수 있다.

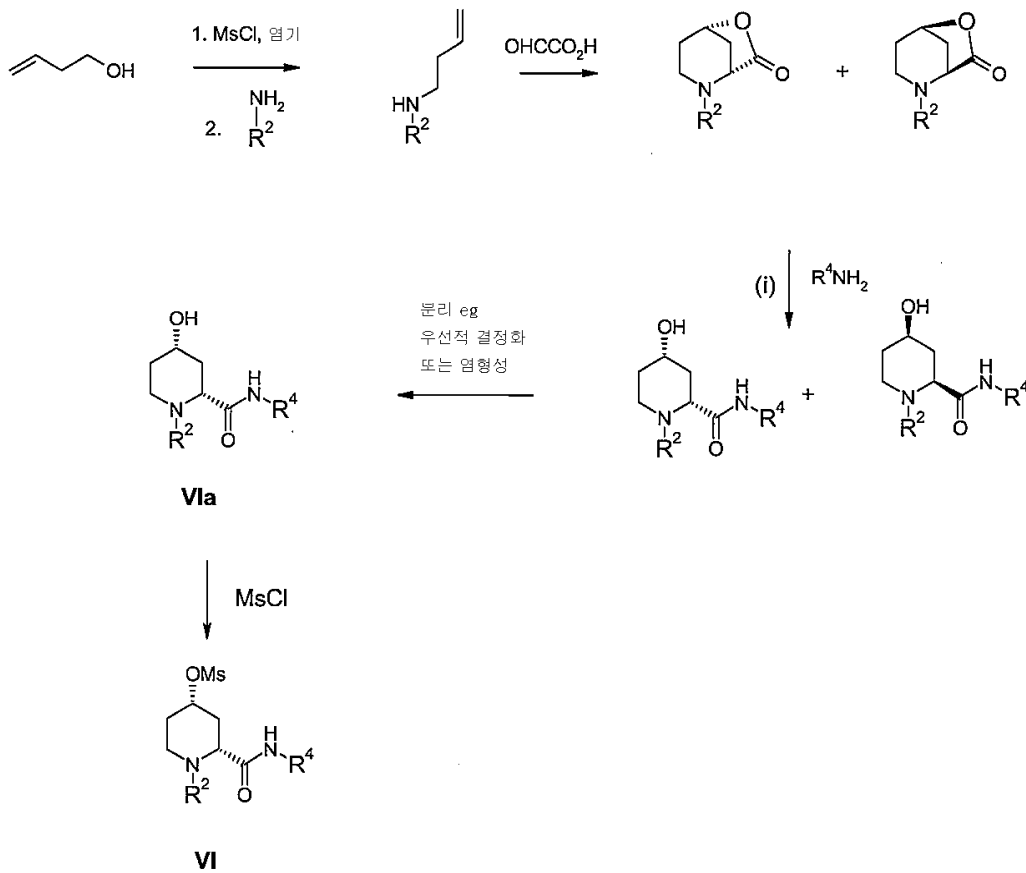
<421>

(ii) 표준 조건 하에서의 탈보호. 예컨대 Pg가 벤질 또는  $\alpha$ -메틸벤질인 경우 촉매 수소화.

<422>

(iii) 알킬화, 예컨대 공정 (b)와 관련하여 기재된 바와 같이, 예컨대 표준 조건 하에서 환원성 아미노화.

<423> 대안으로 R<sup>2</sup>가 (1-4C)알킬인 화학식 VIa의 화합물은 하기 반응식 4a를 이용하여 제조할 수 있다:



<424>

<425>

반응식 4a

<426> 식 중, R<sup>2</sup>는 (1-4C)알킬이며; MsCl은 메실 클로라이드이며; 그리고 R<sup>4</sup>는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 반응식 4a에 도시된 화합물 중 임의의 작용기는 필요한 경우 보호된다.

<427> 반응식 4a에 대한 노트

<428> (i) 반응식 4에서의 노트 (i)과 같음.

<429> 반응식 4 및 4a에 도시된 락톤은 반응식 2a와 관련하여 본원에서 기재한 바와 같이 제조할 수 있다.

<430> 인지하고 있는 바와 같이 반응식 4 및 4a에서의 방법은 하나의 특정 입체이성체의 제조를 도시하고 있다. 동일한 방법이 락톤의 고리를 개환시킨 후 다른 이성체를 분리함으로써 대안의 피페리딘 이성체를 제조하는데 이용될 수 있다.

<431> 용이하계는, 공정 (d)에서 출발 물질로서 사용하는 화학식 VI의 화합물은 공정 (d) 중에서, 화학식 VIa의 화합물로부터 출발하여 화학식 VIa의 화합물을, 예컨대, 적절한 설포닐 할라이드 예컨대 메실 클로라이드 또는 토실 클로라이드와 반응시킴으로써 동일계 제조할 수 있다. 얻어진 화학식 VI의 화합물은 이후 공정 (d)에 대해 앞서 기재한 바와 같이 화학식 V의 화합물과 반응시킨다.

<432> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 약학적 허용가능한 염, 예컨대 산-부가 염이 필요한 경우, 이것은 종래의 방법을 사용하여 예컨대, 상기 퀴나졸린 유도체를 적절한 산과 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 약학적 허용가능한 염을 제조하는 것에 대한 방법은 해당 기술 분야에서 주지되어 있으며 본 출원의 실시예에서도 예시되어 있다. 예컨대, 화학식 I의 퀴나졸린 유도체와 산과의 반응 이후, 화학식 I의 퀴나졸린 유도체를 포함하는 용액을 과포화(supersaturating)시킴으로써 용액으로부터 목적하는 산 부가 염을 침전시킬 수 있다. 과 포화는 주지의 기술을 사용하여, 예컨대 용액을 냉각시킴으로써, 증발에 의해 용매를 제거함으로써 또는 적절한 반-용매를 첨가하여 염을 침전시킴으로써 얻을 수 있다.

<433> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 침전 동안 그것의 분리를 촉진시키기 위해서는, 약학적 허용가능한 염이 아닌 염

의 형태로 그 화합물을 제조할 수 있다. 이후 얻어진 염을 종래 기술에 의해 변형시켜 그 화합물의 약학적 허용가능한 염을 생성할 수 있게 된다. 그러한 염의 변형 기술은 주지되어 있으며 그리고, 예컨대 이온 교환 기술 또는 앞서 기재한 바와 같이 약학적 허용가능한 카운터 이온의 존재 하에 용액으로부터 그 화합물을 재-침전시키는 기술, 예컨대 적절한 약학적 허용가능한 산의 존재 하에 재-침전시켜 목적하는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 약학적 허용가능한 산 부가 염을 생성하게 되는 기술을 포함한다.

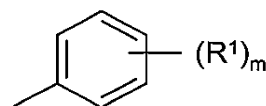
<434> 특정 구체예에서 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 말레에이트 염 (예컨대 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드디말레에이트)은 퀴나졸린 유도체의 유리 염기 형태를 말레산과 접촉시킴으로써 제조할 수 있다. 용이하게는, 유리 염기를 먼저 적절한 용매 예컨대 아세트니트릴 중에 용해시키고 그리고 목적하는 양의 말레산과 접촉시켜 목적하는 염을 얻게 된다 (예컨대 말레산:화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 몰비는 약 2:1, 또는 말레산을 약간 더 과량의 몰로 접촉시켜, 디말레에이트 염을 얻게 된다). 본원에서 기재한 바와 같이 그 용액을 과포화시킴으로써 예컨대 용매를 증발시킴으로써 그리고/또는 용액을 냉각시킴으로써 용액으로부터 염을 침전시킬 수 있다. 결정형 염 예컨대 결정형 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드디말레에이트를 필요로 하는 경우, 적절한 유기 용매로부터 디말레에이트 염을 재-결정화시키는 것이 필요할 수 있다. 예컨대, 디말레에이트 염을 유기 용매 중에서 슬러리화시켜 결정화를 촉진시킬 수 있다. 슬러리화시키기 적절한 유기 용매는, 예컨대 유기 에스테르 용매, 예컨대 에틸 아세테이트이다. 용이하게는 슬러리화는 상승된 온도에서, 예컨대 40 내지 60 °C에서, 예컨대 약 50 °C에서 실시한다. 적절하게는 슬러리화는 1 시간 내지 3 일의 기간에 걸쳐 실시한다. 만약 필요하다면, 유기 용매를 과포화시킴으로써 결정화를 촉진시킬 수 있다. 과포화는 앞서 기재한 바와 같이, 예컨대 용매의 일부를 제거하여 (예컨대 증발시켜) 혼합물을 농축시킴으로써 그리고/또는 혼합물을 냉각시킴으로써 실시할 수 있다. 결정화 이후 종래의 방법을 사용하여 예컨대 여과 및 건조를 사용하여 결정형 디말레에이트 염을 분리할 수 있다.

<435> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 입체이성체는 종래 기술, 예컨대 크로마토그래피 또는 분획 결정화를 이용하여 제조할 수 있다. 거울상 이성체(enantiomer)는 예컨대 분획 결정화에 의해, 분할(resolution) 또는 HPLC에 의해 라세미체를 분리함으로써 분리시킬 수 있다. 부분입체이성체(diastereoisomer)는 부분입체이성체의 물리적 성질의 차이에 의해, 예컨대, 분획 결정화, HPLC 또는 플래시(flash) 크로마토그래피에 의해 분리함으로써 분리시킬 수 있다. 대안으로 특정 입체이성체는, 라세미화 또는 에피머화를 일으키지 않는 조건 하에서 키랄성 출발 물질로부터 키랄 합성시킴으로써, 또는 키랄 시약으로 유도체화시킴으로써 제조할 수 있다. 특정 입체이성체가 분리되는 경우, 그것은 실질적으로 다른 입체이성체가 없이, 예컨대 다른 입체이성체를 20 중량% 미만, 특히 10 중량% 미만 그리고 더 구체적으로는 5 중량% 미만으로 함유하도록 분리되는 것이 적절하다

<436> 앞서 그리고 이후의 공정 섹션에서, 표현 "불활성 용매"는 출발 물질, 반응시약, 중간체 또는 생성물과 목적하는 생성물의 수득량에 반대 영향을 미치지 않는 방식으로 반응하지 않는 용매를 의미한다.

<437> 본 기술 분야에서 당업자는, 대안의 경우와 일부 경우에서 본 발명의 화합물을 더 용이한 방식으로 얻기 위해, 앞서 언급한 개별 공정 단계들을 상이한 순서로 실시할 수 있으며, 그리고/또는 개별 반응들은 전체 경로 중에서 상이한 스테이지에서 실시할 수 있다 (즉 화학적 변형은 특정 반응과 관련하여 앞서 관련된 그런 것에 대해 상이한 중간체 상에서 실시할 수 있다).

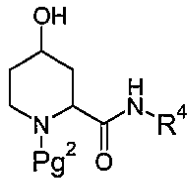
<438> 상기 공정 중에서 사용한 특정 신규 중간체들은 그들의 제조 방법과 더불어 본 발명의 추가 특징으로서 제공된다. 따라서 추가로 본 발명은 앞서 정의한 화학식 I', II, IIId, IIIf, IIg, IIh, III, IIIa 및 IIIb의 화합물을 제공한다. 화학식 I', II, IIId, IIg 및 IIh의 특정 중간체들은 다음과 같다:



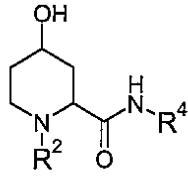
<439>

<440> 식 중, 부분-화학식 (i)의 기는 3-클로로-2-플루오로페닐 또는 3-브로모-2-플루오로페닐, 더 구체적으로는 2-플루오로-3- 클로로페닐이다.

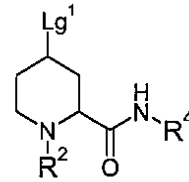
<441> 본원에 기재한 공정 중에서 사용한 추가의 신규 중간체들은 하기 화학식 (IV'), (VIa) 및 (VI)의 화합물 및 이들의 입체이성체로부터 선택한 화합물을 포함한다:



IV'



VIa

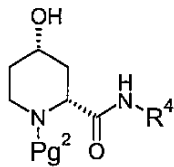


VI

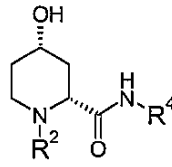
<442>

<443> 식 중, R²와 R⁴는 앞서 정의한 바와 같으며; Pg²는 적절한 아민 보호기, 예컨대 벤질 또는 치환된 벤질, 특히 α-메틸벤질, 예컨대 (S)-α-메틸벤질 또는 (R)-α-메틸벤질이며; 그리고 Lg¹은 앞서 정의한 바와 같은 치환가능한 기, 예컨대 할로게노, 알칸설포닐옥시 또는 아릴설포닐옥시 기, 예컨대 클로로, 브로모, 메탄설포닐옥시, 4-니트로벤젠설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기, 특히 메탄설포닐옥시, 4-니트로벤젠설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기이다. 더 구체적으로 Lg¹은 메탄설포닐옥시 기이다. 적절하게는 R⁴는 메틸이다. 적절하게는 R²가 메틸 또는 수소이며, 특히 R²가 메틸이다. 추가 구체예에서 R²와 R⁴는 둘 다 메틸이다.

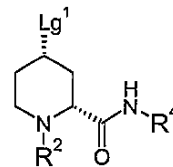
<444> 화학식 (IV'), (VIa) 그리고 (VI)의 화합물의 특정 입체이성체는 하기의 화학식을 포함한다:



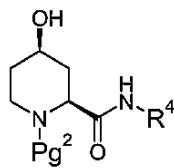
IV''



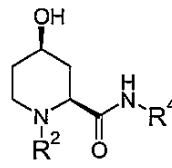
VIa'



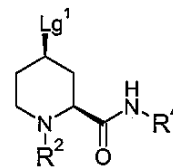
VI'



IV'''



VIa''



VI''

<445>

<446> 식 중, R², R⁴, Pg² 및 Lg¹은 상기 화학식 IV', VIa, 및 VI의 화합물과 관련하여 앞서 정의한 바와 같다.

<447> **생물학적 분석법 (BIOLOGICAL ASSAYS)**

<448> 이하의 분석법은 erbB 티로신 키나제의 억제제로서, KB 세포 (인간 종양 세포주)의 증식의 시험관-내 억제제로서 그리고 누드 마우스에서 LoVo 종양 세포 (대장직장 아데노카르시노마)의 이형이식편(xenograft)의 성장에 대한 생체내 억제제로서 본 발명의 화합물들의 효과를 측정하는데 사용할 수 있다.

<449> **a) 단백질 티로신 키나제 인산화 분석법**

<450> 이 테스트는 erbB 티로신 키나제 효소에 의해 폴리펩티드 기질을 포함하는 티로신의 인산화를 억제하는 테스트 화합물의 능력을 측정한다.

<451> EGFR과 erbB2 (각각의 기탁 번호 X00588 및 X03363)의 재조합 세포내 단편을 바칼로바이러스/Sf21 시스템에서 클로닝시키고 발현시켰다. ErbB4, 활성 (Sf21 곤충 세포에서 발현시킨 재조합 단백질)은 업스테이트(Upstate) 카탈로그 번호 14-569, 로트 번호 PP023 레퍼런스 JT09030402Dnd로부터 상업적으로 구입할 수 있다. 이들 세포를 얼음-냉각시킨 용혈 버퍼 (20mM N-2-하이드록시에틸피페리진-N'-2-에탄설포산 (HEPES) pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1.5 mM MgCl₂, 1 mM 에틸렌 글리콜-bis(β-아미노에틸 에테르) N',N',N',N'-테트라아세트산 (EGTA)), 더하기 프로테아제 억제제로 처리시킴으로써 용혈물(lysate)을 제조하였으며 이후 원심분리시켜 투명하게 했다.

- <452> 재조합 단백질의 구성성 키나제 활성은 (글루탐산, 알라닌 및 티로신 6:3:1 비의 불규칙 공-중합체로 이루어진) 합성 펩티드를 인산화시킬 수 있는 그 능력으로서 측정하였다. 구체적으로, 맥시소브(Maxisorb™) 96-웰 면역플레이트 (immunoplate)를 합성 펩티드 (100 μl 포스페이트 완충 식염액 (PBS) 용액 중 0.2 μg의 펩티드 그리고 4 °C에서 밤새 항온처리시킨 것)로 코팅시켰다. 플레이트를 PBS-T (0.05% 폴리소르베이트 20를 가지는 포스페이트 완충 식염액)로 세척하고 이후 50 mM HEPES pH 7.4 중에서 실온에서 결합하지 않은 임의의 과량의 합성 펩티드를 제거하였다. EGFR, ErbB2 또는 ErbB4 티로신 키나제 활성은, 펩티드 코팅 플레이트에서 20 분 동안 22 °C에서 100 mM HEPES pH 7.4, 각각의 효소의 Km 농도에서의 아데노신 트리스포스페이트 (ATP), 2.5mM MnCl<sub>2</sub>, 0.05mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0.1 mM DL-디티오트레이톨 (DTT), 0.1% 트리톤 X-100, DMSO 중의 테스트 화합물 (최종 농도 2.5%)과 함께 항온처리시킴으로써 평가하였다. 분석의 액체 성분을 제거하고 이어서 PBS-T로 플레이트를 세척함으로써 반응을 종료시켰다.
- <453> 반응의 부동화 포스포-펩티드 생성물은 면역학적 방법에 의해 검출하였다. 우선, 플레이트를 마우스 (4G10, Upstate Biotechnology)에서 키운 항-포스포티로신 1차 항체와 함께 90 분 동안 실온에서 항온처리시켰다. 격렬하게 세척시킨 이후, 플레이트를 양고추냉이 (Horseradish) 퍼옥시다제 (HRP) 컨쥬게이트화된 양 (sheep) 항-마우스 2차 항체 (NXA931, Amersham)와 함께 60 분 동안 실온에서 처리시켰다. 추가 세척 이후, 플레이트의 각각의 웰 중의 HRP 활성은 22'-아지노-디-[3-에틸벤즈티아졸린 설포네이트 (6)] 디암모늄 염 결정 (ABTS™, Roche)을 기질로서 사용하여 색도계 측정하였다.
- <454> 색 발현의 정량화와 그에 따른 효소 활성은 Molecular Devices ThermoMax 마이크로플레이트 판독기 상에서 405 nm에서의 흡광도를 측정함으로써 얻었다. 주어진 화합물에 대한 키나제 억제제는 IC<sub>50</sub> 수치로서 표현하였다. 이는 이 분석법에서 인산화의 50% 억제를 얻는데 필요한 화합물의 농도를 계산함으로써 측정한다. 인산화의 범위는 양성 (비이클 + ATP)과 음성 (비이클 - ATP) 대조군 수치로부터 산출한다.
- <455> **b) EGFR에 유도된 KB 세포 증식 분석법**
- <456> 이 분석법은 테스트 화합물이 KB 세포 (인간 종양 세포주 ATCC CCL-17)의 증식을 억제하는 능력을 측정한다.
- <457> KB 세포는 10% 송아지 태아 혈청, 2 mM 글루타민 그리고 1% 불-필수 아미노산을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지 (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM) 중에서 37 °C에서 7.5% CO<sub>2</sub> 공기 항온기 중에서 배양시켰다. 트립신/에틸아민디아민테트라아세트산 (EDTA)을 사용하여 스타크 플라스크로부터 세포를 수확하였다. 혈구계 (haemocytometer)를 사용하여 세포 밀도를 측정하고, 96 웰 플레이트의 웰 당 1.25×10<sup>3</sup>개 세포의 밀도로, 2.5% 차플 스트리핑된(stripped) 혈청, 1mM 글루타민 그리고 1% 불-필수 아미노산을 함유하는 DMEM 중에서 37°C에서 7.5% CO<sub>2</sub> 중에서 시딩(seeding)시키고 그리고 4 시간 동안 방치시킨 이후 트립판 블루 용액을 사용하여 생존도 (viability)를 측정하였다.
- <458> 플레이트에 접착시킨 이후, 세포를 4일 동안 항온처리시킨 이후 EGF (최종 농도 1ng/ml)가 있거나 또는 없이 그리고 디메틸설폭사이드 (DMSO) (0.1% 최종)의 농도의 범위에서 화합물이 있거나 또는 없이 처리하였다. 항온처리 기간 이후, 50 μl의 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸리움 브로미드 (MTT) (스탁 5 mg/ml)를 2 시간 동안 첨가함으로써 세포 수를 측정하였다. 이후 MTT 용액을 톱으로 제거하고, 플레이트를 부드럽게 두들려서 건조시키고 100 μl의 DMSO를 첨가한 것에 세포를 용해시켰다.
- <459> Molecular Devices ThermoMax 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 540nm에서 용해된 세포의 흡광도를 읽었다. 증식의 억제제는 IC<sub>50</sub> 수치로서 표현하였다. 이는 EGF 유래 증식의 50% 억제를 얻는데 필요한 화합물의 농도를 산출함으로써 측정한다. 증식의 범위는 양성 (비이클 + EGF)과 음성 (비이클 - EGF) 대조군 수치로부터 산출한다. 기저 세포 성장으로부터 얻은 IC<sub>0</sub> 수치는 선택성의 측정을 제공한다.
- <460> **c) 클론 24 포스포-erbB2 세포 분석법**
- <461> 이 면역형광 종말점 분석법은, 전장 야생형 erbB2 단백질 (이하에서는 '클론 24' 세포)를 과잉 발현하는 세포주를 얻는 표준 방법을 사용하여 전장 erbB2 유전자로 MCF7 세포를 형질감염시킴으로 얻어진 MCF7 (유방암종) 유래 세포주 중에서 erbB2의 인산화를 억제하는 테스트 화합물의 능력을 측정한다.
- <462> 클론 24 세포는 성장 배지 (페놀 레드를 함유하지 않으면서 10% 소 태아 혈청, 2 mM 글루타민 그리고 1.2 mg/ml

G418을 포함하는 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM)) 중에서 7.5% CO<sub>2</sub> 공기 항온기에서 37℃로 배양시켰다. PBS (포스페이트 완충 식염액, pH 7.4, Gibco No. 10010-015)에서 1회 세척함으로써 T75 스타크 플라스크로부터 세포를 수확하였으며 그리고 2 ml의 트립신 (1.25 mg/ml) / 에틸아민디아민테트라아세트산 (EDTA) (0.8 mg/ml) 용액을 사용하여 수확하였다. 세포를 성장 배지 중에서 재현탁시켰다. 혈구계를 사용하여 세포 밀도를 측정하였으며, 성장 배지에서 추가 희석시키고 그리고 바닥이 투명한 96 웰 플레이트 (Packard, No. 6005182) 내로 웰 당  $1 \times 10^5$  개 세포의 밀도 (100  $\mu$ l 중)로 시딩시킨 이후 트립판 블루 용액을 사용하여 생존도를 측정하였다.

<463> 3 일 이후, 웰로부터 성장 배지를 제거하고 erbB 억제제 화합물이 있거나 또는 없이 100  $\mu$ l 분석 배지 (페놀 레드를 함유하지 않은 DMEM, 2 mM 글루타민)로 대체시켰다. 플레이트를 4 시간 동안 항온기에서 재회전시키고 이후 20  $\mu$ l의 PBS 중 20% 포르말데히드 용액을 각각의 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 20 분 동안 방치시켰다. 이 정착성(fixative) 용액은 다중채널 피펫으로 제거하고, 100  $\mu$ l의 PBS를 각각의 웰에 첨가하고 이후 다중채널 피펫으로 제거하였으며 이후 50  $\mu$ l PBS를 각각의 웰에 첨가하였다. 이후 플레이트를 밀봉시키고 2 주까지 4 ℃에서 보관하였다.

<464> 면역스테이닝(Immunostaining)을 실온에서 실시하였다. 플레이트 세척제를 사용하여 200  $\mu$ l PBS / Tween 20 (1 L의 이중 증류수 H<sub>2</sub>O 중에 1 사세트(sachet)의 PBS / Tween 건조 분말 (Sigma, No. P3563)을 첨가함으로써 제조)으로 웰을 1회 세척하였다. 이후 PBS 중 100  $\mu$ l 0.5% 트리톤 X-100으로 10 분 동안 투과화시키고, 플레이트를 200  $\mu$ l PBS / Tween 20으로 1회 세척하였으며 이후 100  $\mu$ l 차단 용액 (Blocking Solution) (PBS 중 5% 마블 (Marvel) 건조된 스킵드 우유 (Nestle) / Tween 20)을 첨가하였으며 15 분 동안 항온처리시켰다. 플레이트 세척제를 사용하여 차단 용액을 제거하였으며 차단 용액을 제거한 이후, 차단 용액 중에서 1:250으로 희석시킨 30  $\mu$ l의 토끼 다중클론(polyclonal) 항-포스포 ErbB2 IgG 항체 (에피토프 포스포-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R)를 각각의 웰에 첨가하였으며 그리고 2 시간 동안 항온처리시켰다. 이후 플레이트 세척제를 사용하여 이 1차 항체 용액을 웰로부터 제거하였으며 이어서 플레이트 세척제를 사용하여 200  $\mu$ l PBS / Tween 20 세척을 2회 하였다. 이후 차단 용액 중에서 1:750으로 희석시킨 30  $\mu$ l의 Alexa-Fluor 488 염소 항-토끼 IgG 2차 항체 (Molecular Probes, No. A-11008)를 각각의 웰에 첨가하였다. 이제부터 이후, 이 단계에서는 뒷면이 블랙인 테이프를 밀봉시킴으로써, 가능한 경우, 플레이트를 빛 노출로부터 보호시켰다. 플레이트를 45 분 동안 항온처리시켰으며 이후 웰로부터 2차 항체 용액을 제거하고 이어서 200  $\mu$ l PBS / Tween 20으로 플레이트 세척제를 사용하여 3회 세척하였다. 이후 50  $\mu$ l의 PBS를 각각의 웰에 첨가하였으며 뒷면이 블랙인 테이프를 플레이트를 다시 밀봉시켰으며 즉시 어큐멘(Acumen) 상에서 읽었다.

<465> 각각의 웰에서 형광 시그널은 Acumen Explorer Instrument (Acumen Bio science Ltd.), 레이저-스캐닝으로 생성된 이미지의 성질을 신속하게 정량화하는데 사용할 수 있는 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 사전 세팅시킨 역치 이상에서 다수의 형광 대상을 측정하도록 장비를 셋팅하였으며 이는 erbB2 단백질의 인산화 상태의 측정을 제공한다. 각각의 화합물로 얻은 형광 선량 반응 데이터는 적절한 소프트웨어 패키지 (예컨대 Origin)에 대입시키고 곡선 피팅 분석을 실시하여 얻었다. erbB2 인산화의 억제제는 IC<sub>50</sub> 수치로서 표현하였다. 이는 erbB2 인산화 시그널의 50% 억제를 얻는데 필요한 화합물의 농도를 산출함으로써 측정한다.

<466> **d) 생체내 이형이식편(Xenograft) 분석법**

<467> 이 분석법은 테스트 화합물이 암컷 스위스 흥선제거 마우스(Female Swiss athymic mice, Alderley Park, nu/nu genotype)에서 LoVo 종양 (ATCC로부터 획득한 대장직장 아테노칼시노마)의 성장을 억제하는 능력을 측정한다.

<468> 암컷 스위스 흥선제거 (nu/nu genotype) 마우스를 음성 압력 분리장치 (negative pressure Isolators, PFI Systems Ltd.) 중에서 앨더레이 파크 (Alderley Park)에서 사육하고 보관하였다. 마우스를 12hr 낮/밤 (light/dark) 사이클로 벽이 있는 시설 (barrier facility)에서 거주시키고 살균시킨 음식과 물을 자유롭게(ad libitum) 제공하였다. 모든 방법은 8주령 이상의 마우스에서 실시하였다. LoVo 종양 세포 (ATCC로부터 획득한 대장직장 선암) 이형이식편을 동물 당 100  $\mu$ l의 무혈청 배지 중에서  $1 \times 10^7$  개의 신선하게 배양된 세포를 피하 주사함으로써 공여자 마우스의 뒷다리(hind flank)에 정착시켰다. 이식 이후 5일 차에, 마우스를 무작위로 7개의 군으로 나누고 이후 화합물 또는 비이클 대조군을 0.1 ml/10 g체중으로 1일 1회 투여하였다. 양날 베니어 캘리퍼 (bilateral Vernier calliper) 측정으로 종양 부피를 주 2회 측정하고, 이하의 방정식을 사용하였으며 (길이  $\times$  폭)  $\times \sqrt{(길이 \times 폭) \times (\pi/6)}$ , 여기서 길이는 종양을 가로지르는 가장 긴 직경이며, 그리고 폭은 거기에 대응하는 수직이다. 연구 투여의 출발로부터 성장의 억제는 대조군과 처리군에 대한 종양 부피의 평균 변화를 비교함으로써 산출하였으며, 그리고 두 그룹 사이의 통계적 유의성은 단일 측면 스튜던트 t 테스트 (one

sided Students t test)를 사용하여 평가하였다.

**<469> e) 배란의 생체내 억제 분석법**

**<470>** EGF와 그것의 수용체 EGFR은 여포 성숙과 배란시 중요한 역할을 담당한다 (Park, J-Y. et al, Science, 303: 682-684, 2004). EGF/EGFR 과립막 (granulosa) 세포의 성장을 조절하는 것으로 여겨지며, 이는 여포를 따라, 여포성 유체의 생성을 담당하는 난자 (ova)를 둘러싸고 있다. 여포가 발생함에 따라, 여포성 유체의 생성이 증가하며, 여포 내부에 압력이 발생한다. 동시에, 여포성 포막(theca) 세포의 외부 층에서 EGF/EGFR 조절 조직의 리모델링이 일어난다. 여포 안쪽의 유체 압력의 생성과 여포 외부 케이스의 리모델링이 조합되어 궁극적으로 여포의 파열을 유발시키고 난자가 방출된다.

**<471>** EGF 수용체 억제제가 배란을 교란시키는 능력을 래트에서 실험하였다. 여포가 둘러싸고 있는 난모세포를 EGF-매개 성숙시키는 것은 이미 래트에 대해 공개되어 있었다 (Dekel, N. and Sherizly, L, Endocrinology, 116: 406-409, 1985). 발정-이전 (pro-oestrus) (4일 사이클)에 암컷 엘더레이 파크 (AP) 위스타 (Wistar) 래트를 처리 당 4마리의 래트의 그룹으로 나누었다. 4일 사이클 상에서 4 pm시, 래트에게 EGF 수용체 억제제 또는 비이클을 단회 경구 투여로 주었다. 나팔관에 나타난 난자의 수는, 비이클과 EGF 수용체 억제제 처리 래트에서, 다음날 아침 사후 검토키 카운팅하였다. 각각의 그룹에 대해, 카운팅된 난자의 총 수를 실험한 동물의 수로 나누어, 평균 (래트 당 난자) 수치를 산출하였다. 각각의 EGF 수용체 억제제 처리군으로부터의 평균 데이터를 대조군 (비이클 처리)의 평균과 비교하여, 배란의 퍼센트 억제를 측정하였다.

**<472> f) hERG-암호화 칼륨 채널 억제 분석법**

**<473>** 이 분석법은 테스트 화합물이 인간 에테르-a-go-go-관련-유전자 (hERG)-암호화 칼륨 채널을 통해 흐르는 말단 (tail) 전류를 억제하는 능력을 측정한다.

**<474>** 인간 배아 신장 (HEK) 세포를 발현시키는 hERG-암호화 채널을, 10% 송아지 태아 혈청 (Labtech International; product number 4-101-500), 10% M1 무혈청 영양분 (Egg Technologies; product number 70916) 그리고 0.4 mg/ml 제네티신 G418 (Sigma-Aldrich; catalogue number G7034)을 보충시킨 최소 필수 이글 배지 (Minimum Essential Medium Eagle, EMEM; Sigma-Aldrich catalogue number M2279)에서 성장시켰다. 각 실험의 하루 또는 이틀 전에, 어큐타제 (Accutase, TCS Biologicals)로 표준 조직 배양 방법을 사용하여 조직 배양 플라스크로부터 세포를 탈착시켰다. 이후 그들을 12개의 웰 플레이트의 웰에 놓여있는 유리 커버슬립 위에 두고 성장 배지 2 ml로 덮었다.

**<475>** 기록된 각각의 세포에 대해, 세포를 포함하는 유리 커버슬립을 실온 (~20 °C)에서 바스(bath) 용액 (아래 참조)을 함유하는 퍼스펙스 챔버 (Perspex chamber)의 바닥에 위치시켰다. 이 챔버를 역전시킨, 페이즈-콘트라스트(phase-contrast) 현미경의 스테이지에 고정시켰다. 챔버에 커버슬립을 위치시킨 이후 즉시, 바스 용액을 비중-공급 용기 (gravity-fed reservoir)로부터 2 분 동안 ~ 2 ml/min의 속도로 챔버 안으로 주입시켰다. 이 시간 이후, 주입을 정지시켰다.

**<476>** 보로 실리케이트 유리 튜빙 (GC 120F, Harvard Apparatus)으로 만든 패치 피펫을 P-97 마이크로피펫 풀러 (puller) (Sutter Instrument Co.)를 사용하여 피펫 용액으로 채웠다 (이하 참조). 피펫을 은/염화은 와이어를 통해 패치 클램프 증폭기 (Axopatch 200B, Axon Instruments)의 헤드스테이지에 연결시켰다. 헤드스테이지 바닥을 대지 전극(earth electrode)에 연결시켰다. 이것은 0.85% 염화나트륨으로 이루어진 3% 아가(agar)를 품고 있는 은/염화은 와이어로 구성되어 있다.

**<477>** 세포는 패치 클램프 기술의 전세포 형태(configuration)로 기록하였다. -80 mV (증폭기에 의해서 세팅)의 유지 전위에서 얻어진 "브레이크-인(break-in)"을 지나, 그리고 일련의 저항과 전기용량 조절의 적절한 조정 이후, 전기생리학 (electrophysiology) 소프트웨어 (Clampex, Axon Instruments)를 사용하여 유지 전위 (-80 mV)를 세팅하고 전압 프로토콜을 전달시켰다. 이 프로토콜은 매 15 초마다 적용시켰으며 그리고 1 s 스텝 +40 mV 이어서 1 s 스텝 -50 mV로 구성된다. 각각의 부과 전압 프로토콜에 대한 전류 반응은 1 kHz에서 증폭기를 통해서로우 패스 (low pass) 여과시켰다. 이후 여과된 신호를 수집하고, 온라인 상에서 증폭기로부터의 아날로그 시그널을 아날로그-디지털 전환기로 디지털화시켰다. 이후 디지털화된 신호를 컴퓨터 상에서 모아서 클램펙스 (Clampex) 소프트웨어 (Axon Instruments)를 구동시켰다. 유지 전위 동안 그리고 스텝 + 40 mV 동안 전류는 1 kHz에서 샘플링하였다. 전압 프로토콜의 나머지에 대해서는 샘플링 속도는 이후 5 kHz로 세팅하였다.

<478> 바스 용액과 피펫 용액의 조성, pH 그리고 삼투압을 이하에 도표화하였다.

<479>

염	피펫 (mM)	바스 (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl <sub>2</sub>	1	1
CaCl <sub>2</sub>	-	1.8
HEPES	10	10
글루코즈	-	10
Na <sub>2</sub> ATP	5	-
EGTA	5	-

<480>

파라미터	피펫	바스
pH	7.18 - 7.22	7.40
pH 조절	1M KOH	1M NaOH
삼투압 (mOsm)	275-285	285-295

<481> +40 mV로부터 -50 mV 까지의 스텝에 이어지는 hERG-암호화 칼륨 채널 말단 전류의 폭을 클램프 소프트웨어 (Axon Instruments)에 의해 온라인으로 기록하였다. 말단 전류 폭이 안정화된 이후, 테스트 기질에 대한 비이클을 함유하는 바스 용을 세포에 적용시켰다. 비이클 적용은 말단 전류 폭에 현저한 효과를 나타내지 않았으며, 이후 화합물에 대한 누적 농도 효과 곡선을 구축하였다.

<482> 테스트 화합물의 각각의 농도의 효과는 테스트 화합물의 주어진 농도의 존재시 비이클의 존재하에서의 퍼센트로써 말단 전류 폭으로 표현함으로써 정량화하였다.

<483> 테스트 화합물의 효력 (IC<sub>50</sub>)은 표준 데이터-핏팅 패키지를 사용하여 힐 (Hill) 방정식의 4가지 파라미터에 대해 농도-효과를 이루는 퍼센트 억제 수치를 핏팅시킴으로써 측정하였다. 만약 최고 테스트 농도에서 보여지는 억제 수준이 50%를 초과하지 않는다면, 효력 수치를 얻지 못하는 것이며 그 농도에서의 퍼센트 억제 수치를 인용하였다.

<484> **g) 점액(mucus) 생성 억제에 대한 예측 분석법**

<485> 본 발명에 따른 퀴나졸린 유도체에 의한 점액 생성의 억제는 TGF- $\alpha$ 로 자극시킨 NCI-H292 세포, 인간 점액표피양 (mucoepidermoid) 폐 암종 세포주를 사용하는 분석법에서 연구될 수 있다. TGF- $\alpha$  또는 비이클 대조군의 다양한 농도로 세포를 집단으로 배양하고 자극시켰다. TGF- $\alpha$ 는 상피 세포를 자극하여 뮤신 분비 세포로 증식시키고 분화시킨다. 뮤신, 예컨대 MUC5AC와 MUC2는 점액 분비의 주요한 성분이며, 몇가지 점액 과분비 질병 상태, 예컨대 COPD에서 상향조절된다. 본 발명에 따른 퀴나졸린 유도체의 점액 억제 성질은 TGF- $\alpha$ 로 자극시킨 시간에서 NCI-H292 세포 배양물에 본 발명의 퀴나졸린 유도체를 농도를 증가시키면서 첨가함으로써 측정한다. 자극 이후 48 시간에, 세포를 수확하고 그리고 세포내 MUC5AC 함량에 대해 스테이닝하고 세포계수기 (flowcytometry)로 분석하였다. 테스트 하에서 퀴나졸린 유도체에 의한 MUC5AC의 억제 정도는 예컨대 EC<sub>50</sub> 수치로서 측정하였다. MUC5AC 뮤신 생성이 억제되는 것은 점액 분비의 감소로 번역되어지는 것으로 생각된다.

<486> 화학식 I의 화합물의 약리학적 성질이 기대한 바와 같이 구조적 변화에 따라 다양하였지만, 상기 테스트 (a), (b), (c), (d) 및 (e) 중 1 도는 그 이상에서 이하의 농도 또는 투여량에서 화학식 I의 화합물에 의해 갖게 되는 일반적인 활성을 확인할 수 있었다:-

<487> 테스트 (a):- IC<sub>50</sub> (EGFR) 예컨대, 0.001 - 0.1  $\mu$ M의 범위;

<488> 테스트 (b):- IC<sub>50</sub>, 예컨대, 0.001 - 0.1  $\mu$ M의 범위;

<489> 테스트 (c):- IC<sub>50</sub>, 예컨대, 0.1 - 10  $\mu$ M의 범위;

<490> 테스트 (d)와 (e):- 활성, 예컨대, 1 - 200 mg/kg/day의 범위;

<491> 실시예의 방식으로, 테스트 (b) (EGER 유도 KB 세포 증식 분석법)를 사용하여, 본원의 실시예 1 내지 3에 기재된 화합물은 이하의 표 A에 보여지는 IC<sub>50</sub> 결과를 얻었다:

<492> 표 A

	실시예의 화합물	IC <sub>50</sub> (nM) 테스트 (b)
		EGER 유도 KB 세포 증식 분석법)
<493>	1	56 nM (n=6)
	2	61 nM (n=7)
	3	23 nM (n=10)

<494> 표 A에서, n은 각 화합물 상에서 실시한 테스트의 수를 나타내며 그리고 기재된 IC<sub>50</sub> 수치는 각 화합물에 대해 측정된 IC<sub>50</sub> 수치의 기하 평균을 나타낸다.

<495> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 약학적 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 진술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

<496> 본 발명의 조성물은 경구 투여에 적합한 형태 (예컨대 정제, 로젠지(lozenge), 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르), 국소 투여에 적합한 형태 (예컨대 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입(inhalation) 투여에 적합한 형태 (예컨대 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 인서플레이션(insufflation) 투여에 적합한 형태 (예컨대 미분된 분말) 또는 비경구 투여에 적합한 형태 (예컨대 정맥내, 피하, 근육내 투여를 위한 무균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌약으로서)일 수 있다.

<497> 본 발명의 조성물은 해당 기술 분야에 주지된 통상의 약학 부형제를 사용하여 통상의 방법으로 얻을 수 있다. 따라서, 경구용으로 고려되는 조성물은, 예컨대, 1 또는 그 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 포함할 수 있다.

<498> 1 또는 그 이상의 부형제와 조합되어 단일 제형을 형성하게 되는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주와 특정 투여 경로에 좌우되어 다양하여야 한다. 예컨대, 인간에게 경구 투여용으로 고려되는 제제는 일반적으로, 전체 조성물의 약 5 내지 약 98 중량%로 다양할 수 있는 적당하고 용이한 양의 부형제와 배합된, 예컨대, 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성 성분 (더 적절하게는 0.5 내지 100 mg, 예컨대 1 내지 30 mg)을 포함한다.

<499> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 치료 목적 또는 예방 목적에 대한 투여량의 크기는 의학의 주지 원칙에 따라 질병의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 그리고 투여 경로에 좌우되어 다양할 수 있다.

<500> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체를 치료용 또는 예방용 목적에 사용할 때, 일반적으로는 필요한 경우 분할된 투여량으로 주어지는, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 75 mg/kg 체중 범위의 1일 투여량이 복용되도록 투약한다. 비경구 경로를 사용하는 경우 일반적으로 더 낮은 투여량을 투여한다. 따라서, 예컨대, 정맥내 투여인 경우에는, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg 체중 범위의 투여량을 일반적으로 사용한다. 유사하게는, 흡입에 의한 투여인 경우, 예컨대, 0.05 mg/kg 내지 25 mg/kg 체중 범위의 투여량을 사용한다. 경구 투여가 바람직하며, 특히 정제가 바람직하다. 통상적으로, 단위 제형은 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유한다.

<501> 본 발명자들은 본 발명의 화합물이 항증식성 특성 예컨대 항-암 특성을 가지는 것을 발견하였으며 이는 그 화합물의 erbB 패밀리 수용체 티로신 키나제 억제 활성, 특히 EGF 수용체 (erbB1) 티로신 키나제의 억제로부터 발생하는 것으로 여겨진다. 추가로, 본 발명의 화합물은 EGF 수용체 티로신 키나제에 대해, 다른 티로신 키나제 효소, 예컨대 erbB2에 비해 실질적으로 더 강한 효능을 가진다. 그러한 화합물은 그 화합물이 다른 티로신 키나제 효소 예컨대 erbB2에 대해서는 거의 없는 활성, 또는 현저하게 더 낮은 활성을 나타내면서 EGF 수용체 티로신 키나제를 억제하기에 충분한 양으로 사용될 있을 정도로 EGF 수용체 티로신 키나제에 대해 충분한 효능을 갖는다. 따라서, 그러한 화합물은 EGF 수용체 티로신 키나제를 선택적으로 억제하는데 유용하므로, 예컨대 EGF 유래 종양의 효과적인 치료에 유용할 수 있다.

<502> 따라서, 본 발명의 화합물은 erbB 수용체 티로신 키나제 (특히 EGF 수용체 티로신 키나제)에 의해 단독 또는 일부 매개되는 질병 또는 의학적 증상을 치료하는데 유용할 것으로 기대되며, 즉 그 화합물은 그러한 치료가 필요한 온혈 동물에게 erbB 수용체 티로신 키나제 억제 효과를 생성시키는데 사용할 수 있다. 따라서 본 발명의 화

합물은 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리에 속한 하나 또는 그 이상을 억제하는 것을 특징으로 하는 악성 세포를 치료하는 방법을 제공한다. 특히 본 발명의 화합물은 erbB 수용체 티로신 키나제를 억제함으로써 단독 또는 일부 매개되는 항증식 및/또는 사전-세포자사멸성 (pro-apoptotic) 및/또는 항-침윤성 (anti-invasive) 효과를 생성시키는데 사용할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 이들 종양 세포의 증식 및 생존을 유도하는 신호 전달에 관련된 erbB 수용체 티로신 키나제, 예컨대 EGF 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 수용체 티로신 키나제 (특히 EGF 수용체 티로신 키나제) 중 1 또는 그 이상을 억제하는데 민감한 그들 종양을 예방 또는 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 따라서 본 발명의 화합물은, 항증식 효과를 제공함으로써 건선, 양성 전립선 비대증 (BPH), 죽상경화증 및 재발협착증 및/또는 암을 비롯한 과증식성 질환을 치료하는데 있어, 특히 erbB 수용체 티로신 키나제 민감성 암을 치료하는데 있어 유용할 것으로 기대된다. 그러한 양성 종양 또는 악성 종양은 임의의 조직에 영향을 미칠 수 있으며 그리고 비-고형 종양 예컨대 백혈병, 다발성 골수종 또는 림프종, 그리고 또한 고형 종양, 예컨대 담도암, 골(bone)암, 담낭암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 뉴런계 암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 외음부암을 포함한다.

<503> 추가로 본 발명의 화합물은, 예컨대: 기관지 천식, 알러지성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 운동-유래 천식, 약물-유래 천식 (아스피린 및 NSAID-유래 천식을 포함함) 및 먼지-유래 천식, 간헐적인 것 및 지속적인 것 둘 다 및 모든 심각한 것, 그리고 기도 과민-반응성의 다른 원인들을 비롯한 기도의 폐색성 질환; 만성 폐색성 폐질환 (COPD); 감염성 기관지염 및 호산구성(eosinophilic) 기관지염을 비롯한 기관지염; 폐기종; 기관지확장증; 낭포성 섬유증; 사코이드증(sarcoidosis); 농부폐(farmer's lung) 및 관련 질환; 과민반응성 폐렴; 잠재성의 섬유성 폐포염 (cryptogenic fibrosing alveolitis), 특발성의 간질성 폐렴 (idiopathic interstitial pneumonias), 항-신생물 요법을 악화시키는 섬유증을 비롯한 폐 섬유증, 그리고 결핵 및 아스페르질루스증 (aspergillosis)을 비롯한 만성 감염 및 기타 진균 감염; 폐 이식의 합병증; 폐 맥관구조의 맥관성 및 혈전성 질병, 및 폐 고혈압; 기도의 염증성 및 분비성 증상과 연관된 만성 기침, 및 의인성(iatrogenic) 기침의 치료를 비롯한 진해작용 활동(antitussive activity); 철치 약물중독성 비염(rhinitis medicamentosa)을 비롯한 급성 및 만성 비염, 및 혈관운동성 비염; 신경성 비염(건초열)을 비롯한 연중성(perennial) 및 계절성 알러지 비염; 코 폴립증(nasal polyposis); 통상의 감기를 비롯한 급성 바이러스 감염, 및 호흡기 신시티아(syncytial) 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 및 아데노바이러스에 의한 감염을 포함하는 호흡기의 기타 질환 및 증상을 치료하는데 유용할 수 있다. 특히 본 발명의 화합물은 만성 폐색성 폐질환 (COPD)을 치료하는데 유용할 수 있다.

<504> 본 발명의 이러한 태양에 따라, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.

<505> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 온혈 동물 예컨대 인간에서의 항증식 효과의 생성에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.

<506> 따라서, 본 발명의 이 태양에 따라, 본 발명은 온혈 동물 예컨대 인간에서의 항증식 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

<507> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 항증식 효과의 치료가 필요한 온혈 동물 예컨대 인간에서의 그 항증식 효과를 생성시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

<508> 본 발명의 추가 양태에 따라, 본 발명은 종양 세포의 증식을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 erbB 수용체 티로신 키나제, 예컨대 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 (특히 EGFR)의 억제에 민감한 그 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

<509> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 종양의 치료가 필요한 온혈 동물 예컨대 인간에서 종양 세포의 증식 및/또는 생존을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리에 속한 하나 또는 그 이상의 억제에 민감한 그 종양의 예방 또는 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

- <510> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 종양 세포의 증식을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 erbB 수용체 티로신 키나제, 예컨대 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 (특히 EGFR)의 억제에 민감한 그 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.
- <511> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 (특히 EGFR) 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는데 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- <512> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 (특히 EGFR) 티로신 키나제 억제 효과가 필요한 온혈 동물, 예컨대 인간에서 그 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 (특히 EGFR) 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <513> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 (특히 EGFR) 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.
- <514> 본 발명의 추가 특징에 따라, 본 발명은 선택적인 EGFR 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는데 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- <515> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 선택적인 EGFR 티로신 키나제의 억제 효과가 필요한 온혈 동물, 예컨대 인간에서 그 선택적인 EGFR 티로신 키나제의 억제 효과를 제공하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <516> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 선택적인 EGFR 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.
- <517> "선택적인 EGFR 키나제 억제 효과"는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체가 다른 키나제에 대해서 보다 EGF 수용체 티로신 키나제에 대해 더 강력하다는 것을 의미한다. 특히, 본 발명에 따른 화합물 중 일부는 다른 티로신 키나제 예컨대 다른 erbB 수용체 티로신 키나제, 특히 erbB2에 대해서보다 EGF 수용체에 대해 더 강력하다. 예컨대 본 발명에 따른 선택적인 EGFR 키나제 억제제는 적절한 분석법에서 상대적인 IC<sub>50</sub> 수치로부터 측정된 바와 같이 (예컨대 전술한 바와 같이 주어진 테스트 화합물에 대한 KB 세포 분석법으로부터의 IC<sub>50</sub> 수치를 클론 24 포스포-erbB2 세포 분석법으로부터의 IC<sub>50</sub> 수치와 비교함으로써), erbB2 티로신 키나제에 대한 것 보다 EGF 수용체 티로신 키나제에 대해 5배 이상, 바람직하게는 10배 이상 더 강력하다.
- <518> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 과증식성 질환, 예컨대 암 (예컨대 백혈병, 다발성 골수종, 림프종, 담도암, 골암, 담낭암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 뉴런암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 외음부암으로부터 선택한 암)을 치료하는데 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- <519> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 암의 치료가 필요한 온혈 동물, 예컨대 인간에서의 과증식성 질환, 예컨대 암 (예컨대 백혈병, 다발성 골수종, 림프종, 담도암, 골암, 담낭암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 뉴런암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 외음부암으로부터 선택된 암)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <520> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 과증식성 질환, 예컨대 암 (예컨대 백혈병, 다발성 골수종, 림프종, 담도암, 골암, 담낭암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 뉴런암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 외음부암으로부터 선택된 암)을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.
- <521> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 전술한 바와 같은 호흡 질환 또는 질병, 예컨대 COPD를 치료하는데 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 전술한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한

한 염의 용도를 제공한다.

- <522> 본 발명의 이 태양의 추가 특징에 따라, 본 발명은 호흡 질환의 치료가 필요한 온혈 동물, 예컨대 인간에서 전술한 바와 같은 호흡기 질환 또는 질병, 예컨대 COPD를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <523> 본 발명의 추가 태양에 따라, 본 발명은 전술한 바와 같은 호흡기 질환 또는 질병, 예컨대 COPD를 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.
- <524> 전술한 바와 같이 특정 질병의 치료 또는 예방 치료에 필요한 투여량의 크기는, 다른 것들 중에서도 특히, 치료받고 있는 숙주, 투여 경로 및 치료되는 질병의 심각성에 좌우되어 반드시 다양하여야 한다.
- <525> 과증식성 질환을 치료하는데 사용하기 위한 병용 요법
- <526> 앞서 정의한 항증식성 치료는 단독 요법으로서 적용될 수 있거나, 또는 앞서 정의한 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염 이외에, 통상적인 수술 또는 방사선요법 또는 화학요법을 포함할 수 있다. 그런 화학요법은 하기 카테고리의 항-종양제 중 1 또는 그 이상을 포함할 수 있다:
- <527> (i) 의학적 종양학에서 사용되고 있는 것으로서, 항증식 약물/항신생물성 약물 및 이들의 조합물, 예컨대 알킬화제 (예컨대 시스-플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판 및 니트로소우레아); 항대사제 (예컨대 항엽산제 예컨대 플루오로피리미딘 유사 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 말티트렉세드, 메토틱세이트, 사이토신 아라비노시드 및 하이드록시우레아; 항종양 항생제 (예컨대 안트라사이클린 유사 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 마이토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제 (예컨대 벵카 알칼로이드 유사 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈과 탁소이드 유사 탁솔 및 탁소티어); 및 토포이소머라제 억제제 (예컨대 에피포도필로톡신 유사 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);
- <528> (ii) 세포증식억제제 (cytostatic agents) 예컨대 항에스트로젠 (예컨대 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜 및 아이오독시펜), 에스트로젠 수용체 하강 조절제(down regulators) (예컨대 폴베스트란트), 항안드로젠 (예컨대 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제 (예컨대 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토젠 (예컨대 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예컨대 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스테인) 및 5 $\alpha$ -리덕타제의 억제제 예컨대 피나스테리드;
- <529> (iii) 암 세포 침투를 억제하는 약물 (예컨대 메탈로프로테이나제 억제제 유사 마리나스타트 및 우로키나제 플라스미노젠 활성화제 수용체 기능의 억제제);
- <530> (iv) 성장 인자 기능의 억제제, 예컨대 그런 억제제는 include 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체 (예컨대 항-erbB2 항체 트라스투주마브 [Herceptin<sup>TM</sup>] 그리고 항-erbB1 항체 세특시마브 [C225]), 파네실 트랜스퍼라제 억제제, 티로신 키나제 억제제 그리고 세린/트레오닌 키나제 억제제, 예컨대 표피 성장 인자 패밀리의 다른 억제제 (예컨대 EGFR 패밀리의 티로신 키나제 억제제 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티니브, AZD 1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-bis(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에를로티니브, OSI-774) 그리고 6-아크틸아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-a-아민 (CI 1033)), 예컨대 혈소판-유래 성장 인자 패밀리의 억제제 그리고 예컨대 간세포(hepatocyte) 성장 인자 패밀리의 억제제;
- <531> (v) 항신생혈관생성제(antiangiogenic agents) 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것, (예컨대 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주마브 [Avastin<sup>TM</sup>], 예컨대 국제 특허 출원 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 그리고 WO 98/13354에 개시된 것과 같은 화합물) 그리고 다른 메카니즘에 의해 작용하는 화합물 (예컨대 리노미드, 인테그린  $\alpha v \beta 3$  기능의 억제제 및 안지오스타틴);
- <532> (vi) 혈관 손상제 예컨대 콤브레타스타틴 A4 그리고 국제 특허 출원 WO 99/02166, W000/40529, WO 00/41669, W001/92224, W002/04434 그리고 W002/08213에 개시된 화합물;
- <533> (vii) 안티센스(antisense) 요법, 예컨대 앞서 나열한 타겟을 향하는 것, 예컨대 ISIS 2503, 항-ras 안티센스;
- <534> (viii) 유전자요법적 접근법, 예컨대 이상 유전자 예컨대 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2를 치환시키는 접근법, GDEPT (유전자-지향 효소 프로-드럭 요법) 접근법 예컨대 사이토신 데아미나제, 타이미딘 키나제 또는

박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 접근법, 및 화학요법 또는 방사선요법 예컨대 다중-약물 내성 유전자 요법에 대한 환자 내성을 증가시키는 접근법 포함; 그리고

- <535> (ix) 면역요법적 접근법, 예컨대 환자 종양 세포의 면역원성, 예컨대 사이토카인 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 (granulocyte-macrophage) 콜로니 자극 인자에 의한 형질감염을 증가시키는 생체의 및 생체내 접근법, T-세포 무력(anergy)을 감소시키는 접근법, 형질감염시킨 면역 세포 예컨대 사이토카인-형질감염 수지상 세포 (dendritic cells)를 사용하는 접근법, 사이토카인-형질감염 종양 세포주를 사용하는 접근 그리고 항-유전인자형 항체를 사용하는 접근법 포함.
- <536> 이러한 병용 치료(conjoint treatment)는 치료의 개별 성분들을 동시적, 순차적 또는 개별적으로 투여하는 방식으로 달성할 수 있다. 그러한 조합 제품은 본 발명의 퀴나졸린 유도체를 앞서 기재한 용량 범위 내에서 그리고 다른 약학적 활성제를 그것의 허용된 용량 범위 내에서 사용한다.
- <537> 본 발명의 이 태양에 따라, 본 발명은 암의 병용 치료를 위한, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체와 앞서 정의한 바와 같은 추가의 항-종양제를 포함하는 약학 생성물을 제공한다.
- <538> 호흡 질병 또는 질환을 치료하는데 사용하기 위한 조합 요법
- <539> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이나, 또는 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물 또는 제제가, 본원에 언급한 호흡 질병 또는 질환 예컨대 (그렇지만 이것만으로 제한하는 것은 아님) 천식, 알러지성 비염 및 만성 폐색성 폐질환 (COPD) 중 1 또는 그 이상을 치료하기 위한, 다른 치료제(들)와 조합된 제제로서 동시적으로 또는 순차적으로 투여되는 조합 요법에 관한 것으로, 본 발명의 화합물은 하기에 열거된 제제와 조합될 수 있다.
- <540> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 케모카인 수용체 기능의 조절제 예컨대 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 그리고 CCR11 (C-C 패밀린인 경우); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 그리고 CXCR5 (C-X-C 패밀린인 경우) 그리고 C-X<sub>2</sub>-C 패밀린인 경우 CX<sub>2</sub>CR1의 길항제와의 조합에 관한 것이다.
- <541> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제, 즉, 스트로멜라이신, 콜라게나제, 그리고 젤라티나제, 뿐 아니라 아그레카나제; 예컨대 독시사이클린과 같은 시약을 포함하는 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스토로멜라이신-1 (MMP-3), 스토로멜라이신-2 (MMP-10), 및 스토로멜라이신-3 (MMP-11) 그리고 MMP-9 그리고 MMP-12와의 조합에 관한 것이다.
- <542> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 포스포디에스터라제 (PDE) 억제제 예컨대 테오필린과 아미노필린을 포함하는 메틸잔타닌; PDE4 억제제를 포함하는 선택적 PDE 동종효소 억제제 동종효소 PDE4D의 억제제, 또는 PDE5의 억제제의 조합에 관한 것이다.
- <543> 추가로, 본 발명은 경구, 국소 또는 비경구 적용되는, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 히스타민 유형 1 수용체 길항제 예컨대 세티리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 아크리바스틴, 테르페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 클로르페니라민, 프로메타진, 사이클리진, 또는 미졸라스틴의 조합에 관한 것이다.
- <544> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 무스카린계 수용체 (M1, M2, 및 M3) 길항제를 포함하는 항콜린성제 예컨대 아트로핀, 히요신, 글리코피롤레이트, 이프라트로피움 브로미드, 티오프로피움 브로미드, 옥시트로피움 브로미드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀과의 조합에 관한 것이다.
- <545> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 베타-아드레날린 수용체(adrenoceptor) 효능제 (베타 수용체 서브타입 1-4 포함) 예컨대 이소프레날린, 살부타몰, 포르포테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨데롤 메실레이트, 또는 피르부테롤, 또는 그들의 키랄 거울상이성체와의 조합에 관한 것이다.
- <546> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 크로몬(chromone), 예컨대 소듐 크로모글리케이트 또는 네도크로밀 소듐과의 조합에 관한 것이다.

- <547> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과, 글루코코르티코이드(glucocorticoid), 예컨대 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트와의 조합에 관한 것이다.
- <548> 추가로, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염과 하기 열거된 것과의 조합에 관한 것이다:
- <549> (i) 세린 / 트레오닌 키나제 (예컨대 MAP 키나제 예컨대 p38, JNK, 단백질 키나제 A, B 또는 C, 또는 IKK의 억제제); (ii) TNF-알파 전환 효소 억제제 (TACE); (iii) 유도 질소산화물 합성효소(induced nitric oxide synthase) (iNOS) 억제제; (iv) TH2 세포 상에서 발현된 화학유인제(chemoattractant) 수용체-상동 분자, (예컨대 CRTH2 길항제); (iv) P38의 억제제; 또는 (v) 푸린계 수용체의 활성을 조절하는 약물 예컨대 P2X7.
- <550> 화학식 I의 퀴나졸린 유도체가 (인간을 비롯한) 온혈 동물에서 사용하기 위한 치료제로서 일차적인 유용성을 갖긴 하지만, 상기 유도체는 erbB (특히 EGF) 수용체 티로신 단백질 키나제의 효과를 억제하는 것을 필요로 하는 어떤 경우에도 또한 유용하다. 따라서, 상기 유도체는 새로운 생물학적 테스트의 개발시 및 새로운 약리학적 약물에 대한 검색시 사용하기 위한 약리학적 표준물로서 유용하다.
- <551> 이하, 본 발명은 달리 언급이 없다면 하기 비-제한적인 실시예에 의해 예시할 것이다:
- <552> (i) 온도는 섭씨 온도로서 주어진다 (°C); 조작용 실온 또는 상온, 즉, 18-25°C 범위의 온도에서 실시하였다;
- <553> (ii) 유기 용액은 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며; 용매의 증발은 감압 (600-4000 파스칼; 4.5-30mmHg) 하에서 바스 온도 60°C 이하인 회전 증발기를 사용하여 실시하였다;
- <554> (iii) 크로마토그래피는 실리카 겔 상에서의 플래시(flash) 크로마토그래피를 의미하며; 박막 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 상에서 실시하였다;
- <555> (iv) 일반적으로, 반응 과정은 TLC 및/또는 분석용 LCMS에 의해 추적하며, 그리고 반응 시간은 단지 설명을 위해서만 주어졌다;
- <556> (v) 최종 생성물은 만족할만한 양성자 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼 및/또는 질량 스펙트럼 데이터를 가진다;
- <557> (vi) 수율은 단지 설명을 위해서만 주어졌으며 정밀한 공정 개발에 의해 얻어질 수 있는 것일 필요는 없으며; 만약 물질이 더 필요한 경우에는 제조를 반복하였다;
- <558> (viii) 주어지는 경우, NMR 데이터는 주 진단 양성자에 대한 델타 수치의 형태이며, 내부 표준으로서 테트라메틸실란 (TMS)에 대한 상대적인 백만분율 (ppm)으로 주어졌으며, 달리 표시하지 않았다면 용매로서 과삼중수소화(perdeuterio) 디메틸 설폭사이드 (DMSO-d<sub>6</sub>)를 사용하여 300 MHz에서 측정하였으며; 이하의 약자를 사용하였다: s, 단일 피크(singlet); d, 이중 피크(doublet); t, 삼중 피크(triplet); q, 사중 피크(quartet); m, 다중피크(multiplet); b, 넓은 피크(broad);
- <559> (viii) 화학 기호는 그들의 일반적 의미를 가지며; SI 단위와 기호를 사용하였다;
- <560> (ix) 용매 비는 부피:부피 (v/v) 측면으로 제시하였다; 그리고
- <561> (x) 질량 스펙트럼 (MS)은 직접 노출 프로브를 사용하여 화학적 이온화 (CI) 모드에서 70 전자 볼트의 전자 에너지로 실시하였으며 그리고 이온화는 전기분무 (electrospray)로 수행하였으며; m/z에 대한 수치로 주어졌으며; 일반적으로, 모체 질량 (parent mass)을 의미하는 이온 만을 기록하였으며; 그리고 달리 언급이 없다면, 인용된 질량 이온은 (MH)<sup>+</sup>이다;
- <562> (xi) 앞선 실시예에서 기재한 것과 유사한 것으로서 합성을 설명하는 경우, 사용된 양은 앞선 실시예에서 사용한 것과 동등한 밀리몰 비이다;
- <563> (xii) 화합물을 표준 기본 조건 하에서 질량-유도 정제용(Mass-Triggered Preparative) LCMS (액체 크로마토그래피-질량 스펙트럼 측정 분석)을 이용하여 정제하는 것으로 설명하는 경우, 이하의 조건을 사용하였다:
- <564> 칼럼: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5 $\mu$  21 mm  $\times$  100 mm;
- <565> 용출액(Eluant): 수 중의 아세트니트릴 20% 내지 95%의 7.5 분 구배(완충액 2g/l의 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pH 8.9);

- <566> 유속: 25 ml /min;
- <567> (xiii) 이하의 약자를 사용하였다:
- <568> AcOH: 아세트산
- <569> DCM: 디클로로메탄
- <570> DEAD: 디에틸아조디카복실레이트
- <571> DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- <572> DMA: N,N-디메틸아세트아미드
- <573> DMF: N,N-디메틸포름아미드
- <574> DTAD: 디-tert-부틸 아조디카복실레이트
- <575> EtOAc: 에틸 아세테이트
- <576> Et<sub>3</sub>N 트리에틸아민
- <577> HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로니움 헥사플루오로-포스페이트
- <578> IBCF: 이소부틸클로로포르메이트
- <579> MeOH: 메탄올
- <580> MeNH<sub>2</sub>: 메틸아민
- <581> NMM: N-메틸 모폴린
- <582> NMP: N-메틸피롤리딘-2-온
- <583> SCX: 강한 양이온 교환 칼럼 (Strong cation exchange column)
- <584> TFA: 트리플루오로 아세트산
- <585> THF: 테트라하이드로푸란
- <586> TLC: 박막 크로마토그래피
- <587> RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피

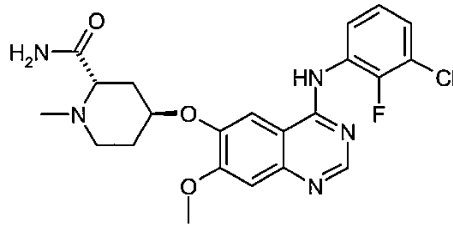
<588> **도면의 간단한 설명**

- <589> 도면 1 : 실시예 6에 기재한 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레이트 염의 X-선 분말 회절 패턴으로서, 2θ 수치를 x-축 상에 플롯 하였으며 상대 세기 (line intensity, 카운트)를 y-축 상에 플롯하였다.
- <590> 도면 2: 실시예 6에 기재한 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레이트 염으로부터 얻은 시차 주사 열량측정 (differential scanning calorimetry, DSC) 트레이스(trace)로서, x-축은 온도를 보여주며 y-축은 파워 (mW)를 보여준다.

**실시예**

<591> **실시예 1**

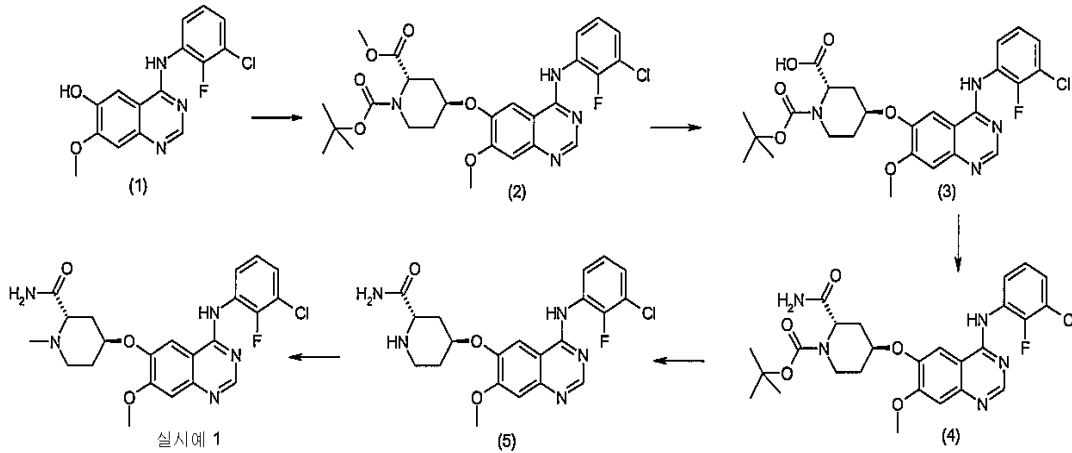
- <592> (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복사미드



<593>

<594>

표제 화합물은 반응식 A에서 도시된 바와 같이 제조하였다:



<595>

<596>

반응식 A

<597>

수성 포름알데히드 (10 ml)에 이어서 분자체 (5 g)를 DCM-AcOH (100:10 ml) 중의 (2S,4S)-4-((4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-2-카복시아미드(5) (3.1 g, 6.97 mmol)의 교반시킨 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1-2 분 동안 교반시키고 고체 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (2.93 g, 13.9 mmol)를 5 분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 모든 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 환원제를 첨가한 이후 반응이 실질적으로 완료되었다. DCM을 첨가하였으며 (100 ml) 그리고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 조심스럽게 반응을 중화시켰다. 유기 추출물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 그리고 노랑색 거품형으로 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM-NH<sub>3</sub>/MeOH 2%)로 정제시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (1.8 g, 56%): <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.86-1.91 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 460.1.

<598>

출발 물질 (2S,4S)-4-((4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7- 메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-2-카복시아미드 (5)는 다음과 같이 제조하였다:

<599>

50 ml의 DCM 중에 용해시킨 DTAD (13.3 g, 57.9 mmol)를 10 분의 기간에 걸쳐 DCM (150 ml) 중의 4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (1) (4.94 g, 15.5 mmol, WO 03/082831, 그 안에 참고실시예 2에 기재한 바와 같이 제조한 것), 트리페닐포스핀 (18.3 g, 69.5 mmol) 그리고 (2S,4R)-N-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피페리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 (ex ACROS, 6 g, 23.2 mmol) 의 교반시킨 현탁액 중에 -15 °C (아세톤/얼음)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2 시간 동안 교반시키고, 대략 50 ml로 농축시키고 그리고 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔)로, 100% DCM으로부터 DCM/EtOAc (80/20)으로부터 DCM/EtOAc (50/50)까지의 구배로 용출시켜 직접 정제시켜 1-tert-부틸 2-메틸 (2S,4S)-4-((4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1,2-디카복실레이트 (2) (6 g, 69%)를 백색 거품형으로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.47-1.53 (m, HH), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); 질

량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 561.1.

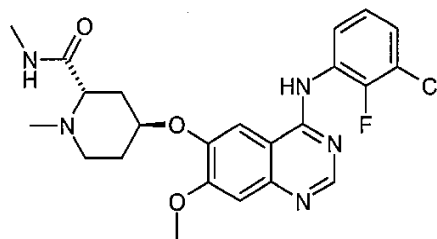
<600> THF (30 ml)와 물 (30 ml) 중의 1-tert-부틸 2-메틸 (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1,2-디카복실레이트(2) (6 g, 10.7 mmol)의 교반시킨 용액을 실온에서 제조하고 이후 0 °C로 냉각시켰으며 그리고 고체 LiOH-H<sub>2</sub>O (0.54 g, 12.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시키고, 아세트산으로 산성화시키고 DCM으로 추출하였다. 얻어진 잔류물을 증발시켜 건조시키고, 톨루엔 (3 × 50 ml)으로 공비시키고(azeotroped) 일정 중량으로 건조시켜 (2S,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산 (3) (5.27 g, 90%)을 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 547.1.

<601> THF (50 ml) 중의 (2S,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산 (3) (5 g, 9.16 mmol)의 교반시킨 용액을 -15°C (아세톤/얼음)로 냉각시켰다. NMM (1.5 ml, 13.7 mmol)을 용액에 첨가하고 이어서 IBCF (1.54 ml, 11.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15°C로 유지시켰다 (혼합 무수물이 생성되는 것을 TLC (THF)로 모니터링하였다). 5-10 분 이후, 반응 혼합물을 농축 수성 암모니아 (3 ml)와 -15°C에서 반응시키고 그리고 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 DCM (250 ml)으로 희석시키고, 물 (2 × 20 ml)로 세척하고 농축시켜 tert-부틸 (2S,4S)-2-(아미노카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1-카복실레이트(4) (5 g, 100%)를 흐린 노랑색 거품형으로 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 546.1.

<602> TFA (15 ml)를 DCM (15 ml) 중의 tert-부틸 (2S,4S)-2-(아미노카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1-카복실레이트(4) (5 g, 9.16 mmol)의 교반시킨 용액에 0 °C에서 5 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1 시간 동안 교반시킨 이후 반응이 완결되었다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 톨루엔으로 2회 공비시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM-NH<sub>3</sub>/MeOH 5%)로 정제시켜 (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복사미드 (5) (3.1 g, 76%)를 백색 고체로서 얻었다; <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.72-1.89 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 446.1.

<603> **실시예 2**

<604> (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드



<605> 수성 포름알데히드 (10 ml)에 이어서 분자체 (5 g)를 DCM-AcOH (100:10 ml) 중의 (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복사미드(3.0 g, 6.52 mmol)의 교반시킨 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1-2 분 동안 교반시키고 고체 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (2.77 g, 13.1 mmol)를 5 분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 모든 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 환원제를 첨가한 이후 반응이 실질적으로 완료되었다. DCM을 첨가하였으며 (100 ml) 그리고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 조심스럽게 반응을 중화시켰다. 유기 추출물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 그리고 노랑색 거품형으로 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM-NH<sub>3</sub>/MeOH 2%)로 정제시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (2 g, 65%); <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.85-1.96 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (s,

3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H): 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 474.1.

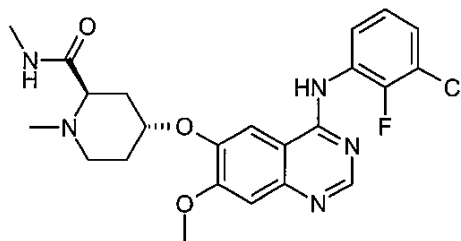
<607> 출발 물질 (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복스아미드는 다음과 같이 제조하였다:

<608> THF (50 ml) 중의 (2S,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산 (4 g, 7.31 mmol, 실시예 1에 기재한 바와 같이 제조한 것)의 교반시킨 용액을 -15℃ (아세톤/얼음)로 냉각시켰다. NMM (1.21 ml, 11.0 mmol)을 용액에 첨가하고 이어서 IBCF (1.24 ml, 9.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15 ℃로 유지시켰다 (혼합 무수물이 생성되는 것은 TLC (THF)로 모니터링하였다). 5-10 분 이후, 반응 혼합물을 THF (10 ml) 중의 2.0 M 메틸아민 용액과 -15℃에서 반응시키고 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 DCM (250 ml)으로 희석시키고, 물로 세척하고 (2 × 20 ml) 그리고 농축시켜 tert-부틸 (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-2-[(메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트 (4.1 g, 100%)를 흐린 노랑색 거품형으로 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 560.1.

<609> TFA (15 ml)를 DCM (15 ml) 중의 tert-부틸 (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-2-[(메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트(4.1 g, 7.31 mmol)의 교반시킨 용액에 0℃에서 5 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1 시간 동안 교반시킨 이후 반응이 완결되었다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시켜 (2S,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복스아미드 (3.0 g, 89%)를 얻었으며 조 잔류물 (crude residue)을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 460.1.

<610> **실시예 3**

<611> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드



<612>

<613> 수성 포름알데히드 (10 ml)에 이어서 분자체 (5 g)를 DCM-AcOH (100:10 ml) 중의 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복스아미드(3.6 g, 7.84 mmol)의 교반시킨 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1-2 분 동안 교반시키고 고체 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (3.31 g, 15.7 mmol)를 5 분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 모든 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 환원제를 첨가한 이후 반응이 실질적으로 완료되었다. DCM을 첨가하였으며 (100 ml) 그리고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 조심스럽게 반응을 중화시켰다. 유기 추출물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 그리고 노랑색 거품형으로 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM-NH<sub>3</sub>/MeOH 2%)로 정제시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (1.8 g, 49 %): <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.85-1.96 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 474.1.

<614> 출발 물질 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복스아미드는 다음과 같이 제조하였다:

<615> 50 ml의 DCM 중에 용해시킨 DTAD (7.26 g, 31.5 mmol)를 10 분의 기간에 걸쳐 DCM (150 ml) 중의 4-[(3-클로로

-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (5.00 g, 15.7 mmol), 트리페닐포스핀 (8.57 g, 62.6 mmol) 그리고 (2R,4S)-N-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피페리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 (ex ACROS, 5.42 g, 20.9 mmol)의 교반시킨 현탁액 중에 -15 °C (아세톤/얼음)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2 시간 동안 교반시키고, 대략 50 ml로 농축시키고 그리고 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔)로, 100% DCM 으로부터 DCM/EtOAc (80/20)으로부터 DCM/EtOAc (50/50)까지의 구배로 용출시켜 직접 정제시켜 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1,2-디카복실레이트 (5.5 g, 81%)를 백색 거품형으로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.47-1.53 (m, 11H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 561.1.

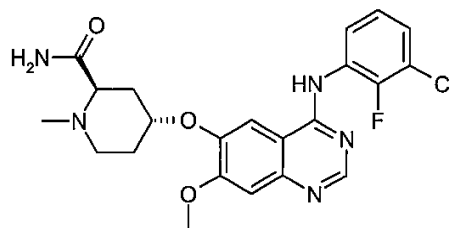
<616> THF (35 ml)와 물 (35 ml) 중의 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1,2-디카복실레이트 (6.5 g, 11.6 mmol)의 교반시킨 용액을 실온에서 제조하고 이후 0 °C로 냉각시켰으며 그리고 고체 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.53 g, 12.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시키고, 아세트산으로 산성화시키고 DCM으로 추출하였다. 얻어진 잔류물을 증발시켜 건조시키고, 톨루엔 (3 × 50 ml)으로 공비시키고 일정 중량으로 건조시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산 (5.35 g, 84%)을 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 547.1.

<617> THF (50 ml) 중의 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산 (5.35 g, 9.80 mmol)의 교반시킨 용액을 -15°C (아세톤/얼음)로 냉각시켰다. NMM (1.49 ml, 14.9 mmol)을 용액에 첨가하고 이어서 IBCF (2.0 ml, 12.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15°C로 유지시켰다 (혼합 무수물이 생성되는 것을 TLC (THF)로 모니터링하였다). 5-10 분 이후, 반응 혼합물을 THF (10 ml) 중의 2.0 M 용액의 메틸아민과 -15°C에서 반응시키고 그리고 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 DCM (250 ml)으로 희석시키고, 물 (2 × 20 ml)로 세척하고 농축시켜 tert-부틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-2-[(메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트 (5.94g, 100%)를 흐린 노랑색 거품형으로 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼 (M+H)<sup>+</sup> 560.1.

<618> TFA (25 ml)를 DCM (25 ml) 중의 tert-부틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-2-[(메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트 (5.94 g, 10.63 mmol)의 교반시킨 용액에 0°C에서 5 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1 시간 동안 교반시킨 이후 반응이 완결되었다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 톨루엔으로 2회 공비시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM-NH<sub>3</sub>/MeOH 5%)로 정제시켜 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복스아미드 (3.6 g, 74%)를 백색 고체로서 얻었다; <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.60-2.03 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 460.1.

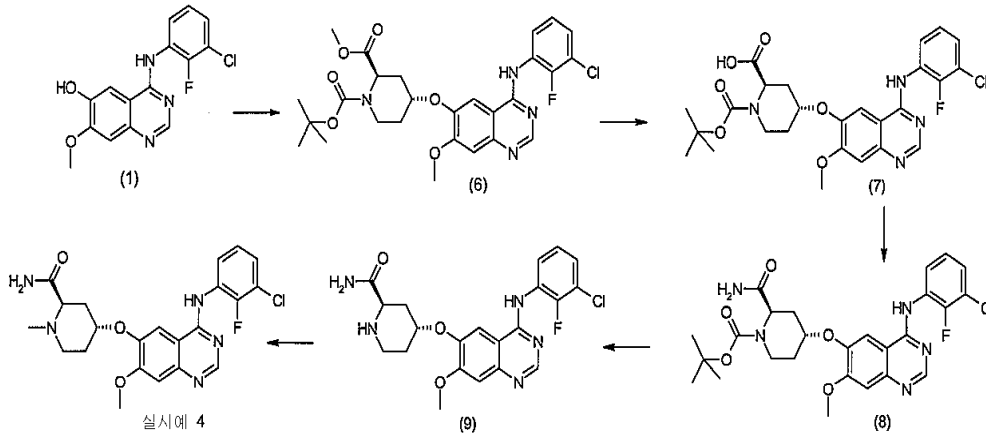
<619> **실시예 4**

<620> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복스아미드



<621>

<622> 표제 화합물은 반응식 B에 보여지는 바와 같이 제조하였다:



<623>

<624>

반응식 B

<625>

수성 포름알데히드 (1 ml)에 이어서 분자체 (5 g)를 DCM-AcOH (10:1 ml) 중의 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복사미드(9) (0.102 g, 0.23 mmol)의 교반시킨 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1-2 분 동안 교반시키고 고체 소듐 트리야세톡시보로하이드리드 (0.10 g, 0.463 mmol)를 5 분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 모든 소듐 트리야세톡시보로하이드리드 환원제를 첨가한 이후 반응이 실질적으로 완료되었다. DCM을 첨가하였으며 (20 ml) 그리고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 조심스럽게 반응을 중화시켰다. 유기 추출물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 그리고 노랑색 거품형으로 농축시켰다. 잔류물을 제조용 LCMS (표준 기본 조건)로 정제시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (0.85 g, 80%); <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.87-1.92 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 459.9.

<626>

출발 물질 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복사미드 (9)는 다음과 같이 제조하였다:

<627>

50 ml의 DCM 중에 용해시킨 DTAD (7.26 g, 31.5 mmol)를 10 분의 기간에 걸쳐 DCM (150 ml) 중의 4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (5.00 g, 15.7 mmol), 트리페닐포스핀 (8.57 g, 62.6 mmol) 그리고 (2R,4S)-N-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피페리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 (ex ACROS, 5.42 g, 20.9 mmol)의 교반시킨 현탁액 중에 -15 °C (아세톤/얼음)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2 시간 동안 교반시키고, 대략 50 ml로 농축시키고 그리고 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔)로, 100% DCM 으로부터 DCM/EtOAc (80/20) 으로부터 DCM/EtOAc (50/50)까지의 구배로 용출시켜 직접 정제시켜 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1,2-디카복실레이트 (6) (5.5 g, 81%)를 백색 거품형으로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.47-1.53 (m, 11H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 561.1.

<628>

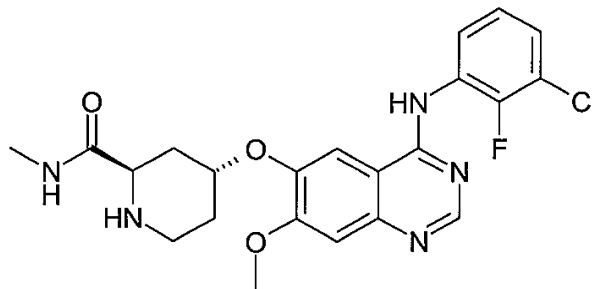
THF (35 ml)와 물 (35 ml) 중의 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1,2-디카복실레이트(6) (6.5 g, 11.6 mmol)의 교반시킨 용액을 실온에서 제조하고 이후 0 °C로 냉각시켰으며 그리고 고체 LiOH-H<sub>2</sub>O (0.53 g, 12.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시키고, 아세트산으로 산성화시키고 DCM으로 추출하였다. 얻어진 잔류물을 증발시켜 건조시키고, 톨루엔 (3 × 50 ml)으로 공비시키고 일정 중량으로 건조시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산(7) (5.35 g, 84%)을 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 547.1.

<629> THF (5 ml) 중의 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산 (7) (0.13 g, 0.232 mmol)의 교반시킨 용액을 -15°C (아세톤/얼음)로 냉각시켰다. NMM (0.035 g, 0.348 mmol)을 용액에 첨가하고 이어서 IBCF (0.041 g, 0.301 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15°C로 유지시켰다 (혼합 무수물이 생성되는 것을 TLC (THF)로 모니터링하였다). 5-10 분 이후, 반응 혼합물을 THF (0.2 ml) 중의 수성 암모니아와 -15°C에서 반응시키고 그리고 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 DCM (20 ml)으로 희석시키고, 물 (2 × 2 ml)로 세척하고 농축시켜 tert-부틸 (2R,4R)-2-(아미노카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1-카복실레이트 (8) (0.13 g, 100%)를 흐린 노랑색 거품형으로 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다; 질량 스펙트럼 (M+H)<sup>+</sup> 544.0.

<630> TFA (2 ml)를 DCM (2 ml) 중의 tert-부틸 (2R,4R)-2-(아미노카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-1-카복실레이트(0.13 g, 0.232 mmol)의 교반시킨 용액에 0°C에서 5분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1 시간 동안 교반시킨 이후 반응이 완결되었다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 톨루엔으로 2회 공비시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM-NH<sub>3</sub>/MeOH 5%)로 정제시켜 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복사미드 (9) (0.102 g, 100%)를 노랑색 고체로서 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 446.1.

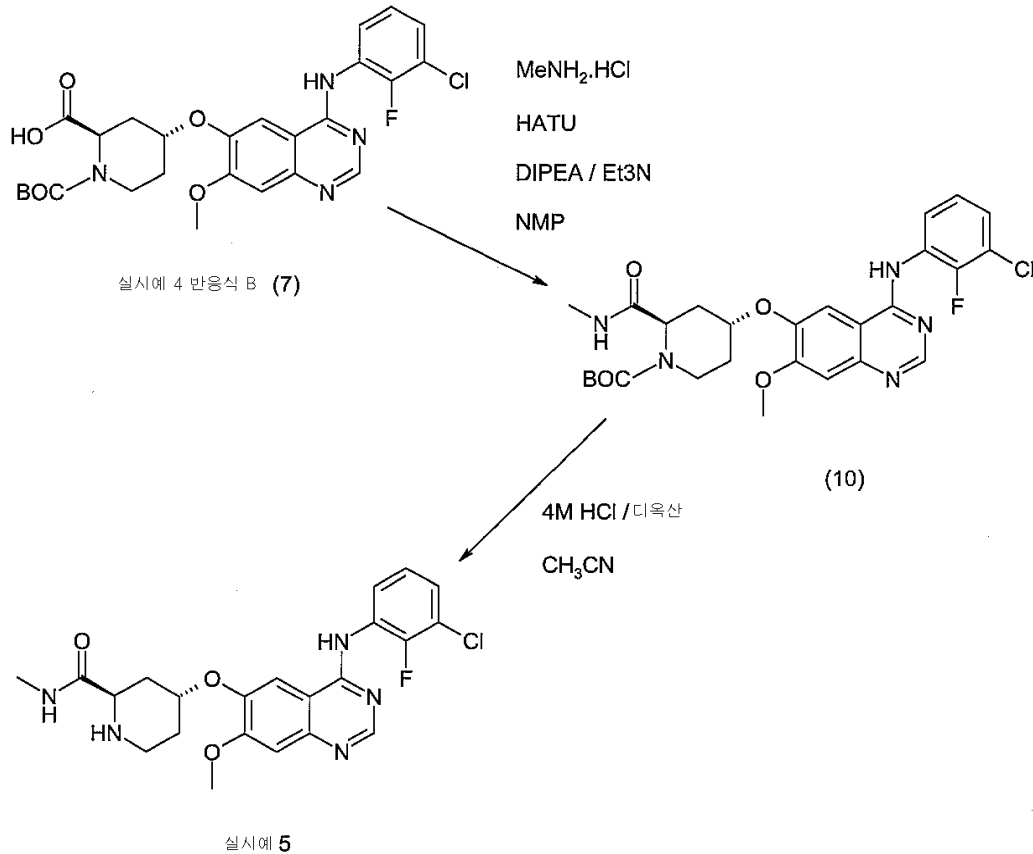
<631> 실시예 5

<632> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N-메틸피페리딘-2-카복사미드



<633>

<634> 표제 화합물은 하기 반응식 C에 도시된 바와 같이 제조하였다:



<635>

<636>

반응식 C

<637>

디옥산 중의 4M 염화수소 (7.5ml)를 아세토니트릴 (10ml) 중의 (1) tert-부틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-2-[(메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트 (4.17g)의 교반시킨 용액에 첨가하고 2 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 2차 부분의 디옥산 중의 4M 염화수소 (3.75ml)를 첨가하였으며 혼합물을 추가 1+1/2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 염화메틸렌/메탄올 (암모니아로 포화시킨 것) (96/4)로 용출시키면서 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 수득하고 증발시켰다. 얻어진 고체를 이소-헥산 / 염화메틸렌으로 가루화시키고 여과시키고 50×에서 고 진공 하에서 건조시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (1.94g, 57%); <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.67-1.82 (m, 2H); 1.83-1.94 (m, 1H); 1.98-2.08 (m, 1H); 2.59 (d, 3H); 2.74-2.83 (m, 1H); 2.90-3.01 (m, 1H); 3.48-3.55 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.83 (br s, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.43-7.57 (m, 2H); 7.75-7.81 (m, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 460.

<638>

출발 물질 tert-부틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-2-[(메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트 (10)는 다음과 같이 제조하였다:

<639>

NMP (47 ml) 중의 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실산 (4.73 g) (실시예 4 반응식 B (7)에 기재된 바와 같이 제조한 것)의 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 이후 메틸아민 염산염 (1.75 g), 트리에틸아민 (4.8 ml) 그리고 디이소프로필에틸아민 (1.5 ml)을 첨가하였다. 내부 온도가 <10°C를 유지하도록 HATU (4.93 g)를 일부분씩 첨가하였으며 그리고 반응 혼합물을 밤새 방치시켰다. 이후 추가 분획의 HATU (3.0 g)와 디이소프로필에틸아민 (1.5 ml)을 첨가하였다. 20 분 이후 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭시키고 에틸 아세테이트로 추출시켰다 (×2).

<640>

수득한 유기물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토

그래피로 염화메틸렌/메탄올 (암모니아로 포화시킨 것) (98.4/1.6)로 용출시키면서 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 수득하고 증발시켜 tert-부틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-2-[(메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트(10)를 노랑색 오일로 얻었다 (4.18g, 86.3%);  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (DMSO  $d_6$ ) 1.52 (s, 10H); 1.91-2.16 (m, 3H); 2.33-2.41 (t, 1H); 2.90 (d, 3H); 2.95-3.16 (m, 1H); 3.33-3.41 (t, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.28 (br s, 0.5H) 4.81 (br s, 0.5H); 5.07 (br s, 1H); 7.07-7.18 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 8.13-8.34 (m, 3H); 8.66 (s, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)<sup>-</sup> 558.

<641> **실시예 6**

<642> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드 디말레에이트 염

<643> (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드 (10.0 g : 21.1 mmol, 실시예 3에 기재한 바와 같이 제조한 것)를 아세트니트릴 (500 ml)에 환류시키면서 용해시켰다. 아세트론 중의 말레산 1M 용액 (43 ml, 43.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시켜 아세트론을 제거하고, 실온으로 냉각시키고 여과시킴으로써 고체를 수집하였다. 이 무정형 물질을 에틸 아세테이트 (400 ml) 중에 슬러리화시키고 50℃에서 주말에 걸쳐 (대략 65 시간) 가열하였다. 이후 혼합물을 1/2 부피로 농축시키고 50℃에서 밤새 교반시켰다. 얻어진 현탁액을 이후 냉각시키고, 여과시키고, 냉 에틸 아세테이트 (100 ml)로 세척하고 50℃에서 밤새 고 진공 하에서 건조시켜 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드의 디말레에이트 염을 백색 결정형 고체로서 얻었다 (12.7g, 85.2%);  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (300MHz DMSO- $D_6$ )  $\delta$  2.01- 2.19 (m, 3H); 2.41-2.46 (m, 1H); 2.66-2.70 (d, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.23-3.35 (m, 1H); 3.36- 3.45 (m, 1H); 3.91-4.00 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.88 (s, 1H); 6.12 (s, 4H); 7.24-7.33 (m, 2H); 7.46-7.55 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.67-8.74 (br q, 1H); 9.46-9.92 (br s, 1H).

<644> 디말레에이트 염의 X-선 분말 회절 패턴은 지멘스(Siemens) 단일 실리콘 결정 (single silicon crystal, SSC) 웨이퍼 마운트 (wafer mounts) 상에서 결정형 염의 시료를 장착시킴으로써 그리고 현미경 슬라이드의 도움으로 시료를 박막으로 스프레딩(spreading)시킴으로써 측정하였다. 시료를 분 당 30 회전(revolution)으로 회전 (spin)시키고 (카운트 통계를 향상시키기 위해) 그리고 브루커 (Bruker) D5000 분말 X-선 회절측정기 상에서 1.5406 옹스트롬의 파장으로 40kV와 40mA에서 작동하는 구리 길고-미세한 (long-fine) 초점 튜브에 의해 생성된 X-선을 조사시켰다. 조준된(collimated) X-선 공급원이 V20에서 자동 가변 발산 슬릿 세트 (automatic variable divergence slit set)를 통해 통과하고 반사된 방사선이 2 mm 수렴기 (antiscatter) 슬릿과 0.2 mm 검출기 슬릿을 통과해 향한다. 세타-세타 모드에서 0.02 도 2-세타 증가분 당 1 초 동안 (연속 스캔 모드) 2 도 내지 40 도 2-세타의 범위에 걸쳐 시료를 노출시켰다. 작동 시간은 31 분 41 초였다. 검출기로서 장비에 섬광 (scintillation) 카운터를 장착시켰다. 대조(control)와 데이터 캡처는 디프랙트 (Diffract+) 소프트웨어로 구동하는 델 옵티플렉스 (Dell Optiplex) 686 NT 4.0 워크스테이션(Workstation)으로 하였다. 증가분 당 4s로 2-세타 0.02° 로 증가시키면서, 2-세타 2 - 40° 범위에 걸쳐 데이터를 수집하였다.

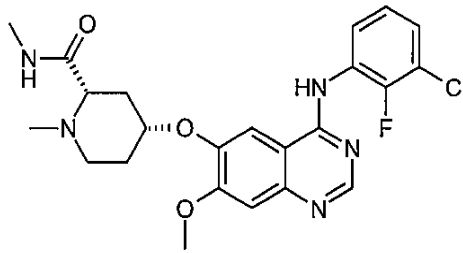
<645> 디말레에이트 염에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도면 1에 도시하였다.

<646> 메틀러 (Mettler) DSC820e를 사용하여 디말레에이트 염에 대한 시차 주사 열량측정 (DSC) 분석을 실시하였다. 구멍이 뚫린 덮개와 들어맞는 40 ml 알루미늄 팬 중에 함유된 통상 5 mg 이하의 물질의 시료를 25 °C 내지 325 °C의 온도 범위에 걸쳐 분 당 10 °C의 일정한 가열 속도로 가열시켰다. 질소를 사용하는 퍼지(purge) 기체를 사용하였다 - 유속 분 당 100 ml.

<647> DSC 트레이스를 도면 2에 도시하였다. 용융 흡열반응성(endotherm)의 온셋 온도가 175-182 °C의 범위이었다. 용융 흡열반응성의 피크는 180-187 °C의 범위이었다.

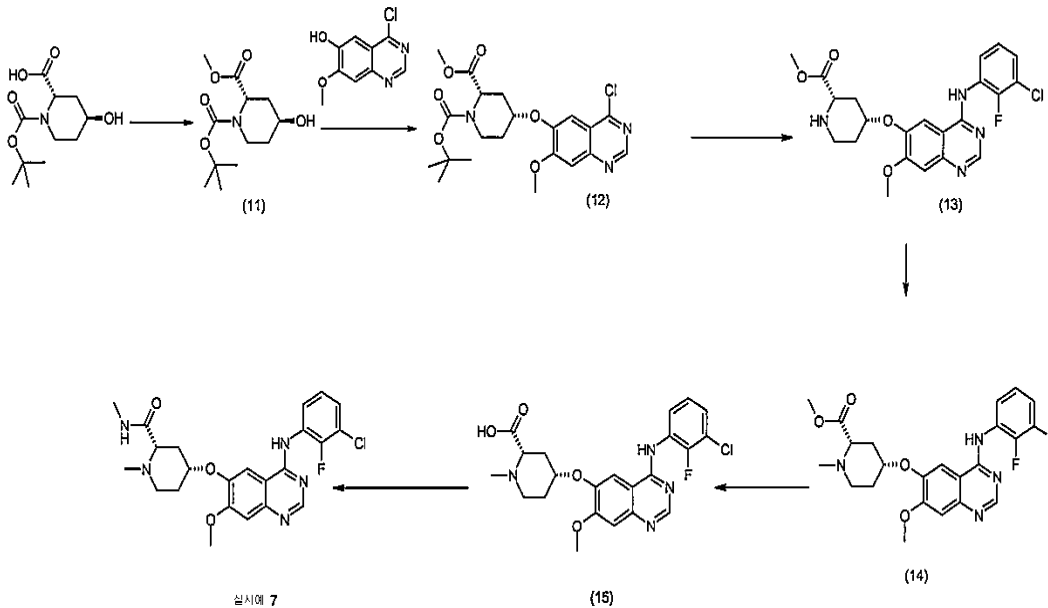
<648> **실시예 7**

<649> (2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복스아미드



<650>

<651> 표제 화합물은 반응식 D에 도시된 바와 같이 제조하였다.



<652>

<653>

<654>

(2S,4R)-4-((4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (15) (145 mg, 0.32 mmol)을 DMF (10ml) 중에 질소 하에서 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.13 ml, 0.95 mmol)을 첨가하고, 이어서 DEPEA (0.055 ml, 0.32 mmol)와 메틸아민 염산염 (0.043 g, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 얼음/물 바스에서 냉각시키고 이후 온도가 <math>< 10\text{ }^\circ\text{C}</math>를 유지하도록 HATU (180 mg, 0.47 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물 (10ml), 식염액 (10 ml)으로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피로 염화메틸렌/메탄올 (100/0-90/10)의 극성이 증가하는 혼합물로 용출시키면서 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 수득하고 증발시켰다. 얻어진 고체를 메탄올에 용해시키고, SCX 칼럼 상에 로딩시키고 MeOH (20ml) 이어서 MeOH 중 7N  $\text{NH}_3$ 로 용출시켰다. 적절한 분획을 수득하고 증발시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (69 mg, 40%):  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.63 - 1.69 (2H, m), 2.15 - 2.21 (6H, m), 2.55 - 2.62 (4H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.68 - 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.57 (1H, s); 질량 스펙트럼:  $(\text{M}+\text{H})^+$  474.

<655>

출발 물질 (2S,4R)-4-((4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (15)은 다음과 같이 제조하였다:

<656>

(2S,4S)-N Boc-4-하이드록시 피페리딘-2 카복실산 벤질아민 염 (0.5g)을 메탄올에 용해시키고 SCX 칼럼 상에 로딩시켰다. 이것을 메탄올 (20ml)로 용출시켰다. 수득한 여과물을 진공에서 증발시켜 검(gum)을 얻었다 (405 mg). 이것을 DMF (5 ml)에 용해시켰다. 아이오도메탄 (0.107 ml, 1.7 mmol)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 0  $^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 탄산세슘 (647 mg, 1.98 mmol)을 한번에 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (10 ml)과 DCM ( $3 \times 10$  ml) 사이에서 분배시켰다. 수득한 유기물을 식염액으로 세척하고 (10

ml), MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 1-tert-부틸 2-메틸 (2S, 4S)-4-하이드록시피페리딘-1,2-디카복실레이트 (11)를 투명한 검으로 얻었다 (347 mg, 81%): <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (CDCl<sub>3</sub>) δ 51.39 - 1.50 (10H, m), 1.60 - 1.66 (1H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.40 - 2.49 (1H, m), 2.96 - 3.10 (1H, m), 3.65 (1H, t), 3.73 (3H, s), 3.95 - 4.18 (1H, m), 4.82 - 5.06 (1H, m).

<657> DCM (2 ml) 중의 DEAD (0.329 ml, 2.08 mmol)의 용액을 DCM (10 ml) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (283 mg, 1.74 mmol WO 03/082831의 실시예 16에 기재된 바와 같이 제조한 것), 1-tert-부틸 2-메틸 (2S,4S)-4-하이드록시피페리딘-1,2-디카복실레이트 (11) (450 mg, 2.08mmol) 그리고 트리페닐포스핀 (547 mg, 2.098 mmol)의 교반시킨 용액에, 내부 온도가 <30℃를 유지하도록 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 교반시키고 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 SiO<sub>2</sub> 상에서 DCM/메탄올 (100/0-95/5)의 극성이 증가하는 혼합물로 용출시키면서 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 수득하고 증발시켜 1-tert-부틸 2-메틸 (2S,4R)-4-[(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시]피페리딘-1,2-디카복실레이트 (12)를 검으로서 얻었다 (478 mg, 79%): <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 - 1.46 (10H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 3.74 - 3.85 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.61 - 4.73 (1H, m), 5.06 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.97 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 452.

<658> 1-tert-부틸 2-메틸 (2S,4R)-4-[(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시]피페리딘-1,2-디카복실레이트 (12) (0.45 g, 1.0 mmol)를 MeCN (11 ml) 중에 질소 하에서 용해시켰다. 이후 3-클로로-2-플루오로 아닐린 (153 mg, 1.05 mmol)을 첨가하고 이어서 디옥산 (1.2ml) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 60 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 -8℃로 냉각시키고 얻어진 고체를 여과시켜 수집으로 디에틸에테르로 세척하였다. 고체를 메탄올에 용해시키고, SCX 칼럼 상에 로딩시키고 메탄올과 이어서 MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>로 용출시켰다. 적절한 분획을 수득하고 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 SiO<sub>2</sub> 상에서 DCM/메탄올 (100/0-95/5)의 극성이 증가하는 혼합물로 용출시켜 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 수득하고 증발시켜 메틸 (2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실레이트 (13)를 투명한 검으로 얻었다 (316 mg, 69%): <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45 - 1.58 (2H, m), 2.02 - 2.11 (1H, m), 2.32 - 2.40 (1H, m), 2.57 - 2.67 (1H, m), 3.08 - 3.13 (1H, m), 3.42 - 3.48 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.54 - 4.64 (1H, m), 7.05 - 7.10 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.48 - 7.57 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.56 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 461.

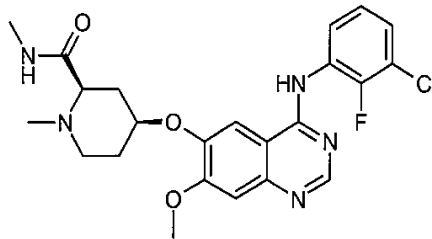
<659> 메틸 (2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실레이트 (13) (0.35 g, 0.76 mmol)을 15% 아세트산/염화메틸렌 (6.1 ml)의 용액에 용해시켰다. 이후 여기에 분말화된 4Å 분자체 (0.63 g)를 첨가하고 얻어진 현탁액을 5 분 동안 교반시켰다. 물 중의 37% 포름알데히드 (0.56 ml)를 적가하여 그 혼합물을 추가 2 분 동안 교반시켰다. 소듐 트리야세톡시보로하이드리드 (0.29 g)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 2 시간 동안 교반시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨 수용액 사이에서 분배시켰다. 수득한 유기물을 식염액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조 화합물을 크로마토그래피로 SiO<sub>2</sub> 상에서 DCM/메탄올 (100/0-95/5)의 극성이 증가하는 혼합물로 용출시키면서 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 수득하고 증발시켜 메틸 (2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실레이트 (14)를 거품형으로 얻었다 (252 mg, 70%): <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72 - 1.78 (2H, m), 2.05 - 2.35 (6H, m), 2.95 - 3.04 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.51 - 4.59 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.29 - 7.31 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.55 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H)<sup>+</sup> 475.

<660> 2N NaOH (1.3 ml, 2.66 mmol)을 THF (5 ml)와 메탄올 (1 ml) 중의 메틸 (2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실레이트(14) (0.252 g, 0.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 증발시키고 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 물 (10 ml)에 용해시키고 그 용액을 2N HCl로 pH 6으로 산성화시켰다. 얻어진 고체를 여과시켜 수집하고, 물 (5 ml) 이어서 디에

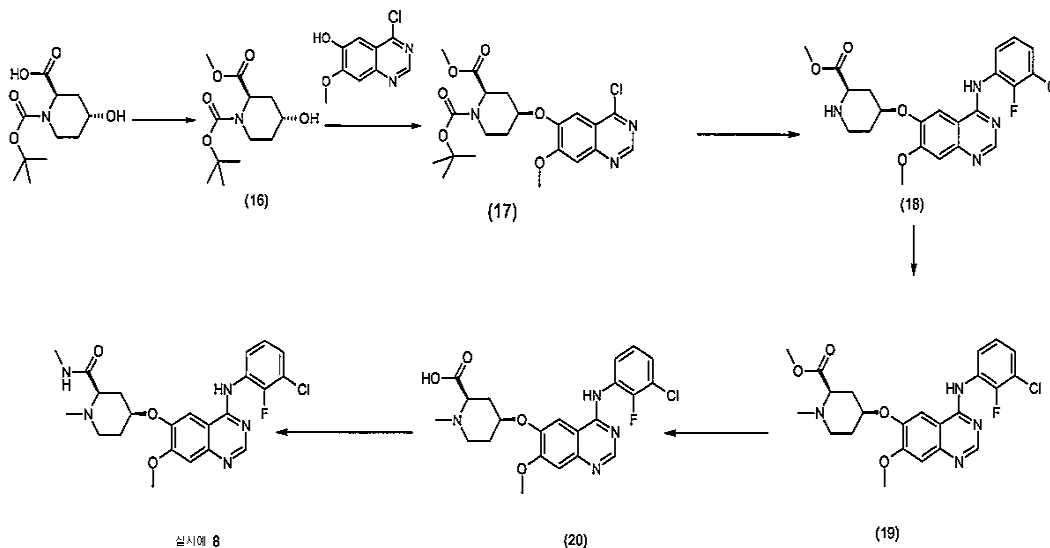
틸에테르 (5 ml)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 (2S,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (15)을 크림 고체로서 얻었다 (145 mg, 59%):  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72 - 1.90 (2H, m), 2.20 - 2.31 (1H, m), 2.40 - 2.55 (1H + DMSO, m), 2.66 (3H, s), 2.84 - 2.94 (1H, m), 3.10 - 4.10 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.56 - 4.60 (1H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.55 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.40 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$  461.

<661> **실시예 8**

<662> (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드



<663>  
<664> 표제 화합물은 반응식 E에 도시된 바와 같이 제조하였다



<665> 실시예 8

(20)

(19)

<666> 반응식 E

<667> (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (20)을 실시예 7의 동등한 단계에서와 유사하게 메틸아민 염산염과 커플링시켜 표제 화합물 (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드를 얻었다:  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  1.63 - 1.72 (2H, m), 2.15 - 2.21 (6H, m), 2.55 - 2.62 (4H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.68 - 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.57 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$  474.

<668> 출발 물질 (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (20)은 다음과 같이 제조하였다:

<669> (2R,4R)-N Boc-4-하이드록시 피페리딘-2 카복실산 벤질아민 염을 실시예 7의 동등한 단계에서와 유사하게 반응시켜 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-하이드록시피페리딘-1,2-디카복실레이트 (16)를 얻었다:  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.30 - 1.50 (10H, m), 1.60 - 1.65 (2H, m), 1.89 - 1.94 (1H, m), 2.40 - 2.49 (1H, m), 2.95 - 3.05 (1H, m), 3.63 - 3.70 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.96 - 4.18 (1H, m), 4.84 - 5.02 (1H, m).

- <670> 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-하이드록시피페리딘-1,2-디카복실레이트 (16)를 실시예 7의 동등한 단계에서와 유사하게 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올과 커플링시켜 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4R)-4-[(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시]피페리딘-1,2-디카복실레이트 (17)를 얻었다:  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  1.39 - 1.46 (10H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 3.74 - 3.85 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.61 - 4.73 (1H, m), 5.06 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.97 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$  452.
- <671> 1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4S)-4-[(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시]피페리딘-1,2-디카복실레이트(17)를 실시예 7의 동등한 단계에서와 유사하게 3-클로로-2-플루오로아닐린과 반응시켜 메틸 (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실레이트 (18)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.45 - 1.56 (2H, m), 2.03 - 2.12 (1H, m), 2.31 - 2.38 (1H, m), 2.60 - 2.67 (1H, m), 3.08 - 3.15 (1H, m), 3.44 - 3.48 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.55 - 4.63 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.48 - 7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.56 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$  461.
- <672> 메틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)피페리딘-2-카복실레이트 (18)를 실시예 7의 동등한 단계에서와 유사하게 반응시켜 메틸 (2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실레이트(19)를 얻었다:  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  1.68 - 1.77 (2H, m), 2.07 - 2.14 (1H, m), 2.17 - 2.21 (5H, m), 2.91 - 3.03 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50 - 4.59 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.48 - 7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.54 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$  475.
- <673> 메틸 (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실레이트 (19)를 실시예 6의 동등한 단계에서와 유사하게 가수분해시켜 (2R,4S)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (20)을 얻었다:  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72 - 1.90 (2H, m), 2.20 - 2.31 (1H, m), 2.45 - 2.55 (1H + DMSO, m), 2.66 (3H, s), 2.84 - 2.94 (1H, m), 3.27 - 3.34 (1H, m), 3.48 - 3.49 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.56 - 4.60 (1H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.55 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.40 (1H, s); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$  461.
- <674> **예상(Prophetic) 약학 조성물**
- <675> 이하에서는 본원에서 정의한 것으로서 인간에게 치료제 또는 예방제 용도에 대한 본 발명의 대표적인 약학 제형을 도시하였다 (활성 성분은 "화합물 X"로 칭하였다):
- <676> (a) 정제 I                    mg/정제
- <677> 화합물 X                    100
- <678> 락토즈 Ph.Eur                182.75
- <679> 크로스카멜로즈 (Croscarmellose) 소듐 12.0
- <680> 옥수수 전분 페이스트 (5% w/v 페이스트)2.25
- <681> 마그네슘 스테아레이트        3.0
- <682> (b) 주사제 I                    (50 mg/ml)
- <683> 화합물 X                    5.0% w/v
- <684> 1M 수산화나트륨 용액        15.0% v/v
- <685> 0.1M 염소산 (pH를 7.6으로 맞추기 위함)
- <686> 폴리에틸렌 글리콜 400        4.5% w/v

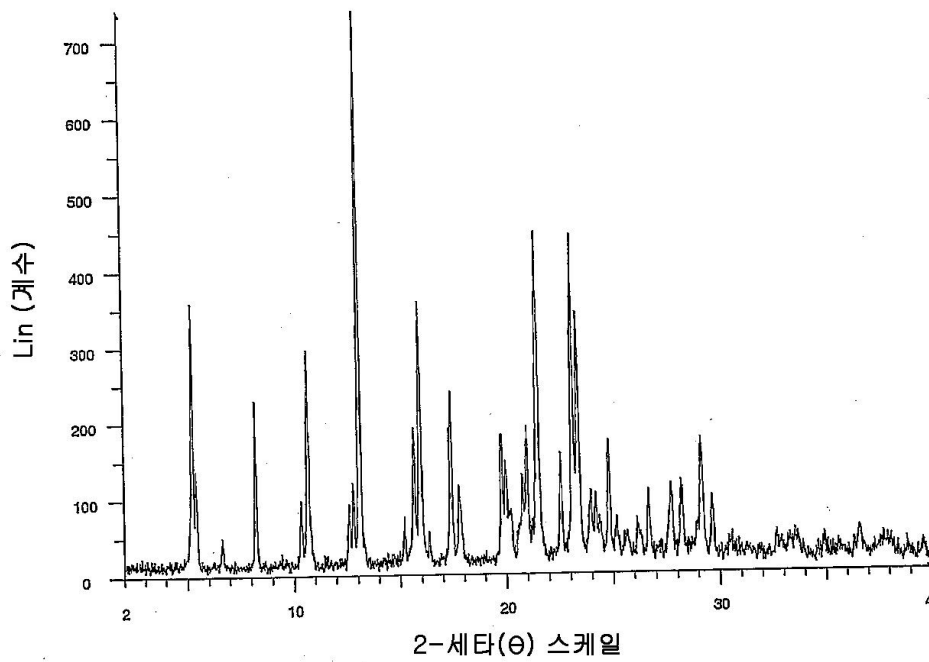
<687> 주사용수 100%.

<688> 상기 제제는 약학 분야에 주지된 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 예컨대 정제는 성분들을 혼합시키고 그 혼합물을 정제로 압축시킴으로써 제조할 수 있다.

도면

도면1

(2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트 염의 XRPD 패턴



도면2

(2R,4R)-4-({4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일}옥시)-N,1-디메틸피페리딘-2-카복사미드 디말레에이트 염의 DSC 트레이스

