



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0027400
 (43) 공개일자 2008년03월26일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 405/12</i> (2006.01) <i>C07D 405/14</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7005460(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2008년03월05일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2003-7002441
 원출원일자 2003년02월20일
 심사청구일자 2006년06월09일
 번역문제출일자 2008년03월05일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2001/003649
 국제출원일자 2001년08월15일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2002/16352
 국제공개일자 2002년02월28일</p> <p>(30) 우선권주장
 00402320.6 2000년08월21일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 01401006.0 2001년04월19일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제</p> <p>(72) 발명자
 에네앵 로렝 프랑스와 앙드레
 프랑스 에프-51689 랭스 세테 2 바뜨 뽀스탈 1050
 제드.이. 라뽕빠르
 빨레 빠뜨릭
 프랑스 에프-51689 랭스 세테 2 바뜨 뽀스탈 1050
 제드.이. 라뽕빠르
 랑베르 끄리스뎀 마리 뽕
 프랑스 에프-51689 랭스 세테 2 바뜨 뽀스탈 1050
 제드.이. 라뽕빠르</p> <p>(74) 대리인
 김성기, 김진희</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 퀴나졸린 유도체

(57) 요약

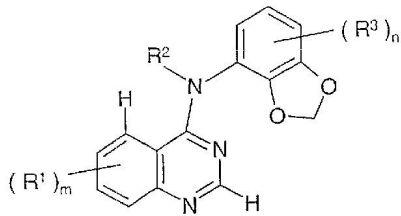
본 발명은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체[m, R¹, n, R² 및 R³은 각각 명세서에 개시된 바와 같음], 이의 제법, 이를 함유하는 약학 조성물 및 고형 종양 질병의 억제 및/또는 치료시 항침습제로서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 이의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염.

화학식 1



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

각 R¹ 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 6위치 또는 7위치에 위치하고, 히드록시, (1-6C)알콕시, 및 (2-6C)알케닐옥시로부터 선택되거나, 또는 화학식 Q¹-X¹[여기서, X¹은 O이며, Q¹은 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택되고,

R¹ 치환기 내의 임의 (2-6C)알킬렌 사슬 중 인접 탄소 원자는 0 및 N(R⁵)로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있으며, 이 때, R⁵는 수소, (1-6C)알킬, 또는 (2-6C)알카노일이고,

R¹ 치환기 내의 임의 CH₂ 또는 CH₃ 기는 각각의 CH₂ 또는 CH₃기 위에 1 이상의 할로게노 또는 (1-6C)알킬 치환기를 보유할 수 있거나 또는 히드록시, 아미노, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되거나 또는 -X³-Q³[여기서, X³은 O이고, Q³은 헤테로아릴임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고,

R¹ 상의 치환기 내의 임의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알킬닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택되거나, 또는 화학식 -X⁴-R⁸[여기서, X⁴는 직접 결합이고, R⁸은 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임] 또는 화학식 -X⁵-Q⁴[여기서, X⁵는 직접 결합 또는 CO이고, Q⁴는 할로게노, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있는 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택되는, 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수도 있고,

R¹상의 치환기 내의 임의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있으며;

R¹ 기 내의 임의 아릴 기는 페닐이고, R¹ 기 내의 임의 헤테로아릴 기는 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 피리딜에서 선택되고, R¹ 기 내의 임의 헤테로시클릴 기는 옥시라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,1-디옥소테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐 및 호모피페라지닐에서 선택되고;

R^2 는 수소이고;

n은 0, 1, 또는 2이며;

R^3 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, 또는 (1-6C)알콕시이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^2 , n 및 R^3 은 각각 제1항에 정의된 임의 의미를 나타내며,

m은 1 또는 2이고, 각 R^1 기는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 6위치 또는 7위치에 위치하고, 히드록시 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되거나, 또는 화학식 Q^1-X^1- [여기서, X^1 은 0이며, Q^1 은 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택되고,

R^1 치환기 내의 임의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 0 및 $N(R^5)$ 로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있으며, 이 때 R^5 는 수소, (1-6C)알킬, 또는 (2-6C)알카노일이고,

R^1 치환기 내의 임의 CH_2 또는 CH_3 기는 각각의 CH_2 또는 CH_3 기 위에 히드록시, 아미노, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택된 치환기, 또는 $-X^3-Q^3$ [여기서, X^3 은 0이고 Q^3 은 헤테로아릴임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있으며,

R^1 상의 치환기 내의 임의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, N-(1-6C)알킬카르바모일 및 N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일로부터 선택된 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기를 포함할 수도 있고, 또는 화학식 $-X^4-R^8$ [여기서, X^4 는 직접 결합이고, R^8 은 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임] 및 화학식 $-X^5-Q^4$ [여기서, X^5 는 직접 결합 또는 CO이고, Q^4 는 할로게노, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있는 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택된 1개의 치환기를 보유할 수도 있으며,

R^1 상의 치환기 내의 임의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있는 것인 화학식 1의 쿼나졸린 유도체, 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^2 , n 및 R^3 은 각각 제1항에 정의된 임의 의미를 나타내며,

m은 2이고, R^1 기는 6위치 및 7위치에 위치하고, 각 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 벤질옥시, 2-피롤-1-일메톡시, 3-피롤-1-일프로톡시, 2-이미다졸-1-일메톡시, 3-이미다졸-1-일프로톡시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)메톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로톡시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)메톡시, 3-(1,2,4-트리아졸-1-일)프로톡시, 2-피리디네톡시, 3-피리디네톡시, 4-피리디네톡시, 2-테트라히드로피란-4-일메톡시, 3-테트라히드로피란-4-일프로톡시, 2-피롤리딘-1-일메톡시, 3-피롤리딘-1-일프로톡시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일메톡시, 3-피롤리딘-2-일프로톡시, 2-모르폴리노메톡시, 3-모르폴리노프로톡시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)메톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로톡시, 2-피페리디노메톡시, 3-피페리디노프로톡시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시,

피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 또는 3-호모피페라진-1-일프로폭시로부터 선택되며,

R^1 치환기 내의 임의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 0 및 NH로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있고,

R^1 치환기 내의 임의 CH_2 또는 CH_3 기는 각각의 CH_2 또는 CH_3 기 상에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디이소프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-이소부틸-N-메틸아미노, N-알릴-N-메틸아미노, 아세톡시, 아세트아미도, N-메틸아세트아미도, 2-피리딜옥시, 3-피리딜옥시 및 4-피리딜옥시로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있으며,

R^1 상의 치환기 내의 임의 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리딜 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 메톡시, 메톡시메틸 및 모르폴리노메틸로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수도 있으며, R^1 치환기 내의 피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일 기는 메틸, 에틸, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필로 N-치환될 수도 있고, 마지막 8개의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있으며,

R^1 상의 치환기 내의 임의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있는 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 4

제1항에 있어서, m, R^1 및 R^2 는 각각 제1항에서 정의된 임의 의미를 나타내며, n은 1 또는 2이고, R^3 기들은 동일하거나 상이할 수 있고, 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 및/또는 6-위치에 위치하며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되는 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 5

제1항에 있어서, m, R^1 및 R^2 는 각각 제1항에서 정의된 임의 의미를 나타내며, n은 0인 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 6

제1항에 있어서,

m은 1 또는 2이고, 각 R^1 기는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 6-위치 또는 7-위치에 위치하고, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 2-이미다졸-1-일에톡시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 및 3-호모피페라진-1-일프로폭시로부터 선택되고,

R¹ 치환기 내의 임의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 0 및 NH로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입으로 분리될 수도 있고,

R¹ 치환기 내의 임의 CH₂ 또는 CH₃ 기는 각각의 CH₂ 또는 CH₃ 기 상에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-메틸-N-프로필아미노 및 아세톡시로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고,

R¹ 상의 치환기 내의 임의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 메톡시, N-메틸카르바모일 및 N,N-디메틸카르바모일로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있고, R¹ 치환기 내의 피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일 기는 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필로 N-치환될 수도 있으며, 마지막 8 개의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며,

R¹ 상의 치환기 내의 임의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있고;

R²는 수소이고;

n은 0 또는 1이며, R³ 기는 존재하는 경우 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 또는 6-위치에 위치하며, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 비닐, 알릴, 에틸닐, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되는 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염.

청구항 7

제1항에 있어서,

m은 2이고, R¹ 기는 6위치 및 7위치에 위치하고, 각 R¹ 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 벤질옥시, 2-피롤-1-일에톡시, 3-피롤-1-일프로폭시, 2-이미다졸-1-일에톡시, 3-이미다졸-1-일프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-피리딜메톡시, 3-피리딜메톡시, 4-피리딜메톡시, 2-테트라히드로피란-4-일에톡시, 3-테트라히드로피란-4-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 또는 3-호모피페라진-1-일프로폭시로부터 선택되고,

R¹ 치환기 내의 임의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 0 및 NH로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있고,

R¹ 치환기 내의 임의 CH₂ 또는 CH₃ 기는 각각의 CH₂ 또는 CH₃ 기 상에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디이소프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-이소부틸-N-메틸아미노, N-알릴-N-메틸아미노, 아세톡시, 아세트아미도, N-메틸아세트아미도, 2-피리딜옥시, 3-피리딜옥시 및 4-피리딜옥시로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있으며,

R¹ 상의 치환기 내의 임의 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리딜 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클

로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 메톡시, 메톡시메틸 및 모르폴리노메틸로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 치환기를 보유할 수도 있으며, R¹ 치환기 내의 피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일 기는 메틸, 에틸, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 2-피롤리딘-1-일 에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필로 N-치환될 수도 있으며, 마지막 8개의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며,

R¹상의 치환기 내의 임의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있고;

R²는 수소이며;

n은 0 또는 1이고, R³ 기는 존재하는 경우 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 6-위치에 위치하고, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체, 또는 이의 약학적 허용 산부가염.

청구항 8

제1항에 있어서,

m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-위치에 위치하고, 히드록시, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시로부터 선택되며, 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하고 2-디메틸아미노에톡시, 3-디메틸아미노프로폭시, 4-디메틸아미노부톡시, 2-디에틸아미노에톡시, 3-디에틸아미노프로폭시, 4-디에틸아미노부톡시, 2-디이소프로필아미노에톡시, 3-디이소프로필아미노프로폭시, 4-디이소프로필아미노부톡시, 2-(N-이소프로필-N-메틸아미노)에톡시, 3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시, 4-(N-이소프로필-N-메틸아미노)부톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, N-메틸피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, N-메틸피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, N-메틸피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-(4-시아노메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시, 2-메틸설포닐에톡시 및 3-메틸설포닐프로폭시로부터 선택되고,

2개의 탄소 원자에 결합된 제2의 R¹ 기 내의 임의 CH₂ 기는 상기 CH₂ 기 상에 히드록시기 또는 아세톡시기를 보유할 수도 있으며,

제2의 R¹ 기 내의 임의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있고;

R²는 수소이며;

n은 0 또는 1이고, R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 또는 6-위치에 위치하고, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 메틸, 에틸, 에티닐, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되는 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체, 또는 이의 약학적 허용 산부가염.

청구항 9

제1항에 있어서,

m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-메톡시기이고, 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하고 2-디메틸아미노에톡시, 3-디메틸아

미노프로폭시, 4-디메틸아미노부톡시, 2-디에틸아미노에톡시, 3-디에틸아미노프로폭시, 4-디에틸아미노부톡시, 2-디이소프로필아미노에톡시, 3-디이소프로필아미노프로폭시, 4-디이소프로필아미노부톡시, 2-(N-이소프로필-N-메틸아미노)에톡시, 3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시, 4-(N-이소프로필-N-메틸아미노)부톡시, 2-(N-이소부틸-N-메틸아미노)에톡시, 3-(N-이소부틸-N-메틸아미노)프로폭시, 4-(N-이소부틸-N-메틸아미노)부톡시, 2-(N-알릴-N-메틸아미노)에톡시, 3-(N-알릴-N-메틸아미노)프로폭시, 4-(N-알릴-N-메틸아미노)부톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, N-메틸피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, N-메틸피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, N-메틸피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, N-메틸피페리딘-3-일메톡시, N-시아노메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, N-시아노메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 4-호모피페리딘-1-일부톡시, 2-피페라진-1-일에톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-(4-시아노메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-(2-피페라진-1-일)에톡시, 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시, 2-메틸설포닐에톡시, 3-메틸설포닐프로폭시, 2-테트라히드로피란-4-일에톡시, 3-테트라히드로피란-4-일프로폭시, 2-피롤-1-일에톡시, 3-피롤-1-일프로폭시, 2-(2-피리딜옥시)에톡시, 3-(2-피리딜옥시)프로폭시, 2-(3-피리딜옥시)에톡시, 3-(3-피리딜옥시)프로폭시, 2-(4-피리딜옥시)에톡시, 3-(4-피리딜옥시)프로폭시, 2-피리딜메톡시, 3-피리딜메톡시 및 4-피리딜메톡시로부터 선택되고,

2개의 탄소 원자에 결합된 제2의 R¹ 기 내의 임의 CH₂ 기는 상기 CH₂ 기 상에 히드록시기를 보유할 수도 있으며,

제2의 R¹ 기 내의 임의 헥테로아릴 기는 클로로, 시아노, 히드록시 및 메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있고, 제2의 R¹ 기 내의 임의 헥테로시클릴 기는 히드록시, 메틸 및 옥소로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있으며;

R²는 수소이고;

n은 0 또는 1이고, R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 6-위치에 위치하고 클로로 및 브로모로부터 선택되는 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염.

청구항 10

제1항에 있어서,

m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-메톡시기이고, 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하며, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일메톡시, N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시, 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시, 2-메틸설포닐에톡시, 3-메틸설포닐프로폭시, 2-(4-피리딜옥시)에톡시, 3-피리딜메톡시 및 2-시아노피리드-4-일메톡시로부터 선택되고;

R²는 수소이고;

n은 0 또는 1이며, R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 6-위치에 위치하며 클로로 및 브로모로부터 선택되는 것인

화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염.

청구항 11

제1항에 있어서,

m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-메톡시기이고 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하며, 3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 3-모르폴리노프로폭시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 3-피페리디노프로폭시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시 및 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시에서 선택되며,

2개의 탄소 원자에 결합되어 있는 제2의 R¹ 기 내의 임의 CH₂ 기는 상기 CH₂ 기 상에 히드록시기를 보유할 수도 있으며;

R²는 수소이고;

n은 0인 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염.

청구항 12

제1항에 있어서,

- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시]퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린,
- 7-(2-히드록시-3-피롤리딘-1-일프로폭시)-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린,
- 7-[2-히드록시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린,
- 7-[3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)-2-히드록시프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-{2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시}퀴나졸린,
- 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린,
- 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린,
- 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- 4-(6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-피리딜옥시)에톡시]퀴나졸린,
- 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피리딜메톡시)퀴나졸린,
- 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(2-시아노피리드-4-일메톡시)-6-메톡시퀴나졸린 및
- 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린으로부터 선택되는 것인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염.

청구항 13

제1항에 기재된 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 염을 약학적 허용 희석제 또는 담체와 함께 포함하고, 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 사용되는 약학 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 본 발명은 항종양 활성을 보유하여 인간 또는 동물의 치료 방법에 유용한 일부 신규의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 퀴나졸린 유도체의 제조 방법, 이것을 함유하는 약학 조성물, 및 치료 방법에서의 이들의 용도, 예를 들면 사람 등의 온혈 동물에서 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 사용하는 약제의 제조에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 긴선 및 암 등의 세포 증식 질환에 대한 현행의 여러 치료 섭생법은 DNA 합성을 억제하는 화합물을 이용한다. 이 화합물은 일반적으로 세포에 대해 독성이지만, 종양 세포와 같이 신속하게 분열하는 세포에 대한 이들의 독성 효과는 유리할 수 있다. DNA 합성 억제 이외의 기전에 의해 작용하는 항종양제에 대한 대안의 방법들은 작용 선택성을 향상시킬 가능성이 있다.
- <3> 최근 수년간, 세포 DNA의 일부가 종양 유전자, 즉 활성화시 악성 종양 세포의 형성을 유도하는 유전자로 변형되어 세포가 암세포가 될 수 있다는 것이 발견되었다(Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). 이러한 몇몇 종양 유전자는 성장 인자에 대한 수용체인 펩티드를 생성한다. 성장 인자 수용체 복합체가 활성화되면 세포 증식이 증가한다. 예를 들면, 몇몇 종양 유전자는 티로신 키나제 효소를 암호화하고, 특정 성장 인자 수용체들은 또한 티로신 키나제 효소라는 것이 공지되었다(Yarden와 다수., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen와 다수., Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13). 확인하고자 하는 제1군 티로신 키나제는 이러한 바이러스성 종양 유전자, 예컨대 pp60^{v-Src} 티로신 키나제(v-Src로도 알려짐), 및 정상 세포에서의 해당 티로신 키나제, 예컨대 pp60^{c-Src} 티로신 키나제(c-Src로도 알려짐)로부터 생긴다.
- <4> 수용체 티로신 키나제는 세포 복제를 개시하는 생화학 신호의 전달에서 중요하다. 이들은 세포막에 걸쳐 있고, 표피 성장 인자(EGF) 등의 성장 인자에 대한 세포의 결합 영역과 키나제로서 작용하여 단백질 중 티로신 아미노산을 인산화시키고 세포 증식에 영향을 미치는 세포내 부분을 갖는 거대 효소이다. 상이한 수용체 티로신 키나제에 결합하는 성장 인자의 계열을 기초로 한 다양한 부류의 수용체 티로신 키나제가 공지되어 있다(Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73). 분류에 의하면, EGF, TGF α , Neu 및 erbB 수용체 등의 수용체 티로신 키나제의 EGF 계열을 포함하는 클래스 I 수용체 티로신 키나제, 인슐린 및 IGF1 수용체 및 인슐린 관련 수용체(IRR) 등의 수용체 티로신 키나제의 인슐린 계열을 포함하는 클래스 II 수용체 티로신 키나제, 및 PDGF α , PDGF β 및 콜로니 자극 인자 1(CSF1) 수용체 등의 수용체 티로신 키나제의 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 계열을 포함하는 클래스 III 수용체 티로신 키나제 등이 있다.
- <5> 특정 티로신 키나제는 세포 내에 위치하고, 종양 세포 운동성, 산포성 및 침입성과, 차후 전이성 종양 성장에 영향을 미치는 것 등의 생화학 신호의 전달에 관련된 비수용체 티로신 키나제의 부류에 속하는 것으로 알려져 있다(Ullrich와 다수., Cell, 1990, 61, 203-212, Bolen와 다수., FASEB J, 1992, 6, 3403-3409, Brickell와 다수., Critical Reviews in Oncogenesis, 1992, 3, 401-406, Bohlen와 다수., Oncogene, 1993, 8, 2025-2031, Courtneidge와 다수., Semin. Cancer Biol., 1994, 5, 239-246, Lauffenburger와 다수., Cell, 1996, 84, 359-369, Hanks와 다수., BioEssays, 1996, 19, 137-145, Parsons와 다수., Current Opinon in Cell Biology, 1997, 9, 187-192, Brown와 다수., Biochimica et Biophysica Acta, 1996, 1287, 121-149 및 Schlaepfer와 다수., Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1999, 71, 435-478). Src, Lyn 및 Yes 티로신 키나제 등의 Src 계열, Abl 및 Arg 등의 Abl 계열과 Jak 1 및 Tyk 2 등의 Jak 계열을 비롯한 각종 부류의 비수용체 티로신 키나제가 알려져 있다.
- <6> Src 계열의 비수용체 티로신 키나제는 정상 세포에서는 잘 조절되고, 세포의 자극의 부재하에서는 불활성 형태로 유지되는 것으로 알려져 있다. 그러나, 몇몇 Src 계열 구성원, 예를 들면 c-Src 티로신 키나제는 보통의 인간암, 예컨대 위장암, 예를 들면 결장, 직장 및 위암(Cartwright와 다수., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990,

87, 558-562 및 Mao의 다수., Oncogene, 1997, 15, 3083-3090), 및 유방암(Muthuswamy의 다수., Oncogene, 1995, 11, 1801-1810) 등에서 (정상 세포 수준과 비교하여) 상당히 활성화되는 일이 빈번하다. 또한, Src 계열의 비수용체 티로신 키나제는 다른 보통의 인간암, 예컨대 폐의 선암 및 관상 세포암을 비롯한 비-소세포 폐암(NSCLCs)(Mazurenko의 다수., European Journal of Cancer, 1992, 28, 372-377), 방광암(Fanning의 다수., Cancer Research, 1992, 52, 1457-1462), 식도암(Jankowski의 다수., Gut, 1992, 33, 1033-1038), 전립선암, 난소암(Wiener의 다수., Clin. Cancer Research, 1999, 5, 2164-2170) 및 췌장암(Lutz의 다수., Biochem 및 Biophys. Res. Comm., 1998, 243, 503-508)에 존재하였다. 또한, Src 계열의 비수용체 티로신 키나제에 대해 추가의 인간 종양 조직을 테스트하면, Src 계열의 티로신 키나제가 널리 분포할 것으로 예상된다.

<7> 또, c-Src 비수용체 티로신 키나제의 주된 역할은, 예를 들면 국소 유착 키나제 및 팩실린(paxillin)을 비롯한 다수의 세포질 단백질과의 상호 작용을 통해서 국소 유착 복합체의 어셈블리를 통제하는 것임이 추가로 알려졌다. 또한, c-Src는 세포 운동성을 촉진하는 액틴 세포 골격을 조절하는 신호전달 경로에 연결되어 있다. 유사하게, c-Src, c-Yes 및 c-Fyn 비수용체 티로신 키나제는 인테그린 매개 신호전달 및 캐드린(cadherin)-의존성 세포-세포 접합부 파괴에 있어서 중요한 역할을 수행한다(Owens의 다수., Molecular Biology of the Cell, 2000, 11, 51-64 및 Klinghoffer의 다수., EMBO Journal, 1999, 18, 2459-2471). 세포의 운동성은, 국소화된 종양이 혈류로의 산포 단계, 다른 조직의 침입 단계 및 전이성 종양 성장의 개시 단계를 통해서 진행하는 데 필요하다. 예를 들면, 국소화된 침입성 전이 질환으로부터 산포된 침입성 전이 질환으로의 결장 종양 진행은 c-Src 비수용체 티로신 키나제 활성화와 상관관계가 있다(Brunton의 다수., Oncogene, 1997, 14, 283-293, Fincham의 다수., EMBO J, 1998, 17, 81-92 및 Verbeek의 다수., Exp. Cell Research, 1999, 248, 531-537).

<8> 따라서, 비수용체 티로신 키나제의 억제제는 종양 세포의 운동성의 선택적 억제제로서, 그리고 전이성 종양 성장의 억제를 유도하는 포유동물 암 세포들의 산포성 및 침입성의 선택적 억제제로서 중요한 것이 인지되어 왔다. 특히, 비수용체 티로신 키나제의 억제제는 고형 종양 질병의 억제 및/또는 치료에 사용하는 항침습제로서 중요하다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<9> 본 발명은 항종양 활성을 보유하여 인간 또는 동물의 치료 방법에 유용한 화합물의 제공을 목적으로 한다.

과제 해결수단

<10> 본 발명자들은 놀랍게도 특정 키나졸린 유도체가 유효한 항종양 활성을 갖는다는 것을 발견했다.

효과

<11> 본 발명에 개시된 화합물이 단일의 생물학적 프로세스에 미치는 효과에 의해서만 약리학적 활성을 갖는 것에 국한시키고자 하는 것이 아니며, 화합물은 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 변환 단계에 관계된 1 이상의 비수용체 티로신-특이적 단백질 키나제의 억제를 통해서 항종양 효능을 제공하는 것으로 생각된다. 특히, 본 발명의 화합물은 Src 계열의 비수용체 티로신 키나제의 억제를 통해서, 예를 들면 1 이상의 c-Src, c-Yes 및 c-Fyn의 억제에 의해서 항종양 효과를 제공하는 것으로 생각된다.

<12> 또한, c-Src 비수용체 티로신 키나제 효소는 파골 세포 유래의 뼈 재흡수의 제어와 관련이 있다고 알려져 있다(Soriano의 다수., Cell, 1991, 64, 693-702; Boyce의 다수., J. Clin. Invest., 1992, 90, 1622-1627; Yoneda의 다수., J. Clin. Invest., 1993, 91, 2791-2795 및 Missbach의 다수., Bone, 1999, 24, 437-449). 따라서, c-Src 비수용체 티로신 키나제의 억제는 골다골증, 파제트병, 뼈에서의 전이성 질환 및 종양 유도 고칼슘혈증 등의 뼈 질환의 예방 및 치료에서 중요하다.

<13> 또한, 본 발명의 화합물은 각종 비-악성 질환, 예컨대 염증성 질환(예, 류마티드 관절염 및 염증성 장질환), 섬유증 질환(예, 간 경화증 및 폐 섬유증), 사구체신염, 다발성 경화증, 건선, 피부의 과민 반응, 혈관 질환(예, 아테롬성 동맥 경화증 및 재발협착증), 알레르기 천식, 인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병 망막증 및 당뇨병 신장병으로부터 생기는 제어되지 않는 세포성 증식을 억제하는 데 유용하다.

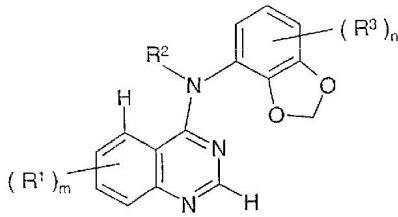
<14> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 Src 계열의 비수용체 티로신 키나제에 대한 유효한 억제 활성, 예를 들면 c-Src 및/또는 c-Yes의 억제 활성을 지니며, 다른 티로신 키나제 효소, 예컨대 EGF 수용체 티로신 키나제 및/또는

VEGF 수용체 티로신 키나제와 같은 수용체 티로신 키나제에 대한 억제 활성은 덜 유효하다. 또한, 본 발명의 특정 화합물은 VEGF 수용체 티로신 키나제보다는 Src 계열의 비수용체 티로신 키나제, 예컨대 c-Src 및/또는 c-Yes에 대한 효능이 실질적으로 더 우수하다. 이러한 화합물은 Src 계열의 비수용체 티로신 키나제, 예를 들면 c-Src 및/또는 c-Yes에 대해서는 충분한 효능을 지녀서, 예를 들면, c-Src 및/또는 c-Yes를 억제하기에 충분한량으로 사용될 수 있지만, VEGF 수용체 티로신 키나제에 대하여는 활성이 거의 없는 것으로 입증되었다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<15> 본 발명의 일 측면에 따라서 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염이 제공된다.

화학식 1



<16>

<17> 상기 식에서,

<18> m은 0, 1, 2 또는 3이고;

<19> 각 R¹ 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 이소시아노, 니트로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 포르밀, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, (3-6C)알케노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노, (3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬설파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일, (1-6C)알칸설포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 화학식 Q¹-X¹-[여기서, X¹은 직접 결합이거나 또는 O, S, SO, SO₂, N(R⁴), CO, CH(OR⁴), CON(R⁴), N(R⁴)CO, SO₂N(R⁴), N(R⁴)SO₂, OC(R⁴)₂, SC(R⁴)₂ 및 N(R⁴)C(R⁴)₂로부터 선택되고, 이 때 R⁴는 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q¹은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알킬, (3-7C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알케닐, (3-7C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택되거나, (R¹)_m은 (1-3C)알킬렌디옥시이고,

<20> R¹ 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중 인접 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, CH=CH 및 C≡C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있으며, 이 때, R⁵는 수소 또는 (1-6C)알킬이거나, 또는 삽입된 기가 N(R⁵)인 경우, R⁵는 또한 (2-6C)알카노일일 수 있으며,

<21> R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂=CH- 또는 HC≡C- 기는 말단 CH₂= 또는 HC≡위치에서 할로게노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 및 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬로부터 선택되거나, 또는 화학식 Q²-X²-[여기서, X²는 직접 결합이거나 또는 CO 및 N(R⁶)CO로부터 선택되고, 이 때 R⁶은 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q²는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고

- <22> R^1 치환기 내의 임의의 CH_2 또는 CH_3 기는 각각의 CH_2 또는 CH_3 기 위에 1 이상의 할로게노 또는 (1-6C)알킬 치환기를 보유하거나 또는 히드록시, 시아노, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬설퍼모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설퍼모일, (1-6C)알칸설포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 $-X^3-Q^3$ [여기서, X^3 은 직접 결합이거나 또는 O, S, SO, SO_2 , $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R^7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ 및 $N(R^7)C(R^7)_2$,로부터 선택되며, 이 때 R^7 은 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q^3 은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알킬, (3-7C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알케닐, (3-7C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고,
- <23> R^1 상의 치환기 내의 임의의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬설퍼모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설퍼모일, (1-6C)알칸설포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 화학식 $-X^4-R^8$ [여기서, X^4 는 직접 결합이거나 또는 O 및 $N(R^9)$ 로부터 선택되고, 이 때 R^9 는 수소 또는 (1-6C)알킬이며, R^8 은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬 또는 (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬임] 또는 화학식 $-X^5-Q^4$ [여기서, X^5 는 직접 결합 또는 O, $N(R^{10})$ 및 CO로부터 선택되고, 이 때 R^{10} 은 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q^4 는 할로게노, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택되는, 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수도 있고,
- <24> R^1 상의 치환기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환기를 보유할 수도 있으며;
- <25> R^2 는 수소 또는 (1-6C)알킬이고;
- <26> n은 0, 1, 2, 또는 3이며;
- <27> R^3 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, (3-6C)알케노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노, (3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노, N-(1-6C)알킬설퍼모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설퍼모일, (1-6C)알칸설포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노이거나, 또는 화학식 $-X^6-R^{11}$ [여기서, X^6 은 직접 결합 또는 O 및 $N(R^{12})$ 로부터 선택되고, 이 때 R^{12} 는 수소 또는 (1-6C)알킬이고, R^{11} 은 할로게노-(1-6C)알킬, 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 또는 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬임], 또는 $-X^7-Q^5$ [여기서 X^7 은 직접 결합이거나 O, S, SO, SO_2 , $N(R^{13})$, CO, $CH(OR^{13})$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CO$, $SO_2N(R^{13})$, $N(R^{13})SO_2$, $C(R^{13})_2O$, $C(R^{13})_2S$ 및 $N(R^{13})C(R^{13})_2$ 으로부터 선택되고, 이 때 R^{13} 은 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q^5 는 할로게노, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (1-6C)알

콕시로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있는 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이고, Q⁵ 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환기를 포함할 수도 있음]의 기이다.

- <28> 본 명세서에서 일반명 "알킬"은 프로필, 이소프로필 및 t-부틸 등의 직쇄형 및 분지쇄형 알킬기와 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헥틸 등의 (3-7C)시클로알킬기를 포함한다. 그러나, "프로필" 등의 개개의 알킬기는 단지 직쇄형 알킬기만을 지칭하며, "이소프로필" 등의 개개의 분지쇄형 알킬기는 단지 분지쇄형 알킬기만을 지칭하며, "시클로펜틸" 등의 개개의 시클로알킬기는 단지 5원 고리만을 지칭한다. 유사한 규정이 다른 일반명에 적용되며, 예를 들면 (1-6C)알콕시는 메톡시, 에톡시, 시클로프로필옥시 및 시클로펜틸옥시를 포함하고, (1-6C)알킬아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 시클로부틸아미노 및 시클로헥실아미노를 포함하며, 디-[(1-6C)알킬]아미노는 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-시클로부틸-N-메틸아미노 및 N-시클로헥실-N-에틸아미노를 포함한다.
- <29> 상기에 정의된 화학식 1의 특정 화합물이 1 이상의 비대칭 탄소 원자에 의해서 광학 활성형 또는 라세미형으로 존재할 수 있는 한, 본 발명은 이 정의 내에 상기 언급된 활성을 보유하는 임의의 광학 활성형 또는 라세미형을 포함한다. 광학 활성형의 합성은 이 분야에서 공지된 유기 화학의 표준 기법에 따라, 예를 들면 광학 활성 출발 물질로부터의 합성 또는 라세미 형태의 분해에 의해서 수행된다. 유사하게 상기 언급된 활성은 이후에 언급되는 표준 실험실 기법을 사용하여 측정될 수 있다.
- <30> 상기에 언급된 일반적인 라디칼에 대한 적절한 값은 하기에 개시된 것들을 포함한다.
- <31> 'Q' 기가 아릴인 경우 'Q' 기(Q¹ 내지 Q⁵)중 임의의 하나의 적절한 예 또는 'Q' 기 내의 아릴기의 적절한 예는 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐이다.
- <32> 'Q' 기가 (3-7C)시클로알킬인 경우에 'Q' 기(Q¹ 내지 Q³)중 임의의 하나에 대한 적절한 예 또는 'Q' 기 내의 (3-7C)시클로알킬기에 대한 적절한 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸 또는 비시클로[2.2.1]헵틸이고, 'Q' 기가 (3-7C)시클로알케닐인 경우에 'Q' 기(Q¹ 내지 Q³)중의 임의의 하나에 대한 적절한 예 또는 'Q' 기 내의 (3-7C)시클로알케닐기에 대한 적절한 예는 시클로부텐일, 시클로펜텐일, 시클로헥세닐 또는 시클로헥테닐이다.
- <33> 'Q' 기가 헤테로아릴인 경우 'Q' 기(Q¹ 내지 Q⁵)중 임의의 하나에 대한 적절한 예 또는 'Q' 기 내의 헤테로아릴기에 대한 적절한 예는 산소, 질소 및 황에서 선택된 5개 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 방향족 5원 또는 6원 단일환 또는 9원 또는 10원 이중환 고리로서, 예를 들면 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐 또는 나프티리디닐이 있다.
- <34> 'Q' 기가 헤테로시클릴기인 경우 'Q' 기(Q¹ 내지 Q⁵)중 임의의 하나에 대한 적절한 예 또는 'Q' 기내에서의 헤테로시클릴기에 대한 적절한 예는 산소, 질소 및 황에서 선택된 5개 이하의 헤테로원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 포화된 비방향족 3원 내지 10원의 단일환 또는 이중환 고리로서, 예를 들면 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 1,1-디옥소테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐 또는 테트라히드로피리미디닐, 바람직하게는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아지닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이 있다. 1 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환기를 포함하는 이러한 기에 대한 적절한 예는 2-옥소피롤리디닐, 2-티옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-티옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-디옥소피페리디닐이다.
- <35> 'Q' 기가 헤테로아릴-(1-6C)알킬인 경우 'Q' 기에 대한 적절한 예는 헤테로아릴메틸, 2-헤테로아릴에틸 및 3-헤테로아릴프로필이다. 본 발명은, 예컨대 헤테로아릴-(1-6C)알킬기보다는, 아릴-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알케닐-(1-6C)알킬 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬기가 존재하는 경우에 'Q' 기에 대한 해당하는 적절한 예를 포함한다.

- <36> 화학식 1에서 퀴나졸린 고리의 2-위치 및 5-위치 각각에는 수소 원자가 있다. R¹ 치환기는 퀴나졸린 고리 상의 6-, 7-, 또는 8-위치에만 위치할 수 있음을 이해해야 한다. 즉, 2-위치 및 5-위치는 치환되지 않는다. 또한, 화학식 1의 2,3-메틸렌디옥시페닐기에 존재할 수 있는 R³ 기는 페닐 고리 또는 2,3-메틸렌디옥시기 내의 메틸렌 기 상에 위치할 수 있음을 이해해야 한다. 바람직하게는, 화학식 1의 2,3-메틸렌디옥시페닐기 상에 존재하는 임의의 R³는 그 페닐 고리 상에 위치한다.
- <37> 'R' 기(R¹ 내지 R¹³)에 대한 적절한 값 또는 R¹ 또는 R³ 치환기 내의 각종 기에 대한 적절한 값은 다음과 같다.
- <38> 할로게노: 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도;
- <39> (1-6C)알킬: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및
- <40> t-부틸;
- <41> (2-8C)알케닐: 비닐, 이소프로페닐, 알릴 및
- <42> 부트-2-에닐;
- <43> (2-8C)알키닐: 에티닐, 2-프로피닐 및 부트-2-이닐;
- <44> (1-6C)알콕시: 메톡시, 에톡시, 프로폭시,
- <45> 이소프로폭시 및 부톡시;
- <46> (2-6C)알케닐옥시: 비닐옥시 및 알릴옥시;
- <47> (2-6C)알키닐옥시: 에티닐옥시 및 2-프로피닐옥시;
- <48> (1-6C)알킬티오: 메틸티오, 에틸티오 및 프로필티오;
- <49> (1-6C)알킬설퍼닐: 메틸설퍼닐 및 에틸설퍼닐;
- <50> (1-6C)알킬설포닐: 메틸설포닐 및 에틸설포닐;
- <51> (1-6C)알킬아미노: 메틸아미노, 에틸아미노,
- <52> 프로필아미노, 이소프로필아미노 및
- <53> 부틸아미노;
- <54> 디-[(1-6C)알킬]아미노: 디메틸아미노, 디에틸아미노,
- <55> N-에틸-N-메틸아미노 및
- <56> 디이소프로필아미노;
- <57> (1-6C)알콕시카르보닐: 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐,
- <58> 프로폭시카르보닐 및
- <59> t-부톡시카르보닐;
- <60> N-(1-6C)알킬카르바모일: N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일
- <61> 및 N-프로필카르바모일;
- <62> N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일: N,N-디메틸카르바모일,
- <63> N-에틸-N-메틸카르바모일 및
- <64> N,N-디에틸카르바모일;
- <65> (2-6C)알카노일: 아세틸 및 프로피오닐;
- <66> (2-6C)알카노일옥시: 아세톡시 및 프로피오닐옥시;
- <67> (2-6C)알카노일아미노: 아세트아미도 및 프로피오나미도;

<68>	N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노:	N-메틸아세트아미도 및
<69>		N-메틸프로피온아미도;
<70>	N-(1-6C)알킬설펜아미도:	N-메틸설펜아미도 및 N-에틸설펜아미도;
<71>	N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜아미도:	N,N-디메틸설펜아미도;
<72>	(1-6C)알칸설펜아미노:	메탄설펜아미도 및
<73>		에탄설펜아미노;
<74>	N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설펜아미노:	N-메틸메탄설펜아미도 및
<75>		N-메틸에탄설펜아미노;
<76>	(3-6C)알케노일아미노:	아크릴아미도, 메타크릴아미도 및
<77>		크로톤아미도;
<78>	N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노:	N-메틸아크릴아미도 및
<79>		N-메틸크로톤아미도;
<80>	(3-6C)알키노일아미노:	프로피올아미도;
<81>	N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노:	N-메틸프로피올아미도;
<82>	아미노-(1-6C)알킬:	아미노메틸, 2-아미노에틸,
<83>		1-아미노에틸 및 3-아미노프로필;
<84>	(1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬:	메틸아미노메틸, 에틸아미노메틸,
<85>		1-메틸아미노에틸, 2-메틸아미노에틸,
<86>		2-에틸아미노에틸 및
<87>		3-메틸아미노프로필;
<88>	디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬:	디메틸아미노메틸, 디에틸아미노메틸,
<89>		1-디메틸아미노에틸,
<90>		2-디메틸아미노에틸 및
<91>		3-디메틸아미노프로필;
<92>	할로게노-(1-6C)알킬:	클로로메틸, 2-클로로에틸,
<93>		1-클로로에틸 및 3-클로로프로필;
<94>	히드록시-(1-6C)알킬:	히드록시메틸, 2-히드록시에틸,
<95>		1-히드록시에틸 및 3-히드록시프로필;
<96>	(1-6C)알콕시-(1-6C)알킬:	메톡시메틸, 에톡시메틸,
<97>		1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸,
<98>		2-에톡시에틸 및 3-메톡시프로필;
<99>	시아노-(1-6C)알킬:	시아노메틸, 2-시아노에틸,
<100>		1-시아노에틸 및 3-시아노프로필;
<101>	(2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬:	아세트아미도메틸,
<102>		프로피온아미도메틸 및
<103>		2-아세트아미도에틸;

- <104> (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬:메톡시카르보닐아미노메틸,
- <105> 에톡시카르보닐아미노메틸,
- <106> t-부톡시카르보닐아미노메틸 및
- <107> 2-메톡시카르보닐아미노메틸.
- <108> (R¹)_n이 (1-3C)알킬렌디옥시기일 때 이에 대한 적절한 예는, 예컨대 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시이고 이의 산소 원자는 인접 고리 위치를 점유한다.
- <109> 앞서 정의한 바와 같이 R¹ 기가 화학식 Q¹-X¹- 기를 형성하고, 예를 들어 X¹이 OC(R⁴)₂ 결합기인 경우, 퀴나졸린 고리에 연결되는 것은 OC(R⁴)₂ 결합기의 산소 원자가 아니라 탄소 원자이며 산소 원자는 Q¹기에 연결된다. 유사하게, 예컨대 R¹ 치환기 내의 CH₃ 기가 화학식 -X³-Q³ 기를 포함하고, 예컨대 X³이 C(R⁷)₂O 결합기인 경우, CH₃ 기에 연결되는 것은 C(R⁷)₂O 결합기의 산소 원자가 아니라 탄소 원자이며 산소 원자는 Q³기에 연결된다. 유사한 방법이 화학식 Q²-X²- 및 -X⁷-Q⁵ 기의 연결시에도 적용된다.
- <110> 전술한 바와 같이, R¹ 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중 인접 탄소 원자는 O, CON(R⁵) 또는 C≡C와 같은 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 경우에 따라 분리될 수 있다. 예를 들어, 2-모르폴리노에톡시기 내의 에틸렌 사슬에 C≡C 기를 삽입하면 4-모르폴리노부트-2-이닐옥시기가 생기고, 예컨대 3-메톡시프로폭시기 내의 에틸렌 사슬에 CONH기를 삽입하면 예컨대 2-(2-메톡시아세트아미도)에톡시기가 형성된다.
- <111> 전술한 바와 같이, R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂=CH- 또는 HC≡C-기가 화학식 Q²-X²-[이 때 X²는, 예컨대 NHCO이고 Q²는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬기임]의 기와 같은 치환기를 말단 CH₂= 또는 HC≡ 위치에 보유할 수 있는 경우, 이렇게 형성된 적절한 R¹ 치환기는 N-(2-피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일비닐과 같은 N-[헤테로시클릴(1-6C)알킬]카르바모일비닐 또는 N-(2-피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일에틸과 같은 N-[헤테로시클릴(1-6C)알킬]카르바모일에틸을 포함한다.
- <112> 전술한 바와 같이 R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂ 또는 CH₃ 기가 각각의 CH₂ 또는 CH₃기 상에 1 이상의 할로게노 또는 (1-6C)알킬 치환기를 임의로 보유하는 경우, 각 CH₂ 기 상에는 적절하게 1 또는 2개의 할로게노 또는 (1-6C)알킬 치환기가 존재하며 각 CH₃ 기 상에는 적절하게 1, 2 또는 3개의 치환기가 존재한다.
- <113> 전술한 바와 같이 R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂ 또는 CH₃ 기가 각각의 CH₂ 또는 CH₃기 상에 전술한 바와 같은 치환기를 임의로 포함하는 경우, 이렇게 형성된 R¹ 치환기는, 예를 들어 히드록시-치환된 헤테로시클릴-(1-6C)알콕시기, 예컨대 2-히드록시-3-피페리디노프로폭시 및 2-히드록시-3-모르폴리노프로폭시, 히드록시-치환된 아미노-(2-6C)알콕시기, 예컨대 3-아미노- 2-히드록시프로폭시, 히드록시-치환된 (1-6C)알킬아미노-(2-6C)알콕시기, 예컨대 2-히드록시-3-메틸아미노프로폭시, 히드록시-치환된 디-[(1-6C)알킬]아미노-(2-6C)알콕시기, 예컨대 3-디메틸아미노-2-히드록시프로폭시, 히드록시-치환된 헤테로시클릴(1-6C)알킬아미노기, 예컨대 2-히드록시-3-피페리디노프로필아미노 및 2-히드록시-3-모르폴리노프로필아미노, 히드록시-치환된 아미노-(2-6C)알킬아미노기, 예컨대 3-아미노-2-히드록시프로필아미노, 히드록시-치환된 (1-6C)알킬아미노-(2-6C)알킬아미노기, 예컨대 2-히드록시-3-메틸아미노프로필아미노, 히드록시-치환된 디-[(1-6C)알킬]아미노-(2-6C)알킬아미노기, 예컨대 3-디메틸아미노-2-히드록시프로필아미노, 히드록시-치환된 (1-6C)알콕시기, 예컨대 2-히드록시에톡시, (1-6C)알콕시-치환된 (1-6C)알콕시기, 예컨대 2-메톡시에톡시 및 3-에톡시프로폭시, (1-6C)알킬설포닐-치환된 (1-6C)알콕시기, 예컨대 2-메틸설포닐에톡시 및 헤테로시클릴-치환된 (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬기, 예컨대 2-모르폴리노에틸아미노메틸, 2-피페라진-1-일)에틸아미노메틸 및 3-모르폴리노프로필아미노메틸을 포함한다.
- <114> 화학식 1의 화합물의 적절한 약학적 허용염은, 예를 들어 화학식 1의 화합물의 산 부가염, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 트리플루오로아세트산, 구연산 또는 말레산 등의 무기산 또는 유기산과의 산 부가염; 또는 예를 들어 충분히 산성인 화학식 1의 화합물의 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘염과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속

염, 또는 암모늄염, 또는 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민 등의 유기 염기와 염을 포함한다.

- <115> 본 발명의 구체적인 신규 화합물은, 예를 들어 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염이며, 다른 언급이 없으면 상기 화학식 1에서 m, R¹, R², n 및 R³은 각각 상기에 정의한 것 또는 이하 (a) 내지 (k)에 개시된 것 중 임의의 의미를 나타낸다.
- <116> (a) m은 1 또는 2이고, 각 R¹ 기는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, (3-6C)알케노일아미노, N-(1-6C)알킬-(3-6C)알케노일아미노, (3-6C)알키노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(3-6C)알키노일아미노로부터 선택되거나, 또는 화학식 Q¹-X¹-[여기서, X¹은 직접 결합이거나 0, N(R⁴), CON(R⁴), N(R⁴)CO 및 OC(R⁴)₂에서 선택되고, 이 때 R⁴는 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q¹은 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 시클로알킬-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택되고,
- <117> R¹ 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 0, N(R⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, CH=CH 및 C≡C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있으며, 이 때 R⁵는 수소 또는 (1-6C)알킬이며, 또는 삽입된 기가 N(R⁵)인 경우 R⁵는 (2-6C)알카노일일 수 있으며,
- <118> R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂=CH- 또는 HC≡C- 기는 말단 CH₂= 또는 HC≡ 위치에서 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬 및 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬로부터 선택된 치환기, 또는 화학식 Q²-X²-[여기서, X²는 직접 결합이거나 또는 CO 및 N(R⁶)CO로부터 선택되고, 이 때 R⁶은 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q²는 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고,
- <119> R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂ 또는 CH₃ 기는 각각의 CH₂ 또는 CH₃기 위에 히드록시, 아미노, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노로부터 선택된 치환기, 또는 -X³-Q³[여기서, X³은 직접 결합이거나 또는 0, N(R⁶), CON(R⁷), N(R⁷)CO 및 C(R⁷)₂로부터 선택되고, 이 때 R⁷은 수소 또는 (1-6C)알킬이고 Q³은 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있으며,
- <120> R¹상의 치환기 내의 임의의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 할로게노, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, N-(1-6C)알킬카르바모일 및 N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일로부터 선택된 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기를 포함할 수도 있고, 또는 화학식 -X⁴-R⁸[여기서, X⁴는 직접 결합이거나 또는 0 및 N(R⁹)로부터 선택되고, 이 때 R⁹는 수소 또는 (1-6C)알킬이며, R⁸은 히드록시-(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬, 시아노-(1-6C)알킬, 아미노-(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬 또는 (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬임] 및 화학식 -X⁵-Q⁴[여기서, X⁵는 직접 결합이거나 또는 0, N(R¹⁰) 및 CO로부터 선택되고, 이 때 R¹⁰은 수소 또는 (1-6C)알킬이며, Q⁴는 할로게노, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있는 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬임]의 기로부터 선택된 1개의 치환기를 보유할 수도 있으며,
- <121> R¹상의 치환기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있으며;
- <122> (b) m은 1 또는 2이고, 각 R¹은 동일하거나 상이할 수 있으며, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시,

아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 비닐, 에틸닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 아세트아미도, 프로피온아미도, 아크릴아미도 및 프로피올아미도로부터, 또는 화학식 Q^1-X^1 [여기서, X^1 은 직접 결합이거나 또는 0, NH, CONH, NHCO 및 OCH_2 로부터 선택되고, Q^1 은 페닐, 벤질, 시클로프로필메틸, 2-티에닐, 1-이미다졸릴, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-1-일, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-이미다졸-1-일에틸, 3-이미다졸-1-일프로필, 2-(1,2,3-트리아졸릴)에틸, 3-(1,2,3-트리아졸릴)프로필, 2-(1,2,4-트리아졸릴)에틸, 3-(1,2,4-트리아졸릴)프로필, 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, 2-(2-, 3- 또는 4-피리딜)에틸, 3-(2-, 3- 또는 4-피리딜)프로필, 1-, 2- 또는 3-피롤리딘, 모르폴리노, 1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-, 3- 또는 4-호모피페리딘, 피페라진-1-일, 호모피페라진-1-일, 1-, 2- 또는 3-피롤리딘메틸, 모르폴리노메틸, 피페리디노메틸, 3- 또는 4-피페리딘메틸, 1-, 3- 또는 4-호모피페리딘메틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 4-피롤리딘-1-일부틸, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 4-모르폴리노부틸, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에틸, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 4-피페리디노부틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 3-피페리딘-3-일프로필, 2-피페리딘-4-일에틸, 3-피페리딘-4-일프로필, 2-호모피페리딘-1-일에틸, 3-호모피페리딘-1-일프로필, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로필, 4-피페라진-1-일부틸, 2-호모피페라진-1-일에틸 또는 3-호모피페라진-1-일프로필임]의 기로부터 선택되며,

<123> R^1 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 0, NH, CONH, NHCO, CH=CH 및 C≡C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있으며,

<124> R^1 치환기 내의 임의의 $CH_2=CH-$ 또는 $HC\equiv C-$ 기는 말단 $CH_2=$ 또는 $HC\equiv$ 위치에서 카르바모일, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-프로필카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필 또는 4-디메틸아미노부틸로부터 선택된 치환기, 또는 화학식 Q^2-X^2 [여기서, X^2 은 직접 결합이거나 또는 CO, NHCO 또는 N(Me)CO이고, Q^2 은 피리딜, 피리딜메틸, 2-피리디에틸, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일메틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 4-피롤리딘-1-일부틸, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 모르폴리노메틸, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 4-모르폴리노부틸, 피페리디노메틸, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 4-피페리디노부틸, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 피페라진-1-일메틸, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로필 또는 4-피페라진-1-일부틸임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있으며,

<125> R^1 치환기 내의 임의의 CH_2 또는 CH_3 기는 각각의 CH_2 또는 CH_3 기 위에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디이소프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-메틸-N-프로필아미노, 아세톡시, 아세트아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택된 치환기, 또는 $-X^3-Q^3$ [여기서, X^3 은 직접 결합이거나 또는 0, NH, CONH, NHCO 및 CH_2O 이고 Q^3 은 피리딜, 피리딜메틸, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있으며,

<126> R^1 치환기 내의 임의의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 메톡시, N-메틸카르바모일 및 N,N-디메틸카르바모일로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 포함할 수도 있고, 또는 화학식 $-X^4-R^8$ [여기서, X^4 는 직접 결합이거나 또는 0 및 NH로부터 선택되고, 이 때 R^8 은 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-에틸아미노에

틸, 3-에틸아미노프로필, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 아세트아미도메틸, 메톡시카르보닐아미노메틸, 에톡시카르보닐아미노메틸 또는 t-부톡시카르보닐아미노메틸임], 또는 화학식 $-X^5-Q^4$ [여기서, X^5 는 직접 결합이거나 또는 0, NH 및 CO로부터 선택되고, Q^4 는 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 각각 보유할 수 있는 피롤리딘-1-일메틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 모르폴리노메틸, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 피페리디노메틸, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 피페라진-1-일메틸, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필임]의 기로부터 선택된 1개의 치환기를 보유할 수도 있고,

<127> R^1 상의 치환기 내의 임의의 헤테로시클릭 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있으며;

<128> (c) m은 1 또는 2이고, 각 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 6-위치 및/또는 7-위치에 위치하며, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 비닐, 에틸닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 아세트아미도, 프로피온아미도, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 페녹시, 벤질옥시, 테트라히드로푸란-3-일옥시, 테트라히드로피란-3-일옥시, 테트라히드로피란-4-일옥시, 시클로프로필메톡시, 2-이미다졸-1-일메톡시, 3-이미다졸-1-일프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시, 피리드-2-일메톡시, 피리드-3-일메톡시, 피리드-4-일메톡시, 2-피리드-2-일메톡시, 2-피리드-3-일메톡시, 2-피리드-4-일메톡시, 3-피리드-2-일프로폭시, 3-피리드-3-일프로폭시, 3-피리드-4-일프로폭시, 피롤리딘-1-일, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 2-피롤리딘-1-일메톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일메톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일메톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 2-피페리딘-4-일메톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일메톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일메톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 2-호모피페라진-1-일메톡시, 3-호모피페라진-1-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일메틸아미노, 3-피롤리딘-1-일프로필아미노, 4-피롤리딘-1-일부틸아미노, 피롤리딘-3-일아미노, 피롤리딘-2-일메틸아미노, 2-피롤리딘-2-일메틸아미노, 3-피롤리딘-2-일프로필아미노, 2-모르폴리노에틸아미노, 3-모르폴리노프로필아미노, 4-모르폴리노부틸아미노, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에틸아미노, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로필아미노, 2-피페리디노에틸아미노, 3-피페리디노프로필아미노, 4-피페리디노부틸아미노, 피페리딘-3-일아미노, 피페리딘-4-일아미노, 피페리딘-3-일메틸아미노, 2-피페리딘-3-일메틸아미노, 피페리딘-4-일메틸아미노, 2-피페리딘-4-일메틸아미노, 2-호모피페리딘-1-일메틸아미노, 3-호모피페리딘-1-일프로필아미노, 2-피페라진-1-일메틸아미노, 3-피페라진-1-일프로필아미노, 4-피페라진-1-일부틸아미노, 2-호모피페라진-1-일메틸아미노 또는 3-호모피페라진-1-일프로필아미노로부터 선택되고,

<129> R^1 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 0, NH, CH=CH 및 C≡C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의하여 분리될 수도 있으며,

<130> R^1 이 비닐 또는 에틸닐기인 경우, R^1 치환기가 말단 $CH_2=$ 또는 $HC\equiv$ 위치에서 N-(2-디메틸아미노에틸)카르바모일, N-(3-디메틸아미노프로필)카르바모일, 메틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 4-메틸아미노부틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필 및 4-디메틸아미노부틸로부터 선택된 치환기, 또는 화학식 Q^2-X^2 [여기서, X^2 는 직접 결합이거나 또는 NHCO 또는 N(Me)CO이고, Q^2 는 이미다졸릴메틸, 2-이미다졸릴에틸, 3-이미다졸릴프로필, 피리딜메틸, 2-피리딜에틸, 3-피리딜프로필, 피롤리딘-1-일메틸, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 4-피롤리딘-1-일부틸, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일에틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 모르폴리노메틸, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 4-모르폴리노부틸, 피페리디노메틸, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 4-피페리디노부틸, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일에틸, 피페라진-1-일메틸, 2-피페라진-1-일에틸, 3-피페라진-1-일프로필 또는 4-피페라진-1-일부틸임]의 기로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고,

<131> R^1 치환기 내의 임의의 CH_2 또는 CH_3 기는 각각의 CH_2 또는 CH_3 기 위에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐,

메틸아미노, 디메틸아미노, 디이소프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-메틸-N-프로필아미노, 아세트시, 아세트아미도 및 N-메틸아세트아미도로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고,

- <132> R¹상의 치환기 내의 임의의 페닐, 이미다졸릴, 트리아졸, 피리딘 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일 및 메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있고, R¹ 치환기 내의 피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일 기는 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필로 N-치환될 수도 있으며, 마지막 8개의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되고 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있으며,
- <133> R¹ 상의 치환기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있고;
- <134> (d) m은 1이고 R¹ 기는 6-위치 또는 7-위치에 위치하고, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 아세트아미도, 프로피온아미도, 벤질옥시, 2-이미다졸-1-일에톡시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 또는 3-호모피페라진-1-일프로폭시로부터 선택되며,
- <135> R¹ 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, NH, CH=CH 및 C=C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있고,
- <136> R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂ 또는 CH₃ 기는 각각의 CH₂ 또는 CH₃ 기 상에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디이소프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노 및 아세트시로부터 선택된 치환기를 보유할 수 있으며,
- <137> R¹ 상의 치환기 내의 임의의 페닐 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸 및 메톡시로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있고,
- <138> R¹ 상의 치환기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있으며;
- <139> (e) R²는 수소이고;
- <140> (f) n은 1 또는 2이고, R³ 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 및/또는 6-위치에 위치하며, 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐 및 (1-6C)알콕시로부터 선택되고;
- <141> (g) n은 1 또는 2이고, R³ 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 및/또는 6-위치에 위치하며, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되고;
- <142> (h) n은 1이고, R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 또는 6-위치, 특히 6-위치에 위치하며, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되고;
- <143> (i) n은 1이고, R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 6-위치에 위치하고 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸로부

터 선택되며;

<144> (j) n은 0이며;

<145> (k) m은 2이고, 각 R¹ 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 6-위치 및/또는 7-위치에 위치하며, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 아세트아미도, 프로피온아미도, 벤질옥시, 2-피롤-1-일에톡시, 3-피롤-1-일프로폭시, 2-이미다졸-1-일에톡시, 3-이미다졸-1-일프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-피리딜메톡시, 3-피리딜메톡시, 4-피리딜메톡시, 2-테트라히드로피란-4-일에톡시, 3-테트라히드로피란-4-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 또는 3-호모피페라진-1-일프로폭시로부터 선택되며,

<146> R¹ 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, NH, CH=CH 및 C≡C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있고,

<147> R¹ 치환기 내의 임의의 CH₂ 또는 CH₃ 기는 각각의 CH₂ 또는 CH₃ 기 상에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디이소프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-이소부틸-N-메틸아미노, N-알릴-N-메틸아미노, 아세트시, 아세트아미도, N-메틸아세트아미도, 2-피리딜옥시, 3-피리딜옥시 및 4-피리딜옥시로부터 선택된 치환기를 보유할 수 있으며,

<148> R¹ 상의 치환기 내의 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리딜 또는 헤테로시클릴 기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 메톡시, 메톡시메틸 및 모르폴리노메틸로부터 선택되고 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, R¹ 치환기 내의 피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일은 메틸, 에틸, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필로 N-치환될 수도 있고, 마지막 8개의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있고,

<149> R¹ 치환기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있다.

<150> 발명의 바람직한 화합물은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염으로서, 화학식에서

<151> m은 1 또는 2이고, 각 R¹ 기는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 6-위치 및/또는 7-위치에 위치하고, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 아세트아미도, 프로피온아미도, 2-이미다졸-1-일에톡시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 및 3-호모피페라진-1-일프로폭시로부터 선택되고,

- <152> R^1 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, NH, CH=CH 및 C=C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입으로 분리될 수도 있고,
- <153> R^1 치환기 내의 임의의 CH_2 또는 CH_3 기는 각각의 CH_2 또는 CH_3 기 상에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-메틸-N-프로필아미노 및 아세톡시로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있고,
- <154> R^1 상의 치환기 내의 임의의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, 메톡시, N-메틸카르바모일 및 N,N-디메틸카르바모일로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있고, R^1 치환기 내의 피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일 기는 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 2-피롤리딘-1-일에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필로 N-치환될 수도 있으며, 마지막 8 개의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된, 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 포함할 수 있으며,
- <155> R^1 상의 치환기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있고;
- <156> R^2 는 수소이고;
- <157> n은 0 또는 1이며, R^3 기는 존재하는 경우 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 또는 6-위치에 존재하며, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 메틸, 에틸, 비닐, 알릴, 에틸닐, 메톡시 및 에톡시로부터 선택된다.
- <158> 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체, 또는 이의 약학적 허용 산부가염으로서, 화학식에서
- <159> m은 2이고, 각 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 6-위치 및/또는 7-위치에 위치하며, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 아세트아미도, 프로피온아미도, 벤질옥시, 2-피롤-1-일에톡시, 3-피롤-1-일프로폭시, 2-이미다졸-1-일에톡시, 3-이미다졸-1-일프로폭시, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,3-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에톡시, 3-(1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시, 2-피리딜메톡시, 3-피리딜메톡시, 4-피리딜메톡시, 2-테트라히드로피란-4-일에톡시, 3-테트라히드로피란-4-일프로폭시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 2-피페라진-1-일에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 2-호모피페라진-1-일에톡시 또는 3-호모피페라진-1-일프로폭시로부터 선택되고,
- <160> R^1 치환기 내의 임의의 (2-6C)알킬렌 사슬 중의 인접 탄소 원자는 O, NH, CH=CH 및 C=C로부터 선택된 기의 사슬 내로의 삽입에 의해 분리될 수도 있고,
- <161> R^1 치환기 내의 임의의 CH_2 또는 CH_3 기는 각각의 CH_2 또는 CH_3 기 상에 히드록시, 아미노, 메톡시, 메틸설포닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디이소프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-이소부틸-N-메틸아미노, N-알릴-N-메틸아미노, 아세톡시, 아세트아미도, N-메틸아세트아미도, 2-피리딜옥시, 3-피리딜옥시 및 4-피리딜옥시로부터 선택된 치환기를 보유할 수도 있으며,
- <162> R^1 상의 치환기 내의 임의의 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리딜 또는 헤테로시클릴기는 플루오로,

클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 메틸, 에틸, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸 카르바모일, 메톡시, 메톡시메틸 및 모르폴리노메틸로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 치환기를 보유할 수도 있으며, R¹ 치환기 내의 피롤리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일 또는 호모피페라진-1-일기는 메틸, 에틸, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 시아노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노 프로필, 2-메틸아미노에틸, 3-메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노에틸, 3-디메틸아미노프로필, 2-피롤리딘-1-일 에틸, 3-피롤리딘-1-일프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 3-피페리디노프로필, 2-피페라진-1-일에틸 또는 3-피페라진-1-일프로필로 N-치환될 수도 있으며, 마지막 8개의 치환기는 각각 플루오 로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며,

- <163> R¹상의 치환기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있고;
- <164> R²는 수소이며;
- <165> n은 0 또는 1이고, R³ 기는 존재하는 경우 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 6-위치에 존재하고, 클로로, 브로모 및 트 리플루오로메틸로부터 선택된다.
- <166> 또 다른 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염으로서, 화 학식 1에서
- <167> m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-위치에 위치하고, 히드록시, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시로부터 선택되며, 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하고 2-디메틸아미노에톡시, 3-디메틸아미노프로폭시, 4-디메틸아미노부톡시, 2-디에틸아미 노에톡시, 3-디에틸아미노프로폭시, 4-디에틸아미노부톡시, 2-디이소프로필아미노에톡시, 3-디이소프로필아미노 프로폭시, 4-디이소프로필아미노부톡시, 2-(N-이소프로필-N-메틸아미노)에톡시, 3-(N-이소프로필-N-메틸아미 노)프로폭시, 4-(N-이소프로필-N-메틸아미노)부톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤 리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, N-메틸피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트 라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노 에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, N-메틸피페리딘-3-일옥시, 피페리딘- 4-일옥시, N-메틸피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4- 일)에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3- (4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4- 시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-(4-시아노메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡 시]에톡시, 2-메틸설포닐에톡시 및 3-메틸설포닐프로폭시로부터 선택되고,
- <168> 2개의 탄소 원자에 결합된 제2의 R¹ 기 내의 임의의 CH₂ 기는 상기 CH₂ 기 상에 히드록시기 또는 아세톡시기를 보유할 수도 있으며,
- <169> 제2의 R¹ 기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1 또는 2개의 옥소 치환기를 보유할 수도 있고;
- <170> R²는 수소이며;
- <171> n은 0 또는 1이고, R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 5-위치 또는 6-위치에 위치하고 플루오로, 클로로, 트리 플루오로메틸, 시아노, 메틸, 에틸, 에티닐, 메톡시 및 에톡시로부터 선택된다.
- <172> 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 산부가염으로서, 화학식에서
- <173> m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-메톡시기이고, 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하고 2-디메틸아미노에톡시, 3-디메틸아 미노프로폭시, 4-디메틸아미노부톡시, 2-디에틸아미노에톡시, 3-디에틸아미노프로폭시, 4-디에틸아미노부톡시, 2-디이소프로필아미노에톡시, 3-디이소프로필아미노프로폭시, 4-디이소프로필아미노부톡시, 2-(N-이소프로필-N-

메틸아미노)에톡시, 3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시, 4-(N-이소프로필-N-메틸아미노)부톡시, 2-(N-이소부틸-N-메틸아미노)에톡시, 3-(N-이소부틸-N-메틸아미노)프로폭시, 4-(N-이소부틸-N-메틸아미노)부톡시, 2-(N-알릴-N-메틸아미노)에톡시, 3-(N-알릴-N-메틸아미노)프로폭시, 4-(N-알릴-N-메틸아미노)부톡시, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 4-피롤리딘-1-일부톡시, 피롤리딘-3-일옥시, N-메틸피롤리딘-3-일옥시, 피롤리딘-2-일메톡시, 2-피롤리딘-2-일에톡시, 3-피롤리딘-2-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 4-모르폴리노부톡시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 4-피페리디노부톡시, 피페리딘-3-일옥시, N-메틸피페리딘-3-일옥시, 피페리딘-4-일옥시, N-메틸피페리딘-4-일옥시, 피페리딘-3-일메톡시, N-메틸피페리딘-3-일메톡시, N-시아노메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, N-시아노메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 2-호모피페리딘-1-일에톡시, 3-호모피페리딘-1-일프로폭시, 4-호모피페리딘-1-일부톡시, 2-피페라진-1-일에톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-피페라진-1-일프로폭시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-피페라진-1-일부톡시, 4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시, 4-(4-시아노메틸피페라진-1-일)부톡시, 2-(2-피페라진-1-일)에톡시, 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시, 2-메틸설포닐에톡시, 3-메틸설포닐프로폭시, 2-테트라히드로피란-4-일에톡시, 3-테트라히드로피란-4-일프로폭시, 2-피롤-1-일에톡시, 3-피롤-1-일프로폭시, 2-(2-피리딜옥시)에톡시, 3-(2-피리딜옥시)프로폭시, 2-(3-피리딜옥시)에톡시, 3-(3-피리딜옥시)프로폭시, 2-(4-피리딜옥시)에톡시, 3-(4-피리딜옥시)프로폭시, 2-피리딜메톡시, 3-피리딜메톡시 및 4-피리딜메톡시로부터 선택되고,

- <174> 2개의 탄소 원자에 결합된 제2의 R¹ 기 내의 임의의 CH₂ 기는 상기 CH₂ 기 상에 히드록시기를 보유할 수도 있으며,
- <175> 제2의 R¹ 기 내의 임의의 헤테로아릴 기는 클로로, 시아노, 히드록시 및 메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있고, 제2의 R¹ 기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 히드록시, 메틸 및 옥소로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수도 있으며;
- <176> R²는 수소이고;
- <177> n은 0 또는 1이고, R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 6-위치에 위치하고 클로로 및 브로모로부터 선택된다.
- <178> 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염으로서, 화학식에서
- <179> m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-메톡시기이고 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하며, 2-피롤리딘-1-일에톡시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 2-모르폴리노에톡시, 3-모르폴리노프로폭시, 2-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)에톡시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 2-피페리디노에톡시, 3-피페리디노프로폭시, 피페리딘-3-일메톡시, N-메틸피페리딘-3-일메톡시, 피페리딘-4-일메톡시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-피페리딘-3-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-3-일)에톡시, 3-피페리딘-3-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-3-일)프로폭시, 2-피페리딘-4-일에톡시, 2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시, 3-피페리딘-4-일프로폭시, 3-(N-메틸피페리딘-4-일)프로폭시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 2-(4-시아노메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시, 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시, 2-메틸설포닐에톡시, 3-메틸설포닐프로폭시, 2-(4-피리딜옥시)에톡시, 3-피리딜메톡시 및 2-시아노피리드-4-일메톡시로부터 선택되고;
- <180> R²는 수소이고;
- <181> n은 0 또는 1이며;
- <182> R³ 기는 2,3-메틸렌디옥시페닐기의 6-위치에 위치하며 클로로 및 브로모로부터 선택된다.
- <183> 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염으로서, 화학

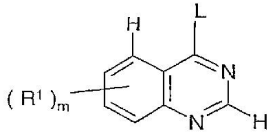
식에서

- <184> m은 2이고, 제1의 R¹ 기는 6-메톡시기이고 제2의 R¹ 기는 7-위치에 위치하며, 3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시, 3-피롤리딘-1-일프로폭시, 3-모르폴리노프로폭시, 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시, 3-피페리디노프로폭시, N-메틸피페리딘-4-일메톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시, 3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시 및 2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시에서 선택되며,
- <185> 2개의 탄소 원자에 결합되어 있는 제2의 R¹ 기 내의 임의의 CH₂ 기는 상기 CH₂ 기 상에 히드록시기를 보유할 수 있으며;
- <186> R²는 수소이고;
- <187> n은 0이다.
- <188> 본 발명의 특히 바람직한 화합물은, 예를 들어
- <189> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린,
- <190> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시]퀴나졸린,
- <191> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린,
- <192> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린,
- <193> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린,
- <194> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- <195> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린,
- <196> 7-(2-히드록시-3-피롤리딘-1-일프로폭시)-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린,
- <197> 7-[2-히드록시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린,
- <198> 7-[3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)-2-히드록시프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린 및
- <199> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-{2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시}퀴나졸린으로부터 선택된 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염이다.
- <200> 본 발명의 또 다른 바람직한 화합물은, 예를 들어
- <201> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린,
- <202> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린,
- <203> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- <204> 4-(6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- <205> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린,
- <206> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-피리딜옥시)에톡시]퀴나졸린,
- <207> 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피리딜메톡시)퀴나졸린,
- <208> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(2-시아노피리드-4-일메톡시)-6-메톡시퀴나졸린 및
- <209> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린으로부터 선택된 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용 산부가염이다.
- <210> 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염은 화학 관련 화합물의 제조에 적용할 수 있는 것으로 알려진 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은, 화학식 1의 퀴나졸린 유도체의 제조에 사용되는 경우 본 발명의 추가의 특징을 제공하며, 다음의 대표적인 방법 변형예에 의해 예시된다. 이 때 다른 언급이 없다면, m, R¹, R², n 및 R³은 전술한 바와 같은 임의의 의미를 나타낸다. 필요한 출발 물질은 유기 화학의 표준 절차에 의

해서 얻을 수 있다. 이러한 출발 물질의 제조는 하기의 대표 방법 변형예와 함께 하기 실시예에 기재되어 있다. 대안적으로, 필요한 출발 물질은 유기 화학 분야에 예시된 유사한 절차로 얻을 수 있다.

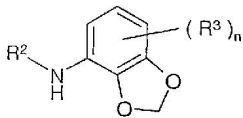
<211> (a) 하기 화학식 2의 퀴나졸린과 하기 화학식 3의 아닐린을 반응시키는 방법.

화학식 2



<212>

화학식 3



<213>

<214> 상기 화학식에서,

<215> L은 치환 가능한 기이고, R¹, R², R³, m 및 n은 임의의 작용기가 보호되는 것을 제외하고는 전술한 바와 같으며, 존재하는 임의의 보호기는 차후에 통상의 방법에 의해 제거된다.

<216> 반응은 적절한 산의 존재 또는 적절한 염기의 존재 하에 편리하게 실시할 수 있다. 적절한 산은, 예컨대 염화수소 또는 브롬화수소 등의 무기산이다. 적절한 염기는, 예컨대 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸모르폴린 또는 디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 등의 유기 아민 염기, 또는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 등의 알칼리 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 또는 수소화나트륨 등의 알칼리 금속 수소화물 등이 있다.

<217> 적절한 치환 가능한 기 L로는 할로게노, 알콕시, 아릴옥시 또는 설포닐옥시기, 예컨대 클로로, 브로모, 메톡시, 펜옥시, 펜타플루오로펜옥시, 메탄설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시기가 있다. 반응은 적절한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸 아세테이트 등의 알코올 또는 에스테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 사염화탄소 등의 할로겐화된 용매, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산 등의 에테르, 톨루엔 등의 방향족 용매, 또는 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸설폭사이드 등의 쌍극자 비양성자성 용매의 존재하에서 편리하게 실시된다. 반응은 예를 들면 10~250℃, 바람직하게는 40~120℃에서 편리하게 실시된다.

<218> 통상적으로, 화학식 2의 퀴나졸린은 이소프로판올 등의 양성자성 용매의 존재하에, 편리하게는 디에틸 에테르중 염화수소 기체 등의 산의 존재 하에서, 25~150℃의 온도, 바람직하게는 반응 용매의 환류 온도 또는 그 부근의 온도에서 화학식 3의 아닐린과 반응시킬 수 있다.

<219> 이 방법으로부터 화학식 1의 퀴나졸린 유도체를 유리 염기의 형태로 얻을 수 있거나, 또는 L이 전술한 바와 같은 화학식 H-L로 표시되는 산과의 염 형태로 얻을 수 있다. 염으로부터 유리 염기를 얻는 것이 바람직한 경우, 염은 적절한 염기, 예를 들면 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸모르폴린 또는 디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 등의 유기 아민 염기, 또는 예를 들면 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 등의 알칼리 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물로 처리할 수 있다.

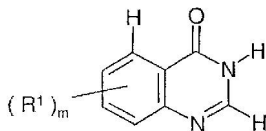
<220> 보호기는 해당 기의 보호에 적절한 것으로 문헌에 기재되어 있거나 당업자에게 공지된 임의의 기들로부터 선택할 수 있고, 통상의 방법에 따라 도입할 수 있다. 보호기는 해당 보호기의 제거에 적절한 것으로 문헌에 기재되거나 당업자에게 공지된 적절한 임의의 편리한 방법으로 제거할 수 있다. 이러한 방법은 분자 내의 다른 기에 대한 방해로 최소한으로 하면서 보호기를 제거할 수 있도록 선택된다.

<221> 편의상 보호기의 특정예를 하기에 제시하였으며, 예를 들면, 저급 알킬에서와 같은 "저급"은 바람직하게는 이

용어가 적용된 기가 1~4개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 이러한 예는 본 발명을 한정하지 않는 것으로 이해하여야 한다. 보호기의 제거를 위한 방법의 특정예도 하기에 제시하였으며, 이것들도 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다. 구체적으로 언급하지 않은 보호기의 사용 및 탈보호 방법도 본 발명의 범위 내에 있는 것은 물론이다.

- <222> 카르복시 보호기는 에스테르 형성 지방족 또는 아릴지방족 알코올의 잔기이거나, 에스테르 형성 실라놀의 잔기일 수 있다(상기 알코올 또는 실라놀은 1~20 탄소 원자를 지니는 것이 바람직함). 카르복시 보호기의 예로는 직쇄형 또는 분지쇄형 사슬 (1-12C)알킬기(예, 이소프로필 및 t-부틸); 저급 알콕시-저급 알킬기(예, 메톡시메틸, 에톡시메틸 및 이소부톡시메틸); 저급 아실옥시-저급 알킬기(예, 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부티릴옥시메틸 및 피발로일옥시메틸); 저급 알콕시카르보닐옥시-저급 알킬기(예, 1-메톡시카르보닐옥시에틸 및 1-에톡시카르보닐옥시에틸); 아릴-저급 알킬기(예, 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 벤즈히드릴 및 프탈리딜); 트리(저급 알킬)실릴기(예, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 트리(저급 알킬)실릴-저급 알킬기(예, 트리메틸실릴에틸); 및 (2-6C)알케닐기(예, 알릴) 등이 있다. 특히 카르복실 보호기의 제거에 적절한 방법은, 예컨대 산-, 염기-, 금속- 또는 효소- 촉매화된 분해 방법을 포함한다.
- <223> 히드록시 보호기의 예로는 저급 알킬기(예, t-부틸), 저급 알케닐기(예, 알릴); 저급 알카노일기(예, 아세틸); 저급 알콕시카르보닐기(예, t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐기(예, 알릴옥시카르보닐); 아릴-저급 알콕시카르보닐기(예, 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐 및 4-니트로벤질옥시카르보닐); 트리(저급 알킬)실릴(예, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴) 및 아릴-저급 알킬(예, 벤질)기 등이 있다.
- <224> 아미노 보호기의 예로는 포르밀, 아릴-저급 알킬기(예, 벤질 및 치환된 벤질, 4-메톡시벤질, 2-니트로벤질 및 2,4-디메톡시벤질, 및 트리페닐메틸); 디-4-아니실메틸 및 푸릴메틸기; 저급 알콕시카르보닐(예, t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐(예, 알릴옥시카르보닐); 아릴-저급 알콕시카르보닐기(예, 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐 및 4-니트로벤질옥시카르보닐); 트리알킬실릴(예, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 알킬리덴(예, 메틸리덴) 및 벤질리덴 및 치환된 벤질리덴기 등이 있다.
- <225> 히드록시 및 아미노 보호기의 제거에 적절한 방법은, 예를 들면 2-니트로벤질옥시카르보닐 등의 기에 대한 산-, 염기-, 금속- 또는 효소-촉매화된 가수분해 방법, 벤질 기에 대한 수소화 방법 및 2-니트로벤질옥시카르보닐 등의 기에 대한 광분해 방법을 포함한다.
- <226> 반응 조건 및 시약에 대한 일반적인 지침에 대해서는 문헌[Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, John Wiley & Sons, 1992, 발행]에, 보호기에 대한 일반적인 지침에 대해서는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, by T. Green의 다수, John Wiley & Sons 발행]을 참조.
- <227> 화학식 2의 퀴나졸린 출발 물질은 통상의 절차로 얻을 수 있다. 예를 들어, 하기 화학식 4의 3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 할로겐화제, 예컨대 티오닐 클로라이드, 포스포릴 클로라이드 또는 사염화탄소와 트리페닐포스핀의 혼합물과 반응시킬 수 있다.

화학식 4

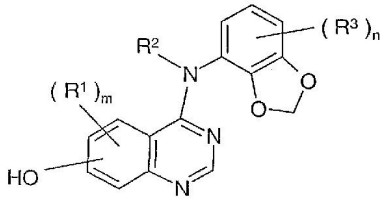


- <228>
- <229> 상기 화학식에서,
- <230> R¹ 및 m은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호된다는 것 외에는 상기 정의한 바와 같고, 이후에 존재하는 임의의 보호기는 통상의 방법으로 제거된다.
- <231> 필요에 따라, 이렇게 얻은 4-클로로퀴나졸린을 탄산칼륨 등의 적절한 염기의 존재하에, 그리고 N,N-디메틸포름아미드 등의 적절한 용매의 존재하에 펜타플루오로페놀과 반응시켜 4-펜타플루오로페녹시퀴나졸린으로 전환시킬 수 있다.

<232> 화학식 3의 2,3-메틸렌디옥시아닐린 출발 물질을 실시예에 예시된 바와 같은 통상의 절차에 의해서 얻을 수 있다.

<233> (b) 하나 이상의 R¹기가 Q¹-X¹-기인 화학식 1의 화합물[여기서 Q¹은 아릴-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알킬-(1-6C)알킬, (3-7C)시클로알케닐-(1-6C)알킬, 헤테로아릴-(1-6C)알킬 또는 헤테로시클릴-(1-6C)알킬이거나 경우에 따라 치환된 알킬기이고, X¹은 산소 원자임]을 제조하는 경우, 편리하게는 적절한 탈수제의 존재하에 하기 화학식 5의 퀴나졸린을 적절한 알코올[필요에 따라 임의의 작용기가 보호되며, 차후에 존재하는 임의의 보호기는 통상의 수단으로 제거됨]과 커플링시키는 방법.

화학식 5



<234>

<235> 상기 식에서, m, R¹, R², n 및 R³은 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되어 있는 것을 제외하고는 전술한 바와 같다.

<236> 적절한 탈수화제의 예로는, 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 등의 카르보디이미드 시약, 또는 디에틸 또는 디-t-부틸 아조디카르복실레이트 등의 아조 화합물과 트리페닐포스핀 등의 포스핀의 혼합물이 있다. 적절한 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들면 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 또는 사염화탄소 등의 할로젠화된 용매의 존재하에, 10~150℃, 바람직하게는 상온 또는 그 부근의 온도에서 반응시키는 것이 편리하다.

<237> 반응은 적절한 불활성 용매 또는 희석제, 예컨대 할로젠화된 용매(예, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 사염화탄소)의 존재 하에, 10~150℃의 온도, 바람직하게는 상온 또는 그 부근의 온도에서 실시하는 것이 편리하다.

<238> (c) R¹은 아미노-치환된 (1-6C)알콕시기(예, 2-호모피페리딘-1-일에톡시 또는 3-디메틸아미노프로폭시)인 화학식 1의 화합물을 제조하는 경우, R¹이 할로게노-치환된 (1-6C)알콕시기인 화학식 1의 화합물을 헤테로시클릴 화합물 또는 적절한 아민과 반응시키는 방법.

<239> 반응은, 10~150℃의 온도, 바람직하게는 상온 또는 그 부근의 온도에서 전술한 바와 같은 적절한 불활성 희석제 또는 담체의 존재하에 실시하는 것이 편리하다.

<240> (d) R¹이 히드록시기인 화학식 1의 화합물을 제조하는 경우, R¹이 (1-6C)알콕시 또는 아릴메톡시기인 화학식 1의 퀴나졸린 유도체를 분해하는 방법.

<241> 분해 반응은 이러한 변형에 대해 공지된 여러 절차 중 임의의 절차로 편리하게 실시할 수 있다. R¹이 (1-6C)알콕시기인 화학식 1의 화합물의 분해 반응은, 예컨대 퀴나졸린 유도체를 나트륨 에탄티올레이트 등의 알칼리 금속 (1-6C)알킬설피드로 처리하거나, 또는 리튬 디페닐포스피드 등의 알칼리 금속 디아릴포스피드로 처리하여 실시할 수 있다. 선택적으로, 분해 반응은 예를 들면 퀴나졸린 유도체를 삼브롬화붕소 등의 붕소 또는 알루미늄 트리할로젠화물로 처리하여 실시되는 것이 적절하다. R¹이 아릴메톡시기인 화학식 1의 화합물의 분해 반응은, 예를 들면 팔라듐 등의 적합한 금속 촉매의 존재하에 퀴나졸린 유도체를 수소화시키거나, 또는 트리플루오로아세트산 등의 유기산 또는 무기산과 반응시켜 실시할 수 있다. 이러한 반응은 상기에 정의된 바와 같은 적합한 불활성 용매 또는 희석제의 존재하에, 그리고 10~150℃, 바람직하게는 상온에서 또는 상온 부근의 온도에서 실시하는 것이 바람직하다.

<242> (e) R¹기가 1차 또는 2차 아미노기를 포함하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 경우, R¹기가 보호된 1차 또는 2차 아미노기를 포함하는 화학식 1의 해당 화합물을 분해하는 방법.

- <243> 아미노기에 대한 적절한 보호기는, 예를 들어 아미노기에 대해 전술한 보호기 중 임의의 것이다. 이러한 아미노 보호기를 분해하기 위한 적절한 방법은 전술되어 있다. 특히, 적합한 보호기는 t-부톡시카르보닐기 등의 저급 알콕시카르보닐기이고, 이 기는 산 촉매화된 가수분해에서와 같은 통상의 반응 조건하에서, 예를 들면 트리플루오로아세트산의 존재하에서 분해될 수 있다.
- <244> (f) R¹ 기가 (1-6C)알콕시 또는 치환된 (1-6C)알콕시기 또는 (1-6C)알킬아미노 또는 치환된 (1-6C)알킬아미노기를 포함하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 경우, 편리하게는 전술한 바와 같은 적절한 염기의 존재 하에 R¹기가 적절한 히드록시기 또는 1차 또는 2차 아미노기를 포함하는 화학식 1의 퀴나졸린 유도체를 알킬화하는 방법.
- <245> 적합한 알킬화제는, 편리하게는 전술한 적절한 염기의 존재 하에, 전술한 적절한 불활성 용매 또는 희석제 중에서, 그리고 예컨대 10~140℃의 온도, 편리하게는 상온 또는 그 부근의 온도에서, 예를 들어 히드록시를 알콕시 또는 치환된 알콕시기로 알킬화시키거나, 또는 아미노를 알킬아미노 또는 치환된 알킬아미노로 알킬화시키기 위해 당업계에 공지된 임의의 제제로서, 예를 들면 알킬 또는 치환된 알킬 할로겐화물, 예컨대 (1-6C)알킬 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드, 또는 치환된 (1-6C)알킬 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드가 있다.
- <246> 편리하게는 R¹이 (1-6C)알킬아미노 또는 치환된 (1-6C)알킬아미노기인 화학식 1의 화합물의 제조를 위해, 환원성 아민화 반응을 사용할 수 있다. 예를 들어, R¹이 N-메틸기를 함유하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 경우, N-H기를 함유하는 해당 화합물을 적절한 환원제의 존재 하에 포름알데히드와 반응시킬 수 있다. 적절한 환원제의 예로는, 수소화물 환원제, 예컨대 수소화리튬알루미늄 등의 알칼리 금속 알루미늄 수소화물, 또는 바람직하게는 알칼리 금속 붕수소화물, 예컨대 붕수소화나트륨, 시아노붕수소화나트륨, 트리에틸붕수소화나트륨, 트리메톡시붕수소화나트륨 및 트리아세톡시붕수소화나트륨이 있다. 반응은, 예를 들면 수소화리튬알루미늄 등의 더욱 강력한 환원제의 경우 테트라히드로푸란 및 디에틸 에테르, 트리아세톡시붕수소화나트륨 및 시아노붕수소화나트륨 등의 보다 덜 강력한 환원제의 경우 메탄올 및 에탄올 등의 양성자 용매 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 불활성 용매 또는 희석제 중에서 실시하는 것이 편리하다. 이 반응은 10~80℃, 편리하게는 상온 또는 그 부근의 온도에서 실시된다.
- <247> (g) R¹이 아미노-히드록시-2중 치환된 (1-6C)알콕시기(예, 2-히드록시-3-피롤리딘-1-일프로폭시 또는 3-[N-알릴-N-메틸아미노]-2-히드록시프로폭시)인 화학식 1의 화합물을 제조하는 경우, R¹기가 에폭시-치환된 (1-6C)알콕시기를 포함하는 화학식 1의 화합물을 헤테로시클릴 화합물 또는 적절한 아민과 반응시키는 방법
- <248> 이 반응은 10~150℃, 바람직하게는 상온 또는 그 부근의 온도에서 전술한 바와 같은 적절한 불활성 희석제 또는 담체의 존재하에 실시하는 것이 편리하다.
- <249> (h) R¹ 기가 히드록시기를 포함하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 경우, R¹ 기가 보호된 히드록시기를 포함하는 화학식 1의 해당 화합물을 분해하는 방법.
- <250> 히드록시기에 대한 적절한 보호기는, 예컨대 전술한 보호기 중 임의의 것이다. 이러한 히드록시 보호기의 분해에 적절한 방법은 전술되어 있다. 특히, 적절한 보호기는 염기 촉매 조건과 같은 통상의 반응 조건, 예컨대 암모니아의 존재 하에 분해될 수 있는 아세틸기와 같은 저급 알카노일기이다.
- <251> 화학식 1의 퀴나졸린 유도체의 약학적 허용성이 필요한 경우, 예컨대 산 부가염은 통상의 절차를 사용하여 적절한 산과 퀴나졸린 유도체의 반응으로 얻을 수 있다.
- <252> 생물학적 분석
- <253> 하기의 분석은 c-Src 티로신 키나제 억제제, c-Src 형질감염된 섬유아세포 증식의 시험관내 억제제, A549 인간의 폐 중앙 세포 이동의 시험관내 억제제 및 누드 마우스에서 A549 조직의 이종이식편 성장의 생체내 억제제로서의 본 발명의 화합물의 효과를 측정하는 데 사용할 수 있다.
- <254> (a) 시험관내 효소 평가
- <255> 티로신을 함유하는 폴리펩티드 기질의 효소 c-Src 키나제에 의한 인산화를 억제하는 테스트 화합물의 성능은 통상의 Elisa 분석법을 사용하여 평가하였다.
- <256> 기질 용액[나트륨 아지드 0.2 mg/ml를 함유하는 포스페이트 완충 염수(PBS) 중 폴리아미노산 Poly(Glu, Tyr)4:1(시그마 카탈로그 번호 P0275)의 20 μg/ml 용액 100 μl]을 다수의 Nunc 96-웰 면역판(카탈로그 번호

439454)의 각 웰에 첨가하고, 이 판을 밀봉시키고, 4°C에서 16 시간 동안 보관한다. 과량의 기질 용액은 버리고, 소의 혈청 알부민(BSA; PBS 중 5% 용액 150 μ l) 분액을 기질이 코팅된 각 분석 웰로 이동시키고, 상온에서 1 시간 동안 항온 처리하여 비특이적 결합을 차단하였다. 이 분석판 웰을, 0.05% v/v Tween 20을 함유하는 PBS(PBST)와 HEPES pH 7.4 완충액(50 mM, 300 μ l/웰)으로 차례로 세척한 다음, 블롯팅 건조시켰다.

<257> 각각의 테스트 화합물을 디메틸 설폭시드에 용해시키고, 증류수로 희석하여 일련의 희석액(100 μ M~0.001 μ M)을 얻었다. 테스트 화합물의 각 희석액의 일부(25 μ l)를 세척된 분석판내에 있는 웰로 이동시켰다. "전체" 대조군 웰은 화합물 대신에 희석된 DMSO를 함유하였다. 아데노신-5'-트리포스페이트(ATP; 40 μ M)를 함유하는 염화마그네슘 수용액의 분액(25 μ l)을, ATP 없이 염화마그네슘을 함유하는 "공시험" 대조군 웰을 제외한 모든 테스트 웰에 첨가하였다.

<258> 활성 인간 c-Src 키나제(업스테이트 바이오테크놀로지 인코포레이티드에서 제품 14-117로 시판되는 Sf9 곤충 세포에서 발현되는 재조합 효소)는, 사용 직전에 1:10,000의 비율까지 100 mM의 HEPES pH 7.4 완충 용액, 0.2 mM의 나트륨 오르토바나데이트, 2 mM의 디티오프레이톨 및 0.02% BSA를 함유하는 효소 희석제를 사용하여 희석하였다. 반응을 개시하기 위해서, 새롭게 희석된 효소의 분액(50 μ l)을 각 웰에 첨가하고, 판은 상온에서 20 분 동안 항온배양하였다. 각 웰에서의 상청액은 버리고, 웰은 PBST로 두 번 세척하였다. 마우스 IgG 항포스포티로신 항체(업스테이트 바이오테크놀로지 인코포레이티드 제품 05-321로 시판; 100 μ l)는 0.5% w/v BSA를 함유하는 PBST를 사용하여 1:6,000의 비율까지 희석시키고, 각 웰에 첨가하였다. 판은 상온에서 1 시간 동안 항온배양하였다. 상청액을 제거하고, 각 웰은 PBST로 4회 세척하였다. 호스 라디쉬 퍼옥시다제(HRP)-연결된 양 항마우스 Ig 항체(아머삼 카탈로그 번호 NXA 931; 100 μ l)는 0.5% w/v BSA를 함유하는 PBST를 사용하여 1:500의 비율까지 희석시키고 각 웰에 첨가하였다. 판을 상온에서 1 시간 항온배양하였다. 상청액을 제거하고, 웰을 PBST로 4회 세척하였다.

<259> PCSB 캡슐(시그마 카탈로그 번호 P4922)을 증류수(100 ml)에 용해시켜서, 0.03% 나트륨 퍼보레이트를 함유하는 포스페이트-시트레이트 pH5 완충액(50 mM)을 제공하였다. 이 완충 용액의 분액(50 ml)을 2,2'-아지노비스(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산)(ABTS; 비링거 카탈로그 번호 1204 521)의 50 mg의 정제와 혼합하였다. 생성 용액의 분액(100 μ l)을 각 웰에 첨가하였다. 판독 분광 광도계를 사용하여 405 nm에 측정되는 "전체" 대조군 웰의 광학 밀도가 약 1.0이 될 때까지 판을 20~60 분 동안 상온에서 항온배양하였다. "공시험"(ATP 없음) 및 "전체"(화합물 없음) 대조군 값을 사용하여 효소 활성의 50% 억제를 나타내는 테스트 화합물의 희석 범위를 결정하였다.

<260> (b) 시험판내에서 c-Src 형질감염된 NIH 3T3 (c-src 3T3) 섬유아세포 증식분석

<261> 이 분석은 인간 c-Src의 활성화 변종(Y530F)으로 안정하게 형질감염된 국립 보건원(NIH) 마우스 3T3 섬유아세포의 증식을 억제하는 테스트 화합물의 성능을 측정하였다.

<262> Shalloway와 다수의 문헌[Cell, 1987, 49, 65-73]에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여, NIH 3T3 세포를 인간 c-Src의 활성화 변종(Y530F)으로 형질감염시켰다. 생성된 c-Src 3T3 세포는 통상 1 웰당 1.5×10^4 세포의 비율로, 0.9% 염화나트륨 수용액중의 돌베코 변형 이글 배지(DMEM; 시그마) + 0.5% 소 태아 혈청(FCS), 2 mM 글루타민, 100 유닛/ml 페니실린 및 0.1 mg/ml 스트렙토마이신을 포함하는 분석 배지를 각각 함유하는 96-웰 조직배양-처리된 투명한 평가판(코스타)에 접종하였다. 판을 가슴(7.5% CO₂; 95% 공기) 항온기내에 두고 밤새도록 37°C에서 항온배양하였다.

<263> 테스트 화합물을 DMSO에 용해시켜 10 mM 모액을 형성하였다. 모액의 분액을 상기 기재된 DMEM 배지로 희석하고, 적절한 웰에 첨가하였다. 여러가지 희석액을 제조하여 테스트 농도의 범위를 제공하였다. 테스트 화합물이 첨가되지 않은 대조군 웰을 각 판에 포함시켰다. 판을 가슴(7.5% CO₂; 95% 공기) 항온기에 두고 밤새도록 37°C에서 항온배양하였다.

<264> BrdU 표지화 시약(비링거 만하임 카탈로그 번호 647 229)은 0.5% FCS를 함유하는 DMEM 배지내에서 1:100의 비율까지 희석시켰고, 그 분액(20 μ l)을 최종 농도가 10 μ M이 되도록 각 웰에 첨가하였다. 판을 2 시간 동안 37°C에서 항온처리하였다. 배지를 따라내었다. 변성 용액(FixDenat 용액, 비링거 만하임 카탈로그 번호 647 229; 50 μ l)을 각 웰에 첨가하고, 각 판을 상온에서 45 분 동안 판 진탕기에 두었다. 상청액을 따라내고, 웰은 PBS(1웰당 200 μ l)로 세척하였다. 항-BrdU-퍼옥시다제 용액(비링거 만하임 카탈로그 번호 647 229)은 1% BSA 및 0.025% 건조 탈지유[영국 스탠포드 소재의 프리미어 베버리지의 Marvel(등록상표)]를 함유하는 PBS 중에서 1:100의 비율까지 희석시켰고, 생성 용액의 분액(100 μ l)을 각 웰에 첨가하였다. 판은 상온에서 90 분 동안 판 진탕기에 두었다. 판을 PBS로 5회 세척하여 결합되지 않은 항체 접합체를 확실하게 제거하였다. 판을 블롯팅 건조시키고,

테트라메틸벤지딘 기질 용액(보링거 만하임 카탈로그 번호 647 229; 100 μ l)을 각 웰에 첨가하였다. 10~20 분 발색되는 동안에 판 진탕기상에서 판을 부드럽게 교반하였다. 세포의 흡광도는 690 nm에서 측정하였다. 각 시험 화합물의 농도 범위에서 세포 증식의 억제도를 측정하고, 항증식성 IC_{50} 값을 유도하였다.

<265> (c) 시험관내 미세액적 이동 평가

<266> 이 평가는 유착성의 포유동물 세포주, 예를 들면 인간 종양 세포주 A549의 이동을 억제하는 테스트 화합물의 성능을 측정한다.

<267> 10% FCS, 1% L-글루타민 및 0.3% 아가로스(디프코 카탈로그 번호 0142-01)를 함유하는 RPMI 배지(시그마)를 수조에서 37°C로 가온하였다. 2% 한천 수용액 모액을 오토클레이브하고, 42°C에서 보관하였다. 한천 용액의 분액(1.5 ml)을 사용 직전에 RPMI 배지(10 ml)에 첨가하였다. A549 세포(수탁 번호 ATCC CCL185)를 배지내에서 2×10^7 세포/ml의 농도로 현탁시키고, 37°C의 온도에서 유지하였다.

<268> 피펫을 사용하여 세포/아가로스 혼합물의 액적(2 μ l)을 다수의 96-웰의, 평평한 바닥으로 된 비-조직-배양-처리된 미량역가판(바비 스테릴린 카탈로그 번호 642000)의 각 웰의 중앙으로 이동시켰다. 판을 일시적으로 얼음위에 두어서 아가로스 함유 액적의 겔화를 가속화시켰다. 4°C까지 냉각된 배지의 분액(90 μ l)을, 미세액적이 손상되지 않도록 주의하면서 각 웰로 이동시켰다. 상기에 개시된 바와 같이 RPMI 배지를 사용하여 DMSO 중의 10 mM 모액으로 테스트 화합물을 희석하였다. 희석된 테스트 화합물의 분액(10 μ l)을 다시 미세액적이 손상되지 않도록 주의하면서 각 웰로 이동시켰다. 판을 가습(7.5% CO₂; 95% 공기) 항온기에 두고 약 48 시간 동안 37°C에서 항온배양하였다.

<269> 육안으로 이동을 평가하고, 이동 거리는 뒤에서부터 한천 액적의 연부까지로 측정하였다. 이동 억제 IC_{50} 은 테스트 화합물의 농도에 대한 평균 이동 측정값을 플롯하여 유도하였다.

<270> (d) 생체내 A549 이종이식편 성장 분석

<271> 이 테스트는 무흉선 누드 마우스(Alderley Park nu/nu 종)에서 종양으로서 성장하는 A549 인간 암종의 성장을 억제하는 화합물의 성능을 측정한다. 마트리겔(matrigel)(백톤 디킨슨 카탈로그 번호 40234)내의 약 5×10^6 A549 세포 전체를 각 테스트 마우스의 좌측 옆구리에 피하 주사하고, 약 14일 동안 종양이 성장하도록 하였다. 종양 크기는 매주 2회 캘리퍼를 사용하여 측정하고, 이론 부피를 계산하였다. 대략 동일한 평균 종양 부피의 대조군 및 처리군을 제공하는 동물을 선택하였다. 1% 폴리소르베이트 부형제 중의 볼 분쇄된 현탁액으로서 테스트 화합물을 제조하였고, 약 28 일 동안 1일 1회 경구 투여하였다. 종양 성장에 대한 효과를 평가하였다.

<272> 화학식 1의 화합물의 약리학적 특성은 예상되는 바와 같이 구조 변화에 따라서 달라지지만, 일반적으로 화학식 1의 화합물이 갖는 활성은 상기 테스트 (a), (b), (c) 및 (d) 중 1 이상에서 하기 농도 또는 용량으로 나타낼 수 있다.

<273> 테스트 (a): 예를 들면 0.001~10 μ M 범위의 IC_{50}

<274> 테스트 (b): 예를 들면 0.01~20 μ M 범위의 IC_{50}

<275> 테스트 (c): 예를 들면 0.01~25 μ M 범위의 활성

<276> 테스트 (d): 예를 들면 1~200 mg/kg/일 범위의 활성

<277> 테스트 (d)에서는, 본 발명의 테스트된 화합물의 유효량에서 생리학적으로 허용되지 않는 독성이 관찰되지 않았다. 따라서, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적 허용범이 이후에 정의되는 용량 범위로 투여되는 경우 부적절한 독성 효과는 나타나지 않을 것이다.

<278> 본 발명의 추가의 측면에 따라서, 약학적 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 상기에 정의된 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용범을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

<279> 본 발명의 조성물은 경구용(예, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르), 국부용(예, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입에 의한 투여용(예, 미분 분말 또는 액체 에어로졸), 취입에 의한 투여용(예, 미분 분말), 또는 비경구 투여용(예, 정맥내, 피하, 근육내 투여용의 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 직장 투약의 좌제)의 적합한 형태일 수

있다.

- <280> 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 통상의 약학적 부형제를 사용하여 통상의 절차에 따라 얻을 수 있다. 따라서, 경구용인 조성물은 예를 들면 1 이상의 착색제, 감미제, 방항제 및/또는 방부제를 포함할 수 있다.
- <281> 1회 제형을 제조하기 위해 1 이상의 부형제와 혼합되는 활성 성분의 양은 치료하고자 하는 숙주 및 특정 투여 경로에 따라서 달라져야 한다. 예를 들면, 인간에게 경구 투여하기 위한 제제는, 일반적으로 총 조성물의 약 5 ~ 약 98 중량%로 다양할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 혼합된, 예를 들면 0.5 mg~0.5 g의 활성제 화합물(보다 적절하게는 0.5~100 mg, 예컨대 1~30 mg)을 포함할 것이다.
- <282> 화학식 1의 화합물의 치료 또는 예방을 위한 용량 크기는, 공지된 약제의 원리에 따라서, 증상의 특성 및 경중, 동물 또는 환자의 연령 및 성별에 따라서 달라지는 것이 당연하다.
- <283> 치료 또는 예방 목적으로 화학식 1의 화합물을 사용하는 데 있어서, 체중 1 kg당 0.1 mg~75 mg 범위의 1 일 용량이 제공되도록 화학식 1의 화합물을 투여하는 것이 일반적이며, 필요에 따라서는 분할 투여한다. 일반적으로 비경구 경로로 투여되는 경우에는 더 소량의 용량을 투여한다. 따라서, 예를 들어 정맥내 투여하는 경우, 예를 들면 체중 1 kg당 0.1 mg~30 mg 범위의 용량이 사용되는 것이 일반적이다. 유사하게 흡입 투여하는 경우, 예를 들면 체중 1 kg당 0.05 mg~25 mg 범위의 용량이 사용될 것이다. 그러나, 경구 투여가 바람직하고, 특히 정제 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 통상적으로, 단위 제형은 본 발명의 화합물 약 0.5 mg~0.5 g을 포함할 것이다.
- <284> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 처치에 의한 인간 및 동물의 치료 방법에서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염이 제공된다.
- <285> 진술한 바와 같이, c-Src 비수용체 티로신 키나제의 주된 역할은, 국소화된 종양이 혈류로의 산포 단계, 다른 조직의 침입 단계 및 전이성 종양 성장의 개시 단계를 통해서 진행되는 데 필요한 세포의 운동성을 통제하는 것으로 알려져 있다. 본 발명자들은 본 발명의 퀴나졸린 유도체가 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 변환 단계에 관련된 c-Src 키나제 등의 1 이상의 비수용체 티로신-특이적 단백질 키나제의 억제를 통해서 생기는 것으로 생각되는 유효한 항종양 활성을 갖는다는 것을 발견하였다.
- <286> 따라서, 본 발명의 퀴나졸린 유도체는 항종양제, 특히 전이성 종양 성장의 억제를 일으키는 포유동물 암 세포의 이동성, 산포성 및 침입성의 선택적 억제제로서 중요하다. 특히, 본 발명의 퀴나졸린 유도체는 고형 종양 질병의 억제 및/또는 치료에 사용하는 함침입제로서 중요하다. 특히, 본 발명의 화합물은 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 변환 단계에 관련된 c-Src 키나제 등의 복수의 비수용체 티로신 키나제 1 이상의 억제에 감수성인 종양의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다. 또한, 본 발명의 화합물은 효소 c-Src의 억제에 의해서 단독으로 또는 부분적으로 매개되는 종양의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다. 즉 이 화합물을 이용하면 이러한 치료가 필요한 온혈 동물에서 c-Src 효소 억제 효과를 생성할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다.
- <287> 따라서, 본 발명의 이 측면에 따라서 고형 종양 질병의 억제 및/또는 치료에서 함침입제로서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 용도가 제공된다.
- <288> 본 발명의 이 측면의 추가의 특징에 따르면, 고형 종양 질병의 억제 및/또는 치료가 필요한 사람 등의 온혈 동물에게 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 이러한 치료가 필요한 상기 동물에서 고형 종양 질병의 억제 및/또는 치료에 의해서 함침입성 효과를 생성하는 방법을 제공한다.
- <289> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 사람 등의 온혈 동물에서 고형 종양 질병의 억제 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 용도가 제공된다.
- <290> 본 발명의 이 측면의 추가의 특징에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 사람 등의 온혈 동물에 투여하는 단계를 포함하는 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 필요한 사람 등의 온혈 동물에서 고형 종양 질병을 예방 또는 치료하기 위한 방법이 제공된다.
- <291> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 변환 단계에 관련된 c-Src 키나제 등의 비수용체 티로신 키나제 억제에 감수성인 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제

조에서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 용도가 제공된다.

- <292> 본 발명의 이 측면의 추가의 특징에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 변환 단계에 관련된 c-Src 키나제 등의 비수용체 티로신 키나제 억제에 감수성인 종양의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- <293> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, c-Src 키나제 억제 효과를 제공하는데 있어서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 용도가 제공된다.
- <294> 본 발명의 이 측면의 추가의 특징에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 단계를 포함하는, c-Src 키나제 억제 효과를 제공하는 방법이 제공된다.
- <295> 상기 정의된 항침입성 치료는 단일 요법으로서 적용할 수 있거나, 또는 본 발명의 퀴나졸린 유도체 치료와 함께 통상의 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 병행할 수 있다. 이러한 화학 요법은 하기 카테고리의 항종양제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- <296> (i) 기타 항침입제 (예, 마리아스타트 등의 메탈로프로테인아제 억제제 및 유로키나제 플라스미노겐 활성화 수용체 작용의 억제제);
- <297> (ii) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은 항증식성/항신생물성 약제와 이의 조합물, 예컨대 알킬화제(예, 시스-플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판 및 니트로소우레아); 항대사물질(예, 5-플루오로우라실 및 테가푸르와 같은 플루오로피리미딘, 칼티트렉시드, 메토틱세이트, 시토신 아라비노시드 및 히드록시우레아 등의 항엽산제(antifolate), 또는 예를 들면 (2S)-2-{o-플루오로-p-[N-(2,7-디메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일메틸)-N-(프로프-2-인일)아미노]벤즈아미도}-4-(테트라졸-5-일)부티르산 등의 유럽 특허 출원 제562734에 개시된 바람직한 항대사물질); 항종양 항생제(예, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신 등의 안트라사이클린); 항유사분열제(예, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 등의 빈카 알칼로이드 및 탁솔 및 탁소테르 등의 탁소이드); 및 토포이소머라제 억제제(예, 에토포시드 및 테니포시드 등의 에피도폴로톡신, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);
- <298> (iii) 세포 증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐(예 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤록시펜 및 요오독시펜), 항안드로겐(예, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스트로겐(예, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제(예, 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸 및 엑세메스탄), 및 피나스테리드와 같은 5 α -리덕타제 억제제;
- <299> (iv) 성장 인자 작용 억제제, 예를 들면 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제, 예컨대 상피 성장 인자 계열의 억제제[예를 들면, EGFR 티로신 키나제 억제제인 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(ZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(CP 358774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(CI1033)], 예컨대 혈소판 유래 성장 인자 계열의 억제제 및 예컨대 간세포 성장 인자 계열의 억제제; 및
- <300> (v) 항혈관형성제, 예컨대 국제 특허 출원 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 개시된 화합물 등의 혈관 내피 성장 인자를 억제하는 것과 각종 기전에 의해서 작용하는 것(예, 리노미드, 안지오스타틴 및 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능의 억제제).
- <301> 이러한 병행 치료는 치료의 개별 성분을 동시, 순차 또는 별도로 투여하여 달성될 수 있다. 이러한 조합은 상기에 기재된 용량 범위 내의 본 발명의 화합물을 사용하며, 기타의 약학적 활성제도 승인된 투약 범위내에서 사용된다.
- <302> 본 발명의 이 측면에 따르면, 암의 병행 치료를 위한 상기 정의된 화학식 1의 퀴나졸린 유도체와 상기 정의된 추가의 항종양제를 포함하는 약학 생성물이 제공된다.
- <303> 화학식 1의 화합물은 온혈 동물(사람 포함)에 사용하기 위한 치료제로서 중요하지만, 또한 이들은 c-Src의 효과 억제가 필요한 경우에는 항상 유용하다. 따라서, 이들은 새로운 생물학적 테스트의 개발과 새로운 약리학의 조

사에 사용하기 위한 약리적 표준으로서 유용하다.

- <304> 본 발명을 하기 실시예에 예시할 것이며, 일반적으로
 - <305> (i) 특별한 언급이 없으면, 상온(즉, 17~25℃의 범위) 및 아르곤 등의 불활성 기체의 대기하에서 조작하였다;
 - <306> (ii) 증발은 진공에서 회전식 증발에 의해서 실시하고, 워크업 절차는 여과를 통해 잔여 고체를 제거한 후에 실시하였다;
 - <307> (iii) 컬럼 크로마토그래피(순간 절차에 의함) 및 중간 압력 액체 크로마토그래피(MPLC)는 독일 다름슈타트에 소재하는 E. Merck에서 시판되는 Merck Kieselgel 실리카(A9385) 또는 Merck Lichroprep RP-18(Art. 9303) 역상 실리카상에서 실행하거나, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)는 C18 역상 실리카, 예를 들면 Dynamax C-18 60 Å 정제용 역상 칼럼상에서 수행하였다;
 - <308> (iv) 수율이 기재되어 있을 경우, 얻을 수 있는 최대 수율일 필요는 없다;
 - <309> (v) 일반적으로, 화학식 1의 최종 생성물은 만족할 만한 미세 분석값을 갖고, 이들의 구조는 핵 자기 공명(NMR) 및/또는 질량 분광 기법으로 확인하고; 고속 원자 충격(FAB) 질량 분광 데이터는 Platform 분광계를 사용하여 얻을 수 있고, 적절히 양이온 데이터 또는 음이온 데이터를 수집하고; NMR 화학 이동값은 델타 크기[양성자 자기 공명 분광은 400 MHz의 장 강도에서 작동하는 Jeol JNM EX 400 분광계, 300 MHz의 장 강도에서 작동하는 Varian Gemini 2000 분광계 또는 300 MHz의 장 강도에서 작동하는 Bruker AM300 분광계를 사용하여 측정함]로 측정하고; 하기의 약어를 사용하였다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 광폭;
 - <310> (vi) 중간체는 일반적으로 완전히 특성규명되지는 않으며, 순도는 박층 크로마토그래피, HPLC, 적외선(IR) 및/또는 NMR 분석으로 평가하였다;
 - <311> (vii) 녹는점은 보정하지 않은 값이며, Mettler SP62 자동 녹는점 측정 기기 또는 오일조 기기를 사용하여 측정하고; 화학식 1의 최종 산물의 녹는점은 에탄올, 메탄올, 아세톤, 에테르 또는 핵산 등의 유기 용매 또는 혼합물로부터 결정화시킨후에 측정하였다;
 - <312> (viii) 하기 약어를 사용하였다.
- | | | |
|-------|------|--------------|
| <313> | DMF | N,N-디메틸포름아미드 |
| <314> | DMSO | 디메틸설폭시드 |
| <315> | THF | 테트라히드로푸란 |
- [실시예]
- <317> **실시예 1**
- <318> **6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린**
- <319> 4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(0.1g), 2,3-메틸렌디옥시아닐린(0.048 g), 펜탄-2-올(5 ml) 및 이소프로판올 중 염화수소 용액(6 M, 4 액적)의 혼합물을 교반하고 5 시간 동안 100℃로 가열하였다. 생성된 혼합물을 상온으로 냉각시키고 여과시켜 침전물을 분리하고, 펜탄-2-올로 세척한 다음 진공에서 건조하였다. 따라서 디히드로클로라이드염으로서 표제 화합물(0.138 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d6 및 CF₃COOD) 2.35 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 439;
- <320> C₂₃H₂₆N₄O₅ 2HCl 0.5H₂O에 대한 원소 분석:
- <321> 실측치 C, 52.8; H, 5.56; N, 10.68;
- <322> 이론치 C, 53.08; H, 5.62; N, 10.77%.
- <323> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다.
- <324> 2-아미노-4-벤질옥시-5-메톡시벤즈아미드(J. Med. Chem., 1977, 20, 146-149; 10 g), (3-디메틸아미노-2-아자프로프-2-엔-1-일리덴)디메틸암모늄 클로라이드(골드 시약, 7.4 g) 및 디옥산(100 ml)의 혼합물을 교반하고 24시간 동안 가열 환류시켰다. 아세트산나트륨(3.02 g) 및 아세트산(1.65 ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 3시간 더

가열하였다. 혼합물을 증발시키고 물을 잔류물에 첨가하였다. 생성된 고체를 여과시켜 수거하고, 물로 세척하고 건조하였다. 물질을 아세트산으로부터 재결정화하여 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(8.7 g)을 얻었다.

<325> 개시된 바와 같이 반응을 반복한 후에, 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(35 g), 티오닐 클로라이드(440 ml) 및 DMF(1.75 ml)의 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 티오닐 클로라이드를 진공 하에 증발시키고 잔류물을 톨루엔과 함께 3회 공비시켰다. 잔류물을 N-메틸피롤리딘-2-온(250 ml)에 용해시켜 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린 용액을 얻었다.

<326> 페놀(29.05 g)을 N-메틸피롤리딘-2-온(210 ml)에 용해시키고, 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액; 11.025 g)을 냉각하면서 분할 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 점성이 있는 현탁액을 N-메틸피롤리딘-2-온(180 ml)으로 희석하고 밤새 교반하였다. 진술한 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린 용액을 첨가하고, 생성된 현탁액을 교반한 다음 2.5 시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고 격렬히 교반하면서 물(1.5 l)에 부었다. 침전물을 여과시켜 수거하고, 물로 세척한 다음 진공에서 건조하였다. 이렇게 얻은 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 용액을 염수로 세척한 다음 상 분리지를 통해 여과시켰다. 용액을 진공에서 증발시키고, 생성된 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 따라서 7-벤질옥시-6-메톡시-4-페녹시퀴나졸린(87.8 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 4.09 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.42 (m, 12H), 7.63 (s, 1H).

<327> 이렇게 얻은 물질 일부(36.95 g)와 트리플루오로아세트산(420 ml)의 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 물의 존재 하에 기계적으로 교반하고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 염기화시킨 다음 밤새 교반하였다. 물을 버리고, 잔류 고체를 아세톤에 현탁시켰다. 교반 후에, 백색 고체를 여과시켜 수거하고, 아세톤으로 세척하고, 건조하여 7-히드록시-6-메톡시-4-페녹시퀴나졸린(26.61 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 3.97 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.7 (s, 1H).

<328> 7-히드록시-6-메톡시-4-페녹시퀴나졸린(25.27 g), 3-모르폴리노프로필 클로라이드(18.48 g), 탄산칼륨(39.1 g) 및 DMF(750 ml)의 혼합물을 교반하고 3 시간 동안 90°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 여과시켰다. 여과물을 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 하에서 분쇄하였다. 따라서 6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)-4-페녹시퀴나졸린(31.4 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.97 (m, 2H), 2.39 (t, 4H), 2.47 (t, 2H), 3.58 (t, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

<329> 이렇게 얻은 물질과 6N 염산 수용액(800 ml)의 혼합물을 교반하고 1.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 버리고 250 ml의 부피로 농축하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 9로 염기화하고 메틸렌 클로라이드(4 x 400 ml)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 상 분리지로 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트 하에서 분쇄하여 6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(23.9 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.91 (m, 2H), 2.34 (t, 4H), 2.42 (t, 2H), 3.56 (t, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).

<330> 이렇게 얻은 물질, 티오닐 클로라이드(210 ml) 및 DMF(1.8 ml)의 혼합물을 1.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 진공 하에 증발시켜 티오닐 클로라이드를 제거하고, 잔류물을 톨루엔과 함께 3회 공비시켰다. 잔류물을 수중에서 취하고 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 pH8로 염기화시켰다. 생성된 수성층을 메틸렌 클로라이드(4 x 400 ml)로 추출하였다. 혼합 추출물을 물과 염수로 차례로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 증발시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트 하에서 분쇄하여 4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(17.39g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.1-2.16 (m, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.57 (t, 2H), 3.73 (t, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

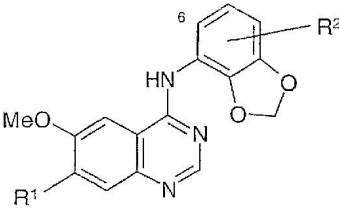
<331> 시약으로서 사용된 3-모르폴리노프로필 클로라이드를 다음과 같이 얻었다.

<332> 모르폴린(52.2 ml), 1-브로모-3-클로로프로판(30 ml) 및 톨루엔(180 ml)의 혼합물을 3 시간 동안 70°C로 가열하였다. 여과시켜 고체를 제거하고 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 생성된 오일을 침전된 추가의 고체로부터 따라 버리고 진공 증류로 오일을 정제하여 3-모르폴리노프로필 클로라이드(37.91 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼:

(DMSO_d₆) 1.85 (m, 2H), 2.3 (t, 4H), 2.38 (t, 2H), 3.53 (t, 4H), 3.65 (t, 2H).

- <333> 출발 물질로서 사용된 2,3-메틸렌디옥시아닐린을 다음과 같이 제조하였다.
- <334> 2,3-디히드록시벤조산(5 g), 메탄올(50 ml) 및 진한 황산(10 액적)의 혼합물을 교반하고 24 시간 동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하였다. 유기 용액을 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켜 메틸 2,3-디히드록시벤조에이트(2.19 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 3.95 (s, 3H), 5.7 (s, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.15 (d, H), 7.35 (d, H).
- <335> 진술한 반응을 반복한 후에, 메틸 2,3-디히드록시벤조에이트(2.8 g), 플루오르화칼륨(4.8 g) 및 DMF(45 ml)의 혼합물을 30분 동안 120℃에서 교반하였다. 디브로모메탄(1.28 ml)을 첨가하고 혼합물을 3 시간 동안 120℃로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 다음 증발시켰다. 석유 에테르(b.p. 40-60℃)와 에틸 아세테이트의 9:1 혼합물을 용출제로 사용한 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 메틸 2,3-메틸렌디옥시벤조에이트(2.3 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 3.95 (s, 3H), 6.1 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).
- <336> 이렇게 얻은 물질, 2N 수산화칼륨 수용액(15.5 ml) 및 메탄올(40 ml)의 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 용액을 처음 부피의 약 1/4로 농축하고 얼음조에서 냉각시켰다. 2N 염산 수용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 3.5로 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과시켜 수거하고, 물과 디에틸 에테르로 순차 세척하였다. 그 결과 2,3-메틸렌디옥시벤조산(1.87 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 6.1 (s, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 13.0 (br s, 1H).
- <337> 이렇게 얻은 물질을 무수 디옥산(30 ml)에 현탁시키고, 무수 디페닐포스포릴 아지드(2.45 ml), 트리에틸아민(1.6 ml) 및 t-부탄올(9 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 5 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 증발로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 5% 구연산 수용액, 물, 중탄산나트륨 수용액과 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 증발시키고, 석유 에테르(b.p. 40-60℃)와 에틸 아세테이트의 19:1 혼합물을 용출제로 사용한 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 잔류물을 정제하였다. 그 결과 t-부틸 2,3-메틸렌디옥시페닐카르바메이트(1.98 g)를 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.55 (s, 9H), 5.95 (s, 2H), 6.4 (br s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.45 (d, 1H).
- <338> 5N 염산 수용액(30 ml)을 에탄올(38 ml) 중 t-부틸 2,3-메틸렌디옥시페닐카르바메이트(1.9g)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 20 시간 동안 상온에서 교반하였다. 에탄올을 증발시키고, 잔여 수성상을 디에틸 에테르로 세척하고, 고체 수산화칼륨을 첨가하여 pH7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 수성상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 2,3-메틸렌디옥시아닐린(1.0 g)을 오일로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 3.0 (br s, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.3 (m, 2H), 7.25 (t, 1H).
- <339> **실시예 2**
- <340> 실시예 1에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 적절한 4-클로로퀴나졸린을 적절한 2,3-메틸렌디옥시아닐린과 반응시켜 표 1에 개시된 화합물을 얻었다. 다른 언급이 없으면, 표 1에 개시된 각 화합물은 디히드로클로라이드 염으로서 얻었다.

표 1

			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">화합물 번호 & 주</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">R¹</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">R²</td> </tr> </table>	화합물 번호 & 주	R ¹	R ²
화합물 번호 & 주	R ¹	R ²	

<341>

[1]	3-(1,1- 디옥소테트라히드로-4H-1,4- 티아진-4-일)프로폭시	수소
[2]	3-피롤리딘-1-일프로폭시	수소
[3]	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	수소
[4]	3-피페리디노프로폭시	수소
[5]	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	수소
[6]	2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시	수소
[7]	메톡시	수소
[8]	벤질옥시	수소
[9]	3-피롤리딘-1-일프로폭시	6-클로로
[10]	3-모르폴리노프로폭시	6-클로로
[11]	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	6-클로로
[12]	N-메틸피페리딘-4-일메톡시	6-클로로
[13]	벤질옥시	6-클로로
[14]	3-모르폴리노프로폭시	6-브로모
[15]	3-메틸설포닐프로폭시	6-브로모
[16]	3-모르폴리노프로폭시	5-메톡시
[17]	2-아세톡시-3-모르폴리노프로폭시	수소
[18]	2-아세톡시-3-피롤리딘-1-일프로폭시	수소
[19]	2-아세톡시-3-피페리디노프로폭시	수소
[20]	2-아세톡시-3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시	수소
[21]	2-아세톡시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시	수소
[22]	3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시	5-메톡시
[23]	2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시	수소
[24]	피페리딘-4-일메톡시	수소
[25]	2-피페리딘-4-일에톡시	수소
[26]	N-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시	수소

<342> 주

<343> [1] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃COOD) 2.35 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.75 (br s, 4H), 3.85 (br s, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 487.

<344> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다.

<345> 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(20.3g), 티오닐 클로라이드(440 ml) 및 DMF(1.75 ml)의 혼합물을 4 시간 동안 가열 환류시켰다. 티오닐 클로라이드를 진공 하에 증발시키고 잔류물을 톨루엔과 함께 3회 공비시켜 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다.

<346> 이렇게 얻은 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린, 탄산칼륨(50 g) 및 4-클로로-2-플루오로페놀(8.8 ml) 및 DMF(500 ml)의 혼합물을 교반하고 5 시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물(2 l)에 붓고 상온에서 수분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 분리하고 물로 세척하였다. 고체를 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 용액을 여과시킨 다음, 탈색용 목탄으로 처리하였다. 생성된 용액을 여과하고 증발시켜 고체를 얻었으며, 이를 디에틸 에테르 하에 분쇄하였다. 그 결과 7-벤질옥시-4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-6-메톡시퀴나졸린(23.2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 3.98 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.42 (m, 9H), 7.69 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

- <347> 이렇게 얻은 물질과 트리플루오로아세트산(15 ml)의 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고, 톨루엔을 첨가한 다음, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 아세톤 하에서 차례로 분쇄하였다. 생성된 침전물을 분리하고 건조하여 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린트리플루오로아세테이트 염(21.8 g)을 얻었으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.
- <348> 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올(4.2 g) 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(11.7 g)을 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(5.0g), 트리부틸포스핀(11.1 ml) 및 메틸렌 클로라이드(150 ml)의 혼합물에 차례로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르(300 ml)로 희석하고, 침전물을 여과시켜 제거하였다. 여과물을 증발시키고, 용출제로서 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 19:1 혼합물을 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 에틸 아세테이트 하에서 분쇄하고 건조하여 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올]-6-메톡시퀴나졸린(5.4g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.86 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.92 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.54 (s, 1H).
- <349> 이렇게 얻은 물질 일부(3.5 g)와 2N 염산 수용액(56 ml)의 혼합물을 교반하고 2 시간 동안 95°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 고체 중탄산나트륨으로 처리하여 진한 페이스트를 얻었으며, 이를 물로 희석하고 여과하였다. 고체를 플라스크로 옮기고 톨루엔과 2회 공비시켜 무수 고체를 얻었다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 19:1 혼합물을 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 고체를 정제하였다. 그 결과 7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올]-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2.26g)을 백색 고체로서 얻었다; 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 368.
- <350> 앞의 반응을 반복한 후에, 7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올]-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4.2 g), 티오닐 클로라이드(45 ml) 및 DMF(0.1 ml)의 혼합물을 2.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 희석하고 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 수중에서 취하고 중탄산나트륨 포화 수용액으로 pH를 8로 염기화시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 유기층을 물과 염수로 차례로 세척하였다. 상분리지를 통해 유기 용액을 여과시키고 증발시켜 오렌지색 고체를 얻었으며, 이를 용출제로서 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 19:1 혼합물을 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하고 건조하여 4-클로로-7-[3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올]-6-메톡시퀴나졸린(2.27 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 386.
- <351> 중간체로서 사용된 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올은 다음과 같이 제조하였다.
- <352> 3-아미노프로판-1-올(0.65 ml) 및 디비닐설펜(1 g)의 혼합물을 45분 동안 110°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 용출제로서 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 19:1 혼합물을 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 3-(1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일)프로판-1-올(0.8 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.7-1.8 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.06 (br s, 8H), 3.25 (s, 1H), 3.78 (t, 2H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 194.
- <353> [2] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃COOD) 1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 423.
- <354> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-7-(3-피롤리딘-1-일)프로판-1-올은 다음과 같이 제조하였다.
- <355> 4-히드록시-3-메톡시벤조산(8.4 g), 3-(피롤리딘-1-일)프로필 클로라이드(J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2272; 14.75 g), 탄산칼륨(13.8 g), 요오드화칼륨(1.66 g) 및 DMF(150 ml)의 혼합물을 교반하고 3 시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 여과시킨 다음, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 에탄올(75 ml)에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 수용액(75 ml)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 90°C로 가열하였다. 혼합물을 증발시켜 농축하고, 진한 수성 염산을 첨가하여 산성화하였다. 생성된 혼합물을 디에틸 에테르로 세척하고, 물로 용출시킨 다음 묽은 염산(pH 2.2) 중 메탄올 구배(0~25%)로 용출시킨 Diaion(미츠비시의 상표명) HP20SS 수지 컬럼을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 메탄올을 증발시켜 제거하고, 수성 잔류물을 동결 건조시켜 3-메톡시-4-(3-피롤리딘-1-일)프로판-1-올벤조산 히드로클로라이드(12.2 g)를 얻었다; NMR 스

펙트럼: (DMSO_{d6} 및 CF₃CO₂D) 2.2 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.5 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.59 (d, 1H).

<356> 이렇게 얻은 물질을 트리플루오로아세트산(40 ml)에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각하였다. 발연 질산(2.4 ml)을 서서히 첨가하였다. 냉각조를 제거하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 얼음과 물의 혼합물을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 증발시켰다. 고체 잔류물을 묽은 염산(pH 2.2)에 용해시키고 수중 메탄올 구배(0~50%)를 사용한 Diaion HP20SS 수지 컬럼을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 증발로 분획을 농축시켜 침전시키고, 이를 수거하고 오산화인 상에서 진공 하에 건조하였다. 그 결과 5-메톡시-2-니트로-4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)벤조산 히드로클로라이드(12.1 g, 90%)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_{d6} 및 CF₃CO₂D) 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

<357> 이렇게 얻은 물질의 일부(9.63 g), 티오닐 클로라이드(20 ml) 및 DMF(0.05 ml)의 혼합물을 1.5 시간 동안 45℃로 가열하였다. 첨가된 톨루엔을 2회 증발시켜 과량의 티오닐 클로라이드를 증발시킴으로서 마지막 미량 성분을 제거하였다. 생성된 고체를 THF(250 ml) 및 메틸렌 클로라이드(100 ml)의 혼합물에 현탁시키고, 30분 동안 혼합물을 통해 암모니아 기포를 발생시켰다. 생성된 혼합물을 상온에서 1.5 시간 더 교반하였다. 휘발물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 물에 용해시키고, 수중 메탄올 구배(0~5%)를 사용한 Diaion HP20SS 수지 컬럼을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획으로부터 용매를 증발로 제거하였다. 잔류물을 소량의 메탄올에 용해시키고 용액을 디에틸 에테르로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과시켜 수거하고, 디에틸 에테르로 세척한 다음 진공에서 건조하여 5-메톡시-2-니트로-4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)벤즈아미드(7.23g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_{d6} 및 CF₃CO₂D) 1.85-1.95 (m, 2H), 2-2.1(m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.6 (s, 1H).

<358> 이렇게 얻은 물질의 일부(1.5 g), 진한 수성 염산(5 ml) 및 메탄올(20 ml)의 혼합물을 50℃로 가온하여 용액을 얻었다. 철 분말(1.3 g)을 분할하여 첨가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각하였다. 불용성 물질은 규조토를 통해 여과시켜 제거하고, 여과물을 증발시켰다. 물로 용출시킨 다음 묽은 수성 염산(pH 2)으로 용출시킨 Diaion HP20SS 수지 컬럼을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 농축하고, 생성 침전물을 여과로 수거하고, 오산화인 상에서 진공 하에 건조하였다. 그 결과 2-아미노-5-메톡시-4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)벤즈아미드 히드로클로라이드(1.44 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_{d6} 및 CF₃CO₂D) 1.9 (br s, 2H), 2.05 (br s, 2H), 2.2 (br s, 2H), 3.05 (br s, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

<359> 앞의 반응을 반복한 후에, 2-아미노-5-메톡시-4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시) 벤즈아미드 히드로클로라이드(5.92 g), 골드 시약(3.5 g) 및 디옥산(50 ml)의 혼합물을 5 시간 동안 가열 환류시켰다. 아세트산(0.7 ml) 및 아세트산나트륨(1.33 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 더 가열 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 수용액으로 pH8로 조정된 다음, 수중 메탄올 구배(0~50%)로 용출시킨 Diaion HP20SS 수지 컬럼에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 농축한 다음 동결 건조하여 6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4.55 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_{d6} 및 CF₃CO₂D) 1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.6-3.7 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

<360> 이렇게 얻은 물질의 일부(1.7 g), 티오닐 클로라이드(25 ml) 및 DMF(0.2 ml)의 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 과량의 티오닐 클로라이드는 증발시키고 톨루엔과 2회 공비시켜 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르에 현탁시키고, 중탄산나트륨의 10% 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켜 4-클로로-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(1.94g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.8 (br s, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.6 (br s, 4H), 2.7 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

<361> [3] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_{d6} 및 CF₃COOD) 2.35 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.3-4.0 (br s, 10H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 452.

<362> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하

였다.

- <363> 3-브로모프로판올(20 ml), N-메틸피페라진(29 ml), 탄산칼륨(83 g) 및 에탄올(200 ml)의 혼합물을 교반하고 20 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 여과시켰다. 여과물을 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔류물은 약 0.2 mmHg 하에 약 60~70°C에서 증류 정제하여 1-(3-히드록시프로필)-4-메틸피페라진(17 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.72 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.2-2.8 (m, 8H), 2.6 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 5.3 (br s, 1H).
- <364> 4-톨루엔설포닐 클로라이드(3.2 g)를 1-(3-히드록시프로필)-4-메틸피페라진(2.4 g), 트리에틸아민(4.6 ml) 및 메틸렌 클로라이드(60 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액과 물로 차례로 세척하고, 상 분리지를 통해 여과시켰다. 유기 여과물을 증발시켜 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 4-톨루엔설포네이트를 오일로서 얻었으며, 이를 정지하면 결정화되었다(3.7 g); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 313.
- <365> 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(3.2g)의 트리플루오로아세트산염, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 4-톨루엔설포네이트(3.0 g), 탄산칼륨(6.1 g) 및 DMF(60 ml)의 혼합물을 5시간 동안 90°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물(700 ml)에 붓고 에틸 아세테이트로 5회 추출하였다. 혼합 추출물을 물, 중탄산나트륨 포화 수용액, 물 및 염수로 차례로 세척하였다. 에틸 아세테이트 용액을 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드, 메탄올 및 진한 수산화암모늄 수용액(0.88 g/ml)의 100:8:1의 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 그 결과 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린(1.64 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.95 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (m, 8H), 2.44 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).
- <366> 앞의 반응을 반복한 후에, 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린(2.6 g) 및 2N 염산 수용액(45 ml)의 혼합물을 교반하고 2 시간 동안 95°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 고체 중탄산나트륨을 첨가하여 염기화하였다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드, 메탄올 및 진한 수산화암모늄 수용액(0.88 g/ml)의 50:8:1의 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(1.8 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 333.
- <367> 앞의 반응을 반복한 후에, 6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2.15g), 티오닐 클로라이드(25 ml) 및 DMF(0.18 ml)의 혼합물을 교반하고, 2시간 동안 가열 환류시켰다. 진공 하에서 티오닐 클로라이드를 증발시키고, 잔류물을 톨루엔과 함께 2회 공비시켰다. 잔류물을 수증에서 취하고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 염기화시키고, 메틸렌 클로라이드로 4회 추출하였다. 혼합 추출물을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 상분리지에 여과시켰다. 여과물을 진공하에 증발시키고, 메틸렌 클로라이드, 메탄올 및 진한 수산화암모늄 수용액(0.88 g/ml)의 100:8:1의 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 고체를 아세톤 하에서 분쇄하고, 여과시키고, 건조하여 4-클로로-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린(1.2 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: M⁺H⁺351.
- <368> [4] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃COOD) 1.4 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H);
- <369> 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 437.
- <370> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-7-(3-피페리디노프로폭시)-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.
- <371> 수산화나트륨(광유 중 60% 현탁액, 1.44 g)을 20분에 걸쳐 DMF(70 ml) 중 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(국제 특허 출원 WO 97/22596호의 실시예 1; 8.46 g) 용액에 분할 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 클로로메틸 피발레이트(5.65 g)를 적하하고 혼합물은 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml)로 희석하고 2N 수성 염산(4 ml)을 함유하는 얼음과 물의 혼합물(400 ml)에 부었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합 추출물을 염수로 세척하고,

황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 석유 에테르(b.p. 60~80°C)의 혼합물 하에서 분쇄하고 생성된 고체를 수거하고 진공에서 건조하였다. 그 결과 7-벤질옥시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(10 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.11 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

<372> 이렇게 얻은 물질의 일부(7 g), 10% 목탄상 팔라듐 촉매(0.7 g), DMF(50 ml), 메탄올(50 ml), 아세트산(0.7 ml) 및 에틸 아세테이트(250 ml)의 혼합물을 40분 동안 수소 대기압에서 교반하였다. 촉매를 여과시켜 제거하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르하에 분쇄하고, 생성 고체를 수거하고, 진공에서 건조하였다. 그 결과 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4.36 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.1 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).

<373> 디에틸 아조디카르복실레이트(3.9 ml)를 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(5 g), 3-브로모프로판올(2.21 ml), 트리페닐포스핀(6.42 g) 및 메틸렌 클로라이드(50 ml)의 교반된 혼합물에 적하하고, 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 19:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 7-(3-브로모프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(6g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.12 (s, 9H), 2.32 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

<374> 이렇게 얻은 물질의 일부(2.89 g) 및 피페리딘(10 ml)의 혼합물을 교반하고 1 시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 염화암모늄 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2.4g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.15 (s, 9H), 1.35-1.5 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H), 1.8-1.9 (d, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

<375> 이렇게 얻은 물질과 메탄올 중 7N 암모니아 수용액(50 ml)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 생성된 고체를 분리하고, 디에틸 에테르, 디에틸 에테르와 메틸렌 클로라이드의 1:1 혼합물로 차례로 세척하고, 진공에서 건조하였다. 그 결과 6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(1.65 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.3-1.4 (m, 2H), 1.4-1.55 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.35 (br s, 4H), 2.4 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

<376> 이렇게 얻은 물질, 티오닐 클로라이드(15 ml) 및 DMF(1.5 ml)의 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 다시 증발시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다(이의 염기도는 6N 수성 수산화나트륨을 첨가하여 pH 10으로 조정하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 4-클로로-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린(1.2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.35-1.45 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 4H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.4 (br s, 4H), 2.45 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.9 (s, 1H).

<377> [5] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃COOD) 1.6 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 423.

<378> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다.

<379> 에틸 아세테이트(75 ml) 중 디-t-부틸 디카르보네이트(41.7 g) 용액을 얼음조에서 0~5°C로 냉각된 에틸 아세테이트(150 ml) 중 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트(30 g)의 교반된 용액에 적하하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 ml)에 부었다. 유기층을 분리하고, 물(200 ml), 0.1N 염산 수용액(200 ml), 중탄산나트륨 포화 수용액(200 ml) 및 염수(200 ml)로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 에틸 N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-카르복실레이트(48g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.25 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8-2.0 (d, 2H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7-2.95 (t,

2H), 3.9-4.1 (br s, 2H), 4.15 (q, 2H).

- <380> THF(180 ml) 중 이렇게 얻은 물질의 용액을 0℃로 냉각하고, 수소화알루미늄리튬(THF 중 1M 용액; 133 ml)을 적하하였다. 혼합물을 2 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 물(30 ml) 및 2N 수산화나트륨 수용액(10 ml)을 차례로 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물은 구조토를 통해 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시메틸피페리딘(36.3 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.05-1.2 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 10H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.6-2.8 (t, 2H), 3.4-3.6 (t, 2H), 4.0-4.2 (br s, 2H).
- <381> 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(42.4 g)을 t-부틸 메틸 에테르(525 ml) 중 N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시메틸 피페리딘(52.5 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 상온에서 15분 동안 교반하였다. 그 다음 얼음조에서 혼합물을 5℃로 냉각시키고, t-부틸 메틸 에테르(525 ml) 중 4-톨루엔설포닐 클로라이드(62.8 g) 용액을, 반응 온도를 약 0℃로 유지하면서 2 시간 동안 적하하였다. 생성된 혼합물을 상온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 석유 에테르(b.p. 60-80℃, 1ℓ)를 첨가하고, 침전물을 여과시켜 제거하였다. 여과물을 증발시켜 고체 잔류물을 얻었으며, 이를 디에틸 에테르에 용해시켰다. 유기 용액을 0.5N 염산 수용액, 물, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 N-t-부톡시카르보닐-4-(4-톨루엔 설포닐옥시메틸)피페리딘(76.7 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, 2H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.0-4.2 (br s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).
- <382> 이렇게 얻은 물질의 일부(40 g)를 DMF(200 ml) 중 에틸 4-히드록시-3-메톡시벤조에이트(19.6 g) 및 탄산칼륨(28 g)의 현탁액에 첨가하고 생성된 혼합물을 교반하고 2.5 시간 동안 95℃로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르의 혼합물과 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 생성된 오일을 석유 에테르(b.p. 60~80℃)로부터 결정화하고, 현탁액을 5℃에서 밤새 보관하였다. 생성된 고체를 여과시켜 수거하고, 석유 에테르로 세척하고, 진공하에 건조하였다. 그 결과 에틸 4-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-3-메톡시벤조에이트(35g)를 얻었다, m.p. 81~83℃; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.2-1.35 (m, 2H), 1.4 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.8-1.9 (d, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.9 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05-4.25 (br s, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H).
- <383> 이렇게 얻은 물질을 포름산(35 ml)에 용해시키고 포름알데히드(12M, 수중 37%, 35 ml)를 첨가하고, 혼합물을 교반하고 3 시간 동안 95℃로 가열하였다. 생성된 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 염화수소(디에틸 에테르 중 3M 용액; 40 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 고체가 형성될 때까지 혼합물을 분쇄하였다. 고체를 수거하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 50℃에서 밤새 진공 하에 건조하였다. 그 결과 에틸 3-메톡시-4-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)벤조에이트(30.6 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.29 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 2.0-2.15 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.35-3.5 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.9-4.05 (br s, 2H), 4.3 (q, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.6 (d, 1H).
- <384> 이렇게 얻은 물질을 메틸렌 클로라이드(75 ml)에 용해시키고, 용액을 얼음조에서 0~5℃로 냉각하였다. 트리플루오로아세트산(37.5 ml)을 첨가한 다음 메틸렌 클로라이드(15 ml) 중 발연 질산(24 M; 7.42 ml)의 용액을 15분에 걸쳐 적하하였다. 생성된 용액을 상온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드(50 ml)에 용해시키고, 용액을 얼음조에서 0~5℃로 냉각하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고 생성된 침전물을 수거하고, 50℃에서 진공 하에 건조하였다. 고체를 메틸렌 클로라이드(500 ml)에 용해시키고, 염화수소(디에틸 에테르 중 3M 용액; 30 ml)를 첨가한 다음 디에틸 에테르(500 ml)를 첨가하였다. 생성된 고체를 수거하고, 50℃에서 진공 하에 건조하였다. 그 결과 에틸 5-메톡시-4-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)-2-니트로벤조에이트(28.4 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.3 (t, 3H), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.75-2.1 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.9-3.05 (m, 2H), 3.4-3.5 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.3 (q, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.66 (s, 1H).
- <385> 이렇게 얻은 물질의 일부(3.89 g), 10% 활성화된 탄소상 백금(50% 습식, 0.389 g) 및 메탄올(80 ml)의 혼합물을 수소 흡입이 멈출 때까지 수소의 1.8 대기압 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 물(30 ml)에 용해시키고 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 pH를 10으로 염기화하였다. 혼합물을 에틸

아세테이트 및 디에틸 에테르의 1:1 혼합물로 희석하고 유기층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르의 1:1 혼합물로 추가로 추출하고 유기 추출물을 혼합하고, 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘상에 건조한 후 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르(b.p. 60~80°C) 및 디에틸 에테르의 혼합물 하에서 분쇄하였다. 이렇게 얻은 고체를 분리하고, 석유 에테르로 세척하고, 60°C에서 진공 하에 건조하였다. 그 결과 에틸 2-아미노-5-메톡시-4-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)벤조에이트(2.58g)를 얻었다, m. p. 111~112°C; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.35 (t, 3H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.95 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.9 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.3 (q, 2H), 5.55 (br s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

<386> 에틸 2-아미노-5-메톡시-4-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)벤조에이트(16.1g), 포름아미딘 아세트산염(5.2 g) 및 2-메톡시에탄올(160 ml)의 혼합물을 교반하고 2 시간 동안 115°C에서 가열하였다. 추가로 포름아미딘 아세트산염(10.4 g)을 4시간 동안 매 30분 단위로 분할하여 첨가하고, 마지막 첨가 후에 30분 동안 계속 가열하였다. 생성된 혼합물을 증발시켰다. 고체 잔류물을 메틸렌 클로라이드(50 ml) 및 에탄올(100 ml)의 혼합물 하에서 교반하였다. 침전물을 여과시켜 제거하고 여과물을 100 ml의 최종 부피로 농축하였다. 생성된 현탁액을 5°C로 냉각시켰다. 이렇게 얻은 고체를 수거하고, 냉 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고 60°C에서 진공 하에 건조하였다. 그 결과 6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(12.7g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.9 (t, 1H), 1.9 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.8 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

<387> 이렇게 얻은 물질의 일부(2.8 g), 티오닐 클로라이드(28 ml) 및 DMF(0.28 ml)의 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 침전물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 생성된 고체를 분리하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 고체를 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 4-클로로-6-메톡시-7-(N-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(2.9 g)을 얻었다;

<388> NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.3-1.5 (m, 2H), 1.75-1.9 (m, 4H), 2.0 (t, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.9 (s, 1H).

<389> [6] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃COOD) 2.9 (s, 3H), 3.5-3.95 (br s, 14H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 482.

<390> 출발 물질로 사용된 4-클로로-6-메톡시-7-{2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시}퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다.

<391> 디이소프로필 아조디카르복실레이트(5.78 ml)를 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(6.0 g), 2-(2-클로로에톡시)에탄올(2.5 ml), 트리페닐 포스핀(7.7 g) 및 메틸렌 클로라이드(150 ml)의 교반된 혼합물에 적하하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 석유 에테르 (b.p. 40~60°C) 및 에틸 아세테이트의 4:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 7-[2-(2-클로로에톡시)에톡시]-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(6.32 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.15 (s, 9H), 3.8 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 질량 스펙트럼: M+H⁺ 413.

<392> 이렇게 얻은 물질의 일부(4.0 g) 및 N-메틸피페라진(60 ml)의 혼합물을 교반하고 5 시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 포화된 염화암모늄 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 6-메톡시-7-{2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시}-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(3.91 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H⁺477.

<393> 이렇게 얻은 물질, 2N 수산화나트륨 수용액(7.95 ml) 및 메탄올(20 ml)의 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 2N 염산 수용액을 첨가하여 용액의 염기도를 pH10으로 조정하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 하에서 분쇄시켰다. 생성된 혼합물을 여과시키고 여과물을 증발시켰다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르 및 메탄올의 혼합물로 분쇄하였다. 그 결과 6-메톡시-7-{2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시}-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2.24 g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H⁺ 363.

- <394> 이렇게 얻은 물질, 티오닐 클로라이드(22 ml) 및 DMF(0.2 ml)의 혼합물을 교반하고, 1.5 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 다시 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 물을 잔류물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고 고체 중탄산나트륨 및 2N 수산화나트륨 수용액을 연속 첨가하여 pH12로 조정하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 생성된 황색 고체를 펜탄 및 디에틸 에테르의 혼합물 하에서 분쇄하였다. 그 결과 4-클로로-6-메톡시-7-{2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]에톡시}퀴나졸린(1.19 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 2.15 (s, 3H), 2.2-2.45 (br s, 8H), 2.5 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 381.
- <395> [7] 출발 물질로서 사용된 4-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린은 유럽 특허 출원 제0566226호(실시예 1)에 개시되어 있다. 생성물을 모노히드로클로라이드염으로서 얻었으며, 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 4.0 (s, 6H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 326.
- <396> [8] 반응 용매로서 펜탄-2-올 대신에 이소프로판올을 사용하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 4.0 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.55 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 402.
- <397> [9] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 455 및 457.
- <398> 출발 물질로서 사용된 6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐린은 다음과 같이 제조하였다:
- <399> 설푸릴 클로라이드(72.5 ml)를 벤조디옥솔(100 g), 3염화알루미늄(0.43 g) 및 디페닐 설피드(0.55 ml)의 교반된 혼합물에 1.7 시간 동안 적하하였다. 이산화황의 방출로 반응이 개시되면, 반응 혼합물을 약 22℃의 온도로 수조에서 냉각시켰다. 첨가가 끝나면, 반응 혼합물을 45분 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, 여과시킨 다음 여과물을 Vigreux 증류 컬럼을 사용하여 대기압 하에서 증류시켰다. 그 결과 5-클로로-1,3-벤조디옥솔을 얻었다; b.p. 185~187℃; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 6.0 (s, 2H); 6.7 (d, 1H); 6.75-6.9 (m, 2H).
- <400> 디이소프로필아민(4.92 ml) 및 THF(100 ml)의 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 14 ml)을 적하하였다. 혼합물을 15분 동안 -78℃에서 교반하였다. 5-클로로-1,3-벤조디옥솔(3.73 ml)을 적하하고, 반응 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 30분 동안 반응 혼합물 내로 무수 이산화탄소의 기포를 발생시켰다. 생성된 반응 혼합물을 상온으로 가온하고, 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 유기 용매를 증발시켰다. 2N 염산 수용액을 첨가하여 잔류물의 pH를 2로 산성화하였다. 생성된 고체를 분리하고, 물 및 디에틸 에테르로 차례로 세척하였다. 그 결과 5-클로로-1,3-벤조디옥솔-4-카르복실산(5.4 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 6.15 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 13.7 (br s, 1H).
- <401> 이렇게 얻은 물질의 일부(1 g)를 1,4-디옥산(15 ml)에 용해시키고, 무수 t-부탄올(4 ml), 디페닐포스포릴 아지드(1.12 ml) 및 트리에틸아민(0.73 ml)을 차례로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고, 4 시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 5% 구연산 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 물, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 석유 에테르(b.p. 40~60℃) 및 에틸 아세테이트의 9:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 t-부틸 5-클로로-1,3-벤조디옥솔-4-일카르바메이트(1.1 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.45 (s, 9H), 6.1 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.75 (s, 1H).
- <402> 이렇게 얻은 물질(1.1 g), 트리플루오로아세트산(6 ml) 및 메틸렌 클로라이드(20 ml)의 혼합물을 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 6-클로로-2,3-메틸렌디옥

시아닐린(0.642 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 5.15 (s, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.75 (d, 1H).

- <403> [10] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 473 및 475.
- <404> [11] 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 4:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 반응 생성물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 혼합물에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 염화수소 6M 용액을 첨가하였다. 이렇게 얻은 디히드로클로라이드염을 분리하고, 건조하여, 다음과 같은 특성 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.65 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.35-3.55 (br m, 6H), 3.7-3.9 (br m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 486 및 488.
- <405> [12] 메틸렌 클로라이드, 메탄올 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 9:8:2 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 반응 생성물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 혼합물에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 염화수소 6M 용액을 첨가하였다. 이렇게 얻은 디히드로클로라이드염을 분리하여 다음과 같은 특성 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 K₂CO₃) 1.55 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.5 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.55 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 455 및 457.
- <406> [13] 표준 반응 절차를 다음과 같이 변경하여 이용하였다.
- <407> 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(3g), 5-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐린(1.88g), 이소프로판올 중 염화수소 6M 용액(0.166 ml) 및 이소프로판올(60 ml)의 혼합물을 교반하고 3 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 고체를 분리하고, 이소프로판올 및 디에틸 에테르로 차례로 세척하였다. 그 결과 디히드로클로라이드염으로서 필요한 생성물(4.18 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 4.0 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.55 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.8 (s, 1H).
- <408> [14] 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 극성을 점차로 증가시킨 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 반응 생성물을 정제하였다. 생성물을 유리 염기로서 얻었으며, 다음과 같은 특성 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 517 및 519.
- <409> 출발 물질로서 사용된 6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐린은, 6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐린의 제조에 대해 상기 주 [9]에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 5-브로모-1,3-벤조디옥솔(알드리치 케미칼 캄파니)로부터 제조하였다. 그 결과 다음 생성물을 차례로 얻었다.
- <410> 5-브로모-1,3-벤조디옥솔-4-카르복실산; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 6.15 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H); 질량 스펙트럼: [M-H]⁻ 243;
- <411> t-부틸 5-브로모-1,3-벤조디옥솔-4-일카르바메이트; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.45 (s, 9H), 6.1 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 8.70 (s, 1H); 및
- <412> 6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐린; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 5.05 (s, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.9 (d, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 216 및 218.
- <413> [15] 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 극성을 점차로 증가시킨 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 반응 생성물을 정제하였다. 생성물을 유리 염기로서 얻었으며, 다음과 같은 특성 데이터를 제공하였다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (t, 2H),

4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 510 및 512;

<414> $C_{20}H_{20}BrN_3O_6S$ 에 대한 원소 분석:

<415> 실측치 C, 47.44; H, 4.24; N, 7.92;

<416> 이론치 C, 47.07; H, 3.95; N, 8.23%.

<417> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-6-메톡시-7-(3-메틸설포닐프로폭시)퀴나졸린은 국제 특허 출원 WO 00/47212호 (실시예 50)에 개시되어 있다.

<418> [16] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: ($DMSO-d_6$ 및 CF_3CO_2D) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (br s, 5H), 4.35 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 469;

<419> $C_{24}H_{28}N_4O_6 \cdot 2.1HCl \cdot 0.8H_2O$ 에 대한 원소 분석:

<420> 실측치 C, 51.59; H, 6.01; N, 9.46;

<421> 이론치 C, 51.52; H, 5.71; N, 10.01%.

<422> 출발 물질로서 사용된 5-메톡시-2,3-메틸렌디옥시아닐린은 6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐린의 제조에 대해 상기 주 [9]에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 4-브로모-6-메톡시-1,3-벤조디옥솔(J Org. Chem., 1985, 50, 5077)로부터 제조하였다. 그 결과 다음 화합물들을 차례로 얻었다:

<423> 6-메톡시-1,3-벤조디옥솔-4-카르복실산; NMR 스펙트럼: ($DMSO-d_6$) 3.75 (s, 3H), 6.1 (s, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 13.0 (br s, 1H);

<424> t-부틸 6-메톡시-1,3-벤조디옥솔-4-일카르바메이트; NMR 스펙트럼: ($DMSO-d_6$) 1.45 (s, 9H), 3.7 (s, 3H), 5.95 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+Na^+$ 290; 및

<425> 5-메톡시-2,3-메틸렌디옥시아닐린; NMR 스펙트럼: ($DMSO-d_6$) 3.6 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 168.

<426> [17] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 497.

<427> 출발 물질로서 사용된 7-(2-아세톡시-3-모르폴리노프로폭시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.

<428> 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(40g), 2,3-에폭시프로필 브로마이드(16.8 ml), 탄산칼륨(36 g) 및 DMF(400 ml)의 혼합물을 교반하고 1.5 시간 동안 70°C로 가열하였다. 혼합물을 얼음-물 혼합물(1.5 l)에 붓고 생성된 침전물을 분리하고, 물 및 디에틸 에테르로 차례로 세척하고, 오산화인 상에서 진공 하에 건조하였다. 그 결과 7-(2,3-에폭시프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(46.7 g)을 얻었다.

<429> 이렇게 얻은 물질의 일부(8 g), 모르폴린(5.8 ml) 및 클로로포름(120 ml)의 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 19:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 발포제로서 7-(2-히드록시-3-모르폴리노프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(8.2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($CDCl_3$) 1.2 (s, 9H), 2.5 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.5 (br s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.2 (s, 1H).

<430> 이렇게 얻은 물질과 메탄올성 암모니아 포화 용액의 혼합물을 24 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 생성된 고체를 디에틸 에테르와 디에틸 에테르 및 메틸렌 클로라이드의 19:1 혼합물로 세척하였다. 그 결과 7-(2-히드록시-3-모르폴리노프로폭시)-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(6.34g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: ($DMSO-d_6$) 2.4 (m, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 7.15

(s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

<431> 이렇게 얻은 물질의 일부(5.2 g), 아세트산 무수물(20 ml) 및 피리딘(1 ml)의 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 얼음-물 혼합물에 붓고 30분 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 중탄산나트륨 포화 용액을 서서히 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고 유기상을 물과 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 93:7 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 7-(2-아세톡시-3-모르폴리노프로폭시)-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(5g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 2.05 (s, 3H), 2.4 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H 378.

<432> 이렇게 얻은 물질, 티오닐 클로라이드(60 ml) 및 DMF(0.5 ml)의 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 증발시켰다. 얼음 및 물의 혼합물을 잔류물에 첨가하고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 pH8.5로 염기화하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 97:3 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 발포체로서 7-(2-아세톡시-3-모르폴리노프로폭시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(4.56g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.1 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.7 (d, 2H), 3.7 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.4 (d, 2H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H 396 및 398.

<433> [18] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; 질량 스펙트럼: M⁺H481.

<434> 출발 물질로서 사용된 7-(2-아세톡시-3-피롤리딘-1-일프로폭시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다,

<435> 7-(2,3-에폭시프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 2번째 단락에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 피롤리딘과 반응시켰다. 그 결과 7-(2-히드록시-3-피롤리딘-1-일프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 얻었다.

<436> 이렇게 얻은 물질을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 3~5번째 단락에 개시된 것과 유사한 일련의 반응으로 처리하였다. 그 결과 7-(2-아세톡시-3-피롤리딘-1-일프로폭시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃ 및 CD₃CO₂D) 2.05 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.65 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (d, 2H), 5.65 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.9 (s, 1H).

<437> [19] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; 질량 스펙트럼: M⁺H495.

<438> 출발 물질로서 사용된 7-(2-아세톡시-3-피페리디노프로폭시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다.

<439> 7-(2,3-에폭시프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을, 출발 물질의 제조에 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 제2 단락에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 피페리딘과 반응시켰다. 그 결과 7-(2-히드록시-3-피페리디노프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 얻었다.

<440> 이렇게 얻은 물질을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 3~5번째 단락에 개시된 것과 유사한 일련의 반응으로 처리하였다. 그 결과 7-(2-아세톡시-3-피페리디노프로폭시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃ 및 CD₃CO₂D) 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.2 (br s, 4H), 3.5 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H).

<441> [20] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; 질량 스펙트럼: M⁺H535.

<442> 출발 물질로서 사용한 7-[2-아세톡시-3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린은 다음과 같이 제조하였다.

<443> 7-(2,3-에폭시프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을, 출발 물질의 제조에 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 제2 단락에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 1-시아노메틸피페라진과 반응시켰다.

그 결과 7-[3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)-2-히드록시프로폭시]-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 얻었다.

- <444> 이렇게 얻은 물질을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 3~5번째 단락에 개시된 것과 유사한 일련의 반응으로 처리하였다. 그 결과 7-[2-아세톡시-3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.1 (s, 3H), 2.65 (br s, 10H), 3.5 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 434 및 436.
- <445> 출발 물질로서 사용된 1-시아노메틸피페라진을 다음과 같이 제조하였다.
- <446> 1-(t-부톡시카르보닐)피페라진(5 g), 2-클로로아세트니트릴(1.9 ml), 탄산칼륨(4 g) 및 DMF(20 ml)의 혼합물을 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 디에틸 에테르를 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 1-(t-부톡시카르보닐)-4-시아노메틸피페라진(5.7 g)을 얻었다;
- <447> NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 2.5 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.55 (s, 2H).
- <448> 이렇게 얻은 물질, 트리플루오로아세트산(20 ml) 및 메틸렌 클로라이드(25 ml)의 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 다시 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 9:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 1-시아노메틸피페라진 트리플루오로아세테이트 염을 얻었으며, 이를 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합물 중 중탄산나트륨 고체로 처리하여 유기 염기 형태(2.9 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃ 및 DMSO-d₆) 2.7 (m, 4H), 3.2 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 6.2 (br s, 1H).
- <449> [21] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; 질량 스펙트럼: M⁺H⁺483.
- <450> 출발 물질로서 사용된 7-[2-아세톡시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린올 다음과 같이 제조하였다.
- <451> 7-(2,3-에폭시프로폭시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 2번째 단락에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 N-이소프로필-N-메틸아민과 반응시켰다. 그 결과 7-[2-히드록시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 얻었다.
- <452> 이렇게 얻은 물질을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [17]의 3~5번째 단락에 개시된 것과 유사한 일련의 반응으로 처리하였다. 그 결과 7-[2-아세톡시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.0 (d, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).
- <453> [22] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.3 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).
- <454> [23] 반응 용매로서 펜탄-2-올 대신에 이소프로판올을 사용하고, 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 증발시켰다. 잔류물과 메틸렌 클로라이드(5 ml)의 혼합물을 1N 수산화나트륨 수용액(2 ml)으로 희석하고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 9:10:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 디에틸 에테르에 용해시키고, 이소프로판올 중 염화수소의 6M 용액을 첨가하였다. 이렇게 얻은 디히드로클로라이드염을 분리하여 건조하고, 다음과 같은 특성 데이터를 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4-1.5 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 2.0 (d, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 437.

- <455> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-6-메톡시-7-[2-(N-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린은 국제 특허 출원 WO 00/47212호(실시예 241)에 개시되어 있다.
- <456> [24] 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을적절한 4-클로로퀴나졸린으로서 사용하고, 펜탄-2-올 대신에 이소프로판올을 반응 용매로서 사용하고, 이소프로판올 중 염화수소 6M 용액(0.02 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 80°C로 가열하였다. 생성물은 모노히드로클로라이드염으로서 얻었으며, 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.5-1.65 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 2.15-2.3 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 6.07 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.95 (m, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 409.
- <457> 출발 물질로서 사용된 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.
- <458> 수소화나트륨(광유 중 60% 현탁액, 1.44 g)을 DMF(70 ml) 중 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(국제 특허 출원 WO 97/22596호, 실시예 1; 8.46 g) 용액에 20분에 걸쳐 분할 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 클로로메틸 피발레이트(5.65 g)를 적하하고, 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml)로 희석하고, 2N 수성 염산(4 ml)을 함유하는 얼음과 물의 혼합물(400 ml)에 부었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 석유 에테르(b.p. 60~80°C)하에서 분쇄하고, 생성된 고체를 수거하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 7-벤질옥시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(10 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.11 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).
- <459> 이렇게 얻은 물질의 일부(7 g), 10% 목탄상 팔라듐 촉매(0.7 g), DMF(50 ml), 메탄올(50 ml), 아세트산(0.7 ml) 및 에틸 아세테이트(250 ml)의 혼합물을 40분 동안 수소 대기압 하에 교반하였다. 촉매를 여과시켜 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하고, 생성된 고체를 수거하고, 진공에서 건조하였다. 그 결과 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4.36g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.1 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).
- <460> DMF(50 ml) 중 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4g), N-t-부톡시카르보닐-4-(4-톨루엔설포닐옥시메틸)피페리딘(10 g), 탄산칼륨(7 g)의 혼합물을 교반하고 2.5 시간 동안 95°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 디에틸 에테르의 혼합물 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 생성된 오일을 석유 에테르(b.p. 60~80°C)로부터 결정화시키고, 현탁액을 5°C에서 밤새 보관하였다. 생성된 고체를 여과시켜 수거하고, 석유 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 얻었으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.
- <461> 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(6g) 및 메탄올성 암모니아 포화 용액(100 ml)의 혼합물을 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 이렇게 얻은 고체를 분리하고, 디에틸 에테르와 메틸렌 클로라이드의 49:1 혼합물로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(3.3 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.12-1.3 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H).
- <462> 이렇게 얻은 물질의 일부(0.2 g), 사염화탄소(0.15 ml), 트리페닐포스핀(0.25 g) 및 1,2-디클로로에탄(10 ml)의 혼합물을 교반하고 2시간 동안 70°C로 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 메탄올의 5:4:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(0.07g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.15-1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 4.02 (m, 5H), 4.12 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 408.
- <463> 출발 물질로서 사용된 N-t-부톡시카르보닐-4-(4-톨루엔설포닐옥시메틸)피페리딘을 다음과 같이 제조하였다

- <464> 에틸 아세테이트(75 ml)중 디-t-부틸 디카르보네이트(41.7 g) 용액을 에틸 아세테이트(150 ml)중 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트(30 g)의 교반된 용액에 적하하고, 얼음조에서 0~5℃로 냉각하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 ml)에 부었다. 유기층을 분리하고 물(200 ml), 0.1N 염산 수용액(200 ml), 중탄산나트륨 포화 수용액(200 ml) 및 염수(200 ml)로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 에틸 N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-카르복실레이트(48 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.25 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8-2.0 (d, 2H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7-2.95 (t, 2H), 3.9-4.1 (br s, 2H), 4.15 (q, 2H).
- <465> THF(180 ml) 중 이렇게 얻은 물질의 용액을 0℃로 냉각하고, 수소화알루미늄리튬(THF 중 1M 용액; 133 ml)을 적하하였다. 혼합물을 2 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 물(30 ml) 및 2N 수산화나트륨 수용액(10 ml)을 차례로 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물은 구조토를 통해 여과시키고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시메틸피페리딘(36.3 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.05-1.2 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 10H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.6-2.8 (t, 2H), 3.4-3.6 (t, 2H), 4.0-4.2 (br s, 2H).
- <466> 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(42.4 g)을 t-부틸 메틸 에테르(525 ml) 중 N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시메틸피페리딘(52.5 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음조에서 5℃로 냉각하고, 반응 온도를 약 0℃로 유지하면서 t-부틸 메틸 에테르(525 ml) 중 4-톨루엔설포닐 클로라이드(62.8 g) 용액을 2시간에 걸쳐 적하하였다. 생성된 혼합물을 상온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 석유 에테르(b.p. 60-80℃, 1 l)를 첨가하고, 침전물을 여과시켜 제거하였다. 여과물을 증발시켜 고체 잔류물을 얻었으며, 이를 디에틸 에테르에 용해시켰다. 유기 용액을 0.5N 염산 수용액, 물, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 N-t-부톡시카르보닐-4-(4-톨루엔설포닐옥시메틸)피페리딘(76.7 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, 2H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.0-4.2 (br s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).
- <467> [25] 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)에톡시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 적절한 4-클로로퀴나졸린으로 사용하고, 펜탄-2-올 대신에 이소프로판올을 반응 용매로서 사용하고, 이소프로판올 중 6M 염화수소 용액(0.02 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 80℃로 가열하였다. 생성물을 모노히드로클로라이드염으로서 얻었으며, 다음과 같은 특성 데이터를 제공하였다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4-1.55 (m, 2H), 1.9 (br s, 2H), 1.95 (d, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.4 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺ 423.
- <468> 출발 물질로서 사용된 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)에톡시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 얻었다.
- <469> 7-히드록시-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2g), N-t-부톡시카르보닐-4-[2-(4-톨루엔설포닐옥시)에틸]피페리딘(2.84 g), 탄산칼륨(1.8 g) 및 DMF(20 ml)의 혼합물을 교반하고 2.5 시간 동안 95℃로 가열하였다. 생성된 혼합물을 상온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.0-1.15 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H).
- <470> 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(2g) 및 메탄올성 암모니아 포화 용액(30 ml)의 혼합물을 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 이렇게 얻은 고체를 분리하고, 디에틸 에테르 및 메틸렌 클로라이드의 49:1 혼합물로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(1.3g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.0-1.15 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺ 404.

- <471> 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [24]의 마지막 단락에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여, 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(0.2 g)을 사염화탄소 및 트리페닐포스핀과 반응시켜 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)에톡시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(0.03 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H).
- <472> 출발 물질로서 사용된 N-t-부톡시카르보닐-4-[2-(4-톨루엔설포닐옥시)에틸]피페리딘은, N-t-부톡시카르보닐-4-(4-톨루엔설포닐옥시메틸)피페리딘의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [24]의 마지막 단락에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여, 4-톨루엔설포닐 클로라이드와 N-t-부톡시카르보닐-4-(2-히드록시에틸)피페리딘(국제 특허 출원 WO 00/47212호, 실시예 126)을 반응시켜 제조하였다.
- <473> [26] 펜탄-2-올 대신에 이소프로판올을 반응 용매로서 사용하고, 이소프로판올 중 6M 염화수소 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 극성을 점차로 증가시킨 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 염화수소 3M 용액을 첨가하였다. 침전물을 분리하고 건조하였다. 그 결과 생긴 생성물을 모노히드로클로라이드염으로서 얻었으며, 다음과 같은 특성 데이터를 제공하였다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.7-1.9 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.1-3.35 (m, 6H), 3.6-3.7 (m, 6H), 3.8 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.2 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.02 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 522.
- <474> 출발 물질로서 사용된 4-클로로-6-메톡시-7-[N-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시]퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.
- <475> 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-6-메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(12 g), 트리플루오로아세트산(25 ml) 및 메틸렌 클로라이드(100 ml)의 혼합물을 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 및 묽은 중탄산나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 펜탄의 혼합물 하에서 분쇄하였다. 생성된 고체를 분리하고 진공 하에 건조하였다. 그 결과 6-메톡시-7-피페리딘-4-일메톡시-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(9.1 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.15 (s, 9H), 1.2-1.35 (m, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 5.92 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 404.
- <476> 이렇게 얻은 물질의 일부(1 g), 2-모르폴리노에틸 클로라이드 히드로클로라이드염(0.55 g), 요오드화칼륨(0.21 g), 중탄산나트륨(0.625 g) 및 메탄올(23 ml)의 혼합물을 교반하고 2.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 9:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 펜탄의 혼합물 하에서 분쇄하였다. 생성된 고체를 분리하고 진공 하에 건조하였다. 그 결과 6-메톡시-7-[N-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시]-3-피발로일옥시메틸-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(0.42g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.15 (s, 9H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 8H), 2.95 (br s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 517.
- <477> 이렇게 얻은 물질과 메탄올성 암모니아 포화 용액(10 ml)의 혼합물을 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르 및 메틸렌 클로라이드의 4:1 혼합물 하에서 분쇄하였다. 생성된 고체를 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 6-메톡시-7-[N-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시]-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(0.29g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.4 (d, 8H), 2.92 (br s, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 403.
- <478> 이렇게 얻은 물질, 티오닐 클로라이드(5 ml) 및 DMF(0.05 ml)의 혼합물을 1.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합

물을 증발시키고, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 저온 2N 수산화나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 그 결과 4-클로로-6-메톡시-7-[N-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메톡시]퀴나졸린(0.115 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.4 (d, 8H), 2.92 (d, 2H), 3.55 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 421 및 423.

<479> **실시예 3**

<480> **7-히드록시-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린**

<481> 7-벤질옥시-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린디히드로클로라이드(21 g), 포름산암모늄(30.2 g), 10% 목탄상 팔라듐 촉매(4.8 g), 물(26 ml) 및 DMF(350 ml)의 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔여 오일을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 이렇게 얻은 고체를 물 하에서 분쇄하고, 여과시켜 수거하고, 물 및 디에틸 에테르로 차례로 세척하고, 오산화인 상에서 진공 하에 건조하였다. 이렇게 얻은 물질을, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 9:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 표제 화합물(15 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 3.95 (s, 3H), 6.0 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 10.3 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 312.

<482> **실시예 4**

<483> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린**

<484> 7-벤질옥시-4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린디히드로클로라이드(3.3 g) 및 트리플루오로아세트산(60 ml)의 혼합물을 4 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 물 및 메탄올로 희석하고 탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 7.5로 염기화시켰다. 메탄올을 증발시키고, 생성 고체를 분리하고, 물로 세척하였다. 그 결과 고체로서 표제 화합물(2.5 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 3.95 (s, 3H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 346 및 348.

<485> **실시예 5**

<486> **6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-메틸설포닐프로폭시)퀴나졸린 모노히드로클로라이드염**

<487> 디에틸 아조디카르복실레이트(0.101 ml)를 7-히드록시-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린(0.1g), 3-메틸설포닐프로판-1-올(0.057 g), 트리페닐포스핀(0.168 g) 및 메틸렌 클로라이드(5 ml)의 교반된 혼합물에 적하하고, 반응 혼합물을 상온에서 교반하였다. 수 분 후에, 추가 부분의 트리페닐 포스핀(0.084 g) 및 3-메틸설포닐프로판-1-올(0.022 g)을 첨가한 다음 디에틸 아조디카르복실레이트(0.050 ml)를 적하하였다. 또 수 분이 지난 후에 3번째로 동량의 시약을 첨가하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 메탄올의 10:6:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 디에틸 에테르 중 염화수소 6M 용액 하에 분쇄하였다. 그 결과 백색 고체로서 표제 화합물(0.108 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.15 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 432.

<488> 출발 물질로서 사용된 3-메틸설포닐프로판-1-올을 다음과 같이 얻었다.

<489> 3-클로로피옥시벤조산(67%, 25 g)을 3-메틸티오프로판-1-올(5 ml) 및 메틸렌 클로라이드의 교반된 용액에 분할 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 19:1 혼합물을 사용한 알루미나 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 필요한 출발 물질을 오일(4.18 g)로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.1 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 3.8 (t, 2H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 139.

<490> 실시예 6

<491> 6,7-디-(2-메톡시에톡시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린 모노히드록로라이드염

<492> 실시예 1에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여 1,4-클로로-6,7-디-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린(미국 특허 제 5,747,498호; 0.1 g)을 2,3-메틸렌디옥시아닐린(0.048 g)과 반응시켜 표제 화합물(0.121 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 3.5 (s, 6H), 3.8 (m, 4H), 4.35 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 414.

<493> 실시예 7

<494> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일에톡)퀴나졸린

<495> 디에틸 아조디카복실레이트(0.182 ml)를 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(0.2 g), N-(2-히드록시에틸)피롤리딘(0.086 g), 트리페닐포스핀(0.303 g) 및 메틸렌 클로라이드(3 ml)의 교반 혼합물에 적하하고, 반응 혼합물을 15분 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드, 메탄올 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 45:4:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 백색 고체로서 표제 화합물(0.033 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.2 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 441 및 443.

<496> 실시예 8

<497> 실시예 7에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 적절한 7-히드록시퀴나졸린을 적절한 알코올과 반응시켜 표 2에 개시된 화합물을 얻었다. 특별한 언급이 없으면, 표 2에 개시된 각 화합물은 유리 염기로서 얻었다.

표 2

화합물 번호& 주	R ¹	R ²
[1]	3-디이소프로필아미노프로폭시	수소
[2]	3-(1,1- 디옥소테트라히드로-4H-1,4- 티아진-4-일)프로폭시	6-클로로
[3]	3-피페리디노프로폭시	6-클로로
[4]	3-메틸설포닐프로폭시	6-클로로
[5]	3-디이소프로필아미노프로폭시	6-클로로
[6]	2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시	수소
[7]	2-피페리디노에톡시	6-클로로
[8]	2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시	6-클로로
[9]	2-피롤-1-일에톡시	6-클로로
[10]	2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에톡시	6-클로로
[11]	2-(4-피리딜옥시)에톡시	6-클로로
[12]	3-(4-피리딜옥시)프로폭시	6-클로로
[13]	3-(4-피리딜옥시)프로폭시	수소
[14]	3-(6-메틸피리드-2-일옥시)프로폭시	수소
[15]	3-(6-메틸피리드-2-일옥시)프로폭시	6-클로로
[16]	3-(2-피리딜옥시)프로폭시	수소

[17]	3-(2-피리딜옥시)프로폭시	6-클로로
[18]	2-(6-클로로피리드-2-일옥시)에톡시	수소
[19]	2-(6-클로로피리드-2-일옥시)에톡시	6-클로로
[20]	2-시아노피리드-4-일메톡시	6-클로로
[21]	2-시아노피리드-4-일메톡시	수소
[22]	2-(N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시 피페리딘-4-일)에톡시	수소
[23]	2-(4-히드록시테트라히드로피란-4-일)에톡시	수소
[24]	2-(4-히드록시테트라히드로피란-4-일)에톡시	6-클로로
[25]	에톡시	수소
[26]	3-(4-t-부톡시카르보닐피페라진-1-일)프로폭시	6-클로로
[27]	3-(4-t-부톡시카르보닐피페라진-1-일)프로폭시	수소
[28]	2-(4-피리딜옥시)에톡시	수소
[29]	N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시	6-클로로
[30]	3-(시스-4-시아노메틸-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시	수소
[31]	3-(시스-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시	수소
[32]	3-(4-메실피페라진-1-일)프로폭시	6-클로로
[33]	3-[4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일]프로폭시	6-클로로
[34]	3-(4-이소부틸릴피페라진-1-일)프로폭시	6-클로로

<499> 주

- <500> [1] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.3 (m, 12H), 2.25 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 453.
- <501> 출발 물질로서 사용된 3-디이소프로필아미노프로판-1-올은 문헌[Tet. Lett., 1994, 35, 761]에 개시된 바와 같이 제조하였다.
- <502> [2] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.35 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 521 및 523.
- <503> [3] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 471 및 473.
- <504> [4] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 466 및 468.
- <505> [5] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 0.95 (d, 12H), 1.85 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.45 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 485 및 487.

- <506> [6] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.9 (s, 3H), 3.3-3.9 (br s, 8H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 438;
- <507> C₂₃H₂₇N₅O₄·0.5H₂O에 대한 원소 분석:
- <508> 실측치 C, 61.75; H, 6.24; N, 15.6;
- <509> 이론치 C, 61.87; H, 6.32; N, 15.68%.
- <510> 출발 물질로서 사용된 1-(2-히드록시에틸)-4-메틸피페라진을 다음과 같이 제조하였다.
- <511> 2-브로모에탄올(2.36 g), N-메틸피페라진(1.26 g), 탄산칼륨(5.0 g) 및 에탄올(150 ml)의 혼합물을 교반하고 18 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 여과시켰다. 여과물을 증발시키고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 및 아세톤의 혼합물 하에 분쇄하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 필요한 출발 물질(0.87 g)을 오일로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.18 (s, 3H), 2.3-2.7 (br m, 8H), 2.56 (t, 2H), 3.61 (t, 2H).
- <512> [7] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 455 및 457.
- <513> [8] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.9 (s, 3H), 3.3-3.9 (br s, 8H), 3.75 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 472 및 474.
- <514> [9] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 4.05 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 6.05 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 439 및 441.
- <515> 출발 물질로서 사용된 2-피롤-1-일에탄올은 문헌[J.C.S. Chem. Comm., 1974, 931]에 개시된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.
- <516> [10] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.95 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.45 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 457 및 459.
- <517> [11] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 3.95 (s, 3H), 4.5 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 467 및 469.
- <518> 출발 물질로서 사용된 4-(2-히드록시에톡시)피리딘은 문헌[J. Chem. Soc. Perkin II, 1987, 1867]에 개시된 바와 같은 절차로 제조하였다.
- <519> [12] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 2.3 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 9.45 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 481 및 483.
- <520> 출발 물질로서 사용된 4-(3-히드록시프로폭시)피리딘은 다음과 같이 제조하였다.
- <521> 수산화나트륨(6.66 g)을 4-클로로피리딘 히드로클로라이드(10 g), 1,3-프로판디올(24 ml) 및 DMSO(100 ml)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 20 시간 동안 100°C로 가열하였다. 진공 하에 DMSO(약 80 ml)의 증발로 혼합물을 농축시키고, 잔류 혼합물을 얼음-물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 유기상을 혼합하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 메탄올의 12:7:1 혼합

물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 오일로서 4-(3-히드록시프로폭시)피리딘(3.13 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.05 (m, 2H), 3.0 (br s, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.75 (d, 2H), 8.35 (d, 2H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 154.

<522> [13] 메틸렌 클로라이드 대신에 DMF를 반응 용매로 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.3 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 445.

<523> [14] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.25 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 461.

<524> 출발 물질로서 사용된 2-(3-히드록시프로폭시)-6-메틸피리딘을 다음과 같이 제조하였다.

<525> 수산화나트륨(3 g)을 6-클로로-2-메틸피리딘(3.3 ml), 1,3-프로판디올(11 ml) 및 DMSO(35 ml)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 교반하고 20 시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 얼음-물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 혼합하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트의 4:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 오일로서 2-(3-히드록시프로폭시)-6-메틸피리딘(3.5 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (br s, 1H), 4.5 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.45 (t, 1H).

<526> [15] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.25 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 495 및 497.

<527> [16] 메틸렌 클로라이드 대신에 DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.2 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.1 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.2 (t, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.6 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 447.

<528> 출발 물질로서 사용된 2-(3-히드록시프로폭시) 피리딘은, 바로 앞의 주 [14]에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 2-클로로피리딘과 1,3-프로판디올의 반응으로 제조하였다.

<529> [17] 메틸렌 클로라이드 대신에 DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.2 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.1 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.2 (t, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 481 및 483.

<530> [18] 메틸렌 클로라이드 대신에 DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 메틸렌 클로라이드와 메탄올성 암모니아 포화 용액의 18:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피(Isolute SCX 컬럼)로 반응 생성물을 정제하였다. 이렇게 얻은 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 3.95 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.9 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 467 및 469.

<531> 출발 물질로서 사용된 6-클로로-2-(2-히드록시에톡시)피리딘은 다음과 같이 제조하였다.

<532> 수산화나트륨(광유 중 50% 분산액; 0.48 g)을 2-테트라히드로피란-2-일옥시에탄올(1.36 ml) 및 DMF(5 ml)의 교반 혼합물에 분할 첨가하고, 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반한 다음 15분 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하였다. 2,6-디클로로피리딘(1.48 g)을 첨가하고, 생성 혼합물을 16 시간 동안 80°C로

가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드를 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 오일로서 2-클로로-6-(2-테트라히드로피란-2-일옥시에톡시)피리딘(2 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.4-1.9 (m, 6H), 3.5 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.5 (t, 1H).

<533> 이렇게 얻은 물질, 아세트산(20 ml), 물(4 ml) 및 THF(8 ml)의 혼합물을 교반하고, 5 시간 동안 80°C로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 석유 에테르(b.p. 40~60°C) 및 디에틸 아세테이트의 3:2 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 오일로서 6-클로로-2-(2-히드록시에톡시)피리딘(0.98 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.5 (br s, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.5 (t, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 174 및 176.

<534> [19] 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 18:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피(Isolute SCX 컬럼)로 반응 생성물을 정제하였다. 이렇게 얻은 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 4.05 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.9 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 501 및 503.

<535> [20] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 4.05 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 462 및 464.

<536> 출발 물질로서 사용한 2-시아노-4-히드록시메틸피리딘을 다음과 같이 제조하였다.

<537> 문헌[J. Het. Chem., 1993, 30, 631]에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여 4-히드록시메틸피리딘을 4-(t-부틸 디메틸실릴옥시메틸)피리딘-2-카르보니트릴로 전환시켰다.

<538> 이렇게 얻은 물질(3.37 g), t-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1M 용액; 24 ml) 및 THF(20 ml)의 혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 염화암모늄 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 석유 에테르(b.p. 40~60°C) 및 에틸 아세테이트의 극성이 증가하는 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 2-시아노-4-히드록시메틸피리딘(1.37 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.25 (br s, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.7 (d, 1H).

<539> [21] 메틸렌 클로라이드 대신에 DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 4.0 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.85-7.0 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (d, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 428.

<540> [22] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 1.6 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 3.2 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 539.

<541> 출발 물질로서 사용한 N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시-4-(2-히드록시에틸)피페리딘을 다음과 같이 제조하였다.

<542> t-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(5g), 에틸 브로모아세테이트(4.17 ml), 아연 분말(2.46 g) 및 THF(40 ml)의 혼합물을 교반하고, 가열 환류시켜 반응을 개시하였다. 일단 반응이 시작되면, 혼합물을 때때로 얼음조 내에 침지하여 반응 혼합물의 온도를 제어하였다. 2 시간 후에, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트의 6:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 오일로서 t-부틸 4-에톡시카르보닐메틸-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(6.5g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.3 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.5 (s, 2H), 3.2 (m,

2H), 3.6 (s, 1H), 3.85 (br s, 2H), 4.2 (m, 2H).

- <543> 이렇게 얻은 물질의 THF(30 ml)중의 용액을 THF(45 ml) 중 수소화리튬알루미늄(0.86 g)의 교반된 현탁액에 첨가하고, 얼음조에서 0℃로 냉각하였다. 첨가 완료 후에, 반응 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 진한(40%) 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 부분 증발로 여과물을 농축하였다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조한 다음, 증발시켰다. 그 결과 N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시-4-(2-히드록시에틸)피페리딘을 오일로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.2 (br s, 1H), 2.9 (s, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (m, 2H).
- <544> [23] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.5 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 440.
- <545> 출발 물질로서 사용된 4-히드록시-4-(2-히드록시에틸)테트라히드로피란을 다음과 같이 제조하였다.
- <546> t-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시-4-(2-히드록시에틸)피페리딘으로의 전환에 대해 바로 앞의 주 [22]에 개시된 바와 유사한 절차를 사용하여, 테트라히드로피란-4-온을 에틸 브로모아세테이트와 반응시켜 에틸 2-(4-히드록시테트라히드로피란-4-일)아세테이트를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.3 (t, 3H), 1.65 (m, 4H), 2.5 (s, 2H), 4.6 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.2 (q, 2H); 이를 다시 환원시켜 4-히드록시-4-(2-히드록시에틸) 테트라히드로피란을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.7 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 2.25 (br s, 1H), 2.9 (br s, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.95 (m, 2H).
- <547> [24] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.5 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 4.0 (m, 5H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 474 및 476.
- <548> [25] 메틸렌 클로라이드 대신에 클로로포름을 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.45 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 340.
- <549> [26] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4 (s, 9H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 572 및 574.
- <550> 출발 물질로서 사용된 1-(t-부톡시카르보닐)-4-(3-히드록시프로필)피페라진은, 유럽 특허 출원 0388309호에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.
- <551> 3-브로모프로판올(25 ml), 1-(t-부톡시카르보닐)피페라진(29 ml), 탄산칼륨(83 g) 및 에탄올(200 ml)의 혼합물을 교반하고, 20 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 여과시켰다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 증류시켜 정제하여 필요한 출발 물질을 오일로서 얻었다.
- <552> [27] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.4 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45-2.6 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 538.
- <553> [28] 반응 생성물의 유리 염기 형태를 디에틸 에테르 중 염화수소 6M 용액으로 처리하여 디히드로클로라이드염을 얻었으며, 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 4.0 (s, 3H), 4.68 (br s, 2H), 4.9 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (2s, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺H⁺ 433.
- <554> [29] 메틸렌 클로라이드 대신에 DMF를 반응 용매로서 사용하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내

었다; 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 543 및 545.

- <555> [30] 메틸렌 클로라이드 대신에 DMF를 반응 용매로서 사용하고, 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.8 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.65 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 505.
- <556> 출발 물질로서 사용된 시스-3,5-디메틸-4-시아노메틸-1-(3-히드록시프로필)피페라진을 다음과 같이 제조하였다.
- <557> 시스-2,6-디메틸피페라진(4.3 g), 3-브로모프로판올(5.2 g), 탄산칼륨(15.6 g) 및 아세토니트릴(30 ml)의 혼합물을 교반하고, 2.5 시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 21:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 시스-3,5-디메틸-1-(3-히드록시프로필)피페라진(5.84 g)을 얻었다.
- <558> 이렇게 얻은 물질의 일부(2.5 g), 트리틸 클로라이드(4.25 g), 4-디메틸아미노피리딘(0.018 g), 트리에틸아민(2.2 ml) 및 DMF(40 ml)의 혼합물을 교반하고, 5 시간 동안 40°C로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 물과 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켜 발포체로서 시스-3,5-디메틸-1-(3-트리틸옥시프로필)피페라진(5 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CD₃CO₂D) 1.18 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.15 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 15H).
- <559> 이렇게 얻은 물질, 2-브로모아세토니트릴(0.925 ml), 탄산칼륨(5 g), 트리-n-부틸암모늄 요오다이드(0.44 g) 및 DMF(12 ml)의 혼합물을 교반하고, 6 시간 동안 40°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 이렇게 얻은 물질은, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 17:3 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 검으로서 시스-3,5-디메틸-4-시아노메틸-1-(3-트리틸옥시프로필)피페라진(2.7 g)을 얻었다.
- <560> 시스-3,5-디메틸-4-시아노메틸-1-(3-트리틸옥시프로필)피페라진(3g), 1N 염산 수용액(20 ml) 및 메탄올(100 ml)의 혼합물을 상온에서 17 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 잔여 수용액을 pH 11로 염기화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 이렇게 얻은 물질은 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 9:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 검으로서 시스-3,5-디메틸-4-시아노메틸-1-(3-히드록시프로필)피페라진(0.4 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.9 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.8 (t, 2H).
- <561> [31] 반응 혼합물을 5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.28 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.9 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.
- <562> [32] 반응 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4 (t, 2H), 3.6-3.9 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 550.
- <563> 출발 물질로 사용된 1-(3-히드록시프로필)-4-메실피페라진을 다음과 같이 제조하였다.
- <564> 메실 클로라이드(0.966 ml)를 1-벤질피페라진(2 g), 트리에틸아민(1.74 ml) 및 메틸렌 클로라이드(30 ml)의 교반된 혼합물에 적하하고 0°C로 냉각하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 세척하고, 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트의 7:3 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 1-벤질-4-메실피페라진(2.5 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.6 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.3 (m, 5H); 질량 스펙트럼:

M+H⁺ 255.

- <565> 이렇게 얻은 물질, 시클로헥센(30 ml), 목탄상 산화팔라듐 촉매(20%; 0.5 g) 및 에탄올(70 ml)의 혼합물을 교반하고 4 시간 동안 80°C로 가열하였다. 촉매를 여과시켜 제거하고, 용매를 증발시켜 고체로서 1-메실피페라진(1.58 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.8 (s, 3H), 3.0 (m, 4H), 3.2 (m, 4H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 165.
- <566> 이렇게 얻은 물질, 3-브로모프로판올(1.13 ml), 탄산칼륨(1.73 g) 및 아세토니트릴(10 ml)의 혼합물을 교반하고, 4 시간 동안 40°C로 가열한 다음 2 시간 동안 70°C로 가열하였다. 여과시켜 과량의 탄산칼륨을 제거하고, 여과물을 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 극성을 증가시킨 용매 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 1-(3-히드록시프로필)-4-메실피페라진(1.95 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.8 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 6H), 2.8 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (t, 2H), 4.5 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 223.
- <567> [33] 반응 혼합물을 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 2.9-3.7 (br m, 8H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.2 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 525.
- <568> 출발 물질로서 사용된 3-[4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일]프로피오니트릴을 다음과 같이 제조하였다.
- <569> 아크릴로니트릴(0.827 ml)을 1-벤질피페라진(2 g), 메틸렌 클로라이드(20 ml) 및 메탄올(20 ml)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 97:3 혼합물을 용출제로 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 3-(4-벤질피페라진-1-일)프로피오니트릴(2.63 g)을 액체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.5 (m, 10H), 2.7 (t, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.3 (m, 5H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 230.
- <570> 이렇게 얻은 출발 물질을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [32]의 마지막 두번째 단락에 개시된 절차에 따라서 처리하였다. 그 결과 3-[4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일]프로피오니트릴(1.36 g)을 액체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.7 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 14H), 3.8 (t, 2H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 198.
- <571> [34] 반응 혼합물을 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 0.95 (d, 6H), 2.05 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 542 및 544.
- <572> 출발 물질로서 사용된 1-(3-히드록시프로필)-4-이소부티릴피페라진을 다음과 같이 제조하였다.
- <573> 이소부티릴 클로라이드(1.3 ml)를 1-벤질피페라진(2 g), 트리에틸아민(1.74 ml) 및 메틸렌 클로라이드(30 ml)의 교반 혼합물에 적하하고, 0°C로 냉각하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 물과 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트의 3:2 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 1-벤질-4-이소부티릴피페라진(2.6 g)을 오일로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.15 (d, 6H), 2.45 (m, 4H), 2.8 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 7.3 (m, 5H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 247.
- <574> 이렇게 얻은 물질을, 출발 물질의 제조와 관련하여 바로 앞의 주 [32]의 마지막 두 단락에 개시된 절차에 따라 처리하였다. 그 결과 1-(3-히드록시프로필)-4-이소부티릴피페라진(1.7 g)을 액체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.1 (d, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.7 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 215.

<575> 실시예 9

<576> 7-(2-호모피페리딘-1-일에톡시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린

<577> 7-(2-브로모에톡시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(0.48g), 호모피페리딘(0.322 ml), 요오드화나트륨(0.002 g), DMF(5 ml) 및 아세트니트릴(6 ml)의 혼합물을 교반하고, 5 시간 동안 45°C로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 다음 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드와 메탄올성 암모니아 포화 용액의 19:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하여 표제 화합물(0.4 g)을 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.65 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 437.

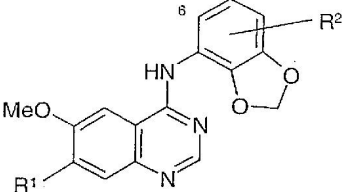
<578> 출발 물질로서 사용된 7-(2-브로모에톡시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.

<579> 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(6 g)을 7-히드록시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(3g), 2-브로모에탄올(1 ml), 트리부틸포스핀(5.9 ml) 및 클로로포름(300 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 40°C로 가열하였다. 혼합물을 10분 동안 40°C로 가열한 다음 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 아세트니트릴의 11:9 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 7-(2-브로모에톡시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(1.8 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 3.9 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H).

<580> 실시예 10

<581> 실시예 9에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 적절한 7-할로알콕시퀴나졸린을 적절한 아민과 반응시켜 표 3에 개시된 화합물을 얻었다. 다른 언급이 없으면, 표 3에 개시된 각 화합물은 유리 염기로서 얻었다.

표 3

		
화합물 번호 & 주	R ¹	R ²
[1]	2-피롤리딘-1-일에톡시	수소
[2]	2-피페리디노에톡시	수소
[3]	3-호모피페리딘-1-일프로폭시	수소
[4]	3-(시스-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시	6-클로로
[5]	3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시	6-클로로
[6]	3-[N,N-디-(2-히드록시에틸)아미노]프로폭시	6-클로로

<583> 주

<584> [1] 7-(2-브로모에톡시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린을 출발 물질로서 사용하였으며, DMF를 단독의 반응 용매로 사용하였고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 27°C로 가온하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (d,

1H); 질량 스펙트럼: $M-H^-$ 407.

<585> [2] 7-(2-브로모에톡시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린을 출발 물질로서 사용하였고, DMF를 단독의 반응 용매로 사용하였으며, 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 30°C로 가온하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 423.

<586> [3] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 451.

<587> 출발 물질로서 사용된 7-(3-클로로프로폭시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.

<588> 7-히드록시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(2g) 및 DMF(40 ml)의 혼합물을, 출발 물질이 완전히 용해될 때까지 가온하였다. 용액을 상온으로 냉각하고, 3-클로로프로필 브로마이드(0.826 ml), 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.237 g) 및 탄산세슘(4.2 g)을 차례로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 24:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 7-(3-클로로프로폭시)-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(1.8 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 388 및 390.

<589> [4] 아세트니트릴을 단독의 반응 용매로 사용하고, 반응 혼합물을 5 시간 동안 60°C로 가온하였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M-H^-$ 498 및 500.

<590> 출발 물질로서 사용된 7-(3-브로모프로폭시)-4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.

<591> 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(0.725 g)을 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(0.5 g), 3-브로모프로판올(0.234 ml), 트리부틸포스핀(0.715 ml), 메틸렌 클로라이드(50 ml) 및 THF(20 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 제2 부분의 트리부틸포스핀(0.357 ml) 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(0.362 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 생성 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 아세트니트릴의 7:3 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 7-(3-브로모프로폭시)-4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(0.3 g)을 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 2.35 (m, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 466.

<592> [5] 반응 혼합물을 16 시간 동안 가열 환류시켰다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.4 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 4.55 (s, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: $M+H^+$ 487.

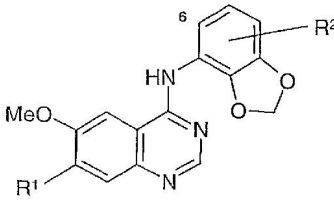
<593> 출발 물질로서 사용된 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-클로로프로폭시)-6-메톡시퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.

- <594> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(1.5g), 3-클로로프로필 브로마이드(0.54 ml), 탄산칼륨(1.5 g) 및 DMF(20 ml)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하고, 생성된 고체를 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-클로로프로폭시)-6-메톡시퀴나졸린(1.34 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 2.25 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.95 (t, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (br s, 1H).
- <595> [6] 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-클로로프로폭시)-6-메톡시퀴나졸린을 출발 물질로서 사용하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.9 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.35-3.5 (m, 8H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 491.
- <596> **실시예 11**
- <597> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피페라진-1-일프로폭시)퀴나졸린 디히드로클로라이드염**
- <598> 7-[3-(4-t-부톡시카르보닐피페라진-1-일)프로폭시]-4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(0.286 g), 트리플루오로아세트산(0.5 ml) 및 메틸렌 클로라이드(6 ml)의 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 및 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 이렇게 얻은 물질을 디에틸 에테르 중 염화수소 6M 용액 하에 분쇄하였다. 그 결과 표제 화합물(0.205 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.35 (m, 2H), 3.2-3.9 (m, 10H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 472 및 474.
- <599> **실시예 12**
- <600> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린**
- <601> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피페라진-1-일프로폭시)퀴나졸린(0.19g), 2-클로로아세트나이트릴(0.038 ml), 요오드화칼륨(0.020 g), 탄산칼륨(0.139 g) 및 DMF(2.5 ml)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 93:7 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 미정제 생성물을 정제하였다. 그 결과 표제 화합물(0.13 g)을 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: [M-H]⁻ 509 및 511;
- <602> C₂₅H₂₇ClN₆O₄ 0.2H₂O에 대한 원소 분석:
- <603> 실측치 C, 58.41; H, 5.62; N, 15.93;
- <604> 이론치 C, 58.35; H, 5.37; N, 16.33%.
- <605> **실시예 13**
- <606> **6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피페라진-1-일프로폭시)퀴나졸린 디히드로클로라이드염**
- <607> 실시예 11에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 7-[3-(4-t-부톡시카르보닐피페라진-1-일)프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린을 트리플루오로아세트산과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3-2.4 (m, 2H), 3.2-3.95 (m, 10H), 4.05 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 438.
- <608> **실시예 14**

- <609> 7-[3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린
- <610> 실시예 12에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(3-피페라진-1-일 프로폭시)퀴나졸린을 2-클로로아세트니트릴과 반응시켜 고체로서 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 2.1 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 1H), 3.5 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 477.
- <611> 실시예 15
- <612> 4-(6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린
- <613> 나트륨 헥사메틸디실라잔(THF 중 1M 용액; 0.626 ml)을 DMF(2 ml) 중 6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐린(0.135 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. DMF(3.5 ml) 중 4-클로로-6-메톡시-7-(3-피페리 디노프로폭시)퀴나졸린(0.1 g) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합 물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 차례로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드, 메탄올 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 80:17:3 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 표제 화합물(0.045 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 515 및 517;
- <614> C₂₄H₂₇BrN₄O₄에 대한 원소 분석:
- <615> 실측치 C, 55.74; H, 5.30; N, 10.76;
- <616> 이론치 C, 55.93; H, 5.28; N, 10.87%.
- <617> 실시예 16
- <618> 4-(6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴나졸린
- <619> 실시예 15에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-클로로-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴 나졸린을 6-브로모-2,3-메틸렌디옥시아닐린과 반응시켜 표제 화합물을 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.3 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.2-3.9 (br s, 8H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 530 및 532;
- <620> C₂₄H₂₈BrN₅O₄에 대한 원소 분석:
- <621> 실측치 C, 54.25; H, 5.54; N, 12.8;
- <622> 이론치 C, 54.35; H, 5.32; N, 13.2%.
- <623> 실시예 17
- <624> 7-[2-(4-히드록시피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린
- <625> 7-[2-(N-t-부톡시카르보닐-4-히드록시피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린 (0.067 g), 트리플루오로아세트산(0.5 ml) 및 메틸렌 클로라이드(3 ml)의 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반 하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 표제 화합물(0.015 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.75 (m, 4H), 2.05 (t, 2H), 3.1 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 439.
- <626> 실시예 18
- <627> 7-[2-(4-히드록시-N-메틸피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린

- <628> 7-[2-(4-히드록시피페리딘-4-일)에톡시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린(0.065g), 포름알데히드(40% 수용액; 0.2 ml) 및 포름산(2 ml)의 혼합물을 교반하고, 1.5 시간 동안 100℃로 가열하였다. 2N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 9.5로 염기화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드, 메탄올 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 80:17:3 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 표제 화합물(0.021 g)을 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.8 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 453.
- <629> **실시예 19**
- <630> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 디히드로클로라이드염**
- <631> 실시예 11에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여, 7-(N-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메톡시)-4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린을 트리플루오로아세트산과 반응시켰다. 이렇게 얻은 물질을 디에틸 에테르 중 염화수소 6M 용액 하에서 분쇄하였다. 그 결과 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.5-1.65 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 443 및 445.
- <632> **실시예 20**
- <633> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-(N-시아노메틸피페리딘-4-일메톡시)-6-메톡시퀴나졸린**
- <634> 실시예 12에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시-7-(피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린을 2-클로로아세토니트릴과 반응시켜 고체로서 표제 화합물을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.65 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 480 및 482.
- <635> **실시예 21**
- <636> **7-(2-히드록시-3-모르폴리노프로폭시)-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린 디히드로클로라이드염**
- <637> 7-(2-아세톡시-3-모르폴리노프로폭시)-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린 디히드로클로라이드염 (0.104 g) 및 메탄올성 암모니아 포화 용액(3 ml)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 19:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피(인터내셔널 쇼버트 테크놀로지 리미티드에서 카탈로그 번호 9470-0100으로 입수가 가능한 이소루트 암모니아 처리된 실리카)로 잔류물을 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 메틸렌 클로라이드(3 ml)에 용해시키고, 이소프로판올(0.3ml) 중 염화수소 6M 용액을 교반하면서 첨가하였다. 디에틸 에테르(10 ml)를 첨가하고, 생성된 침전물을 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 표제 화합물(0.095 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 3.15-3.45 (m, 4H), 3.54 (d, 2H), 3.74-3.91 (d, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.49-4.58 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 455.
- <638> **실시예 22**
- <639> 실시예 21에 개시된 바와 유사한 절차를 사용하여, 적절한 7-(2-아세톡시프로폭시)퀴나졸린을 분해하여 표 4에 개시된 화합물을 얻었다. 다른 언급이 없으면 표 4에 제시된 각 화합물은 디히드로클로라이드염으로서 얻었다.

표 4

		
화합물 번호 & 주	R ¹	R ²
[1]	2-히드록시-3-피롤리딘-1-일프로폭시	수소
[2]	2-히드록시-3-피페리디노프로폭시	수소
[3]	3-(4-시아노메틸피페라진-1-일)-2-히드록시프로폭시	수소
[4]	2-히드록시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시	수소

주

[1] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.85-1.98 (m, 2H), 1.99-2.1 (m, 2H), 3.07-3.2 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 439.

[2] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.36-1.51 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 3H), 2.93-3.11 (m, 2H), 3.2-3.74 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.95-7.03 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 453.

[3] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.54-3.12 (m, 4H), 3.13-3.48 (m, 3H), 3.55-3.73 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.22-4.3 (m, 2H), 4.46-4.59 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 7.95-7.03 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 493.

[4] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.2-1.36 (m, 6H), 2.78 (d, 3H), 3.04-3.71 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.41-4.55 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.88-6.06 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.5-10.1 (m, 1H), 11.65 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 441.

실시예 23

7-[(2R)-2-히드록시-3-피롤리딘-1-일프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린디히드로클로라이드염

피롤리딘(0.016 ml), 7-[(2R)-2,3-에폭시프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린(0.03 g), 클로로포름(0.5 ml) 및 에탄올(0.5 ml)의 혼합물을 교반하고 7 시간 동안 40°C로 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드(4 ml)에 용해시켰다. 폴리스티렌 이소시아네이트 수지(문헌[J. Amer. Chem. Soc., 1997, 119, 4882]에 따라 제조됨; 적재량: 1 mmol/g; 0.3 g)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 3.5 시간 동안 진탕하였다. 수지를 여과시켜 제거하고, 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 여과물을 증발시키고, 이렇게 얻은 미정제 생성물은, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 극성을 점차로 증가시킨 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 메틸렌 클로라이드와 메탄올(3 ml)의 9:1 혼합물에 용해시키고, 디에틸 에테르(1 ml) 중 염화수소 2.2M 용액을 첨가하였다. 침전물을 분리하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 표제 화합물(0.026 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D)

1.85-2.15 (m, 4H), 3.06-3.25 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 2H), 3.6-3.74 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.8 (d, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 439.

<649> 출발 물질로서 사용된 7-[(2R)-2,3-에폭시프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린을 다음과 같이 제조하였다.

<650> (2R)-(-)-글리시딜 토실레이트(3.2 g)를 7-히드록시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린(4g), 탄산칼륨(8.8 g) 및 DMF(80 ml)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 분리하고, 여과물을 증발시켜 반응 생성물의 제1 배치를 얻었다. 침전물을 에틸 아세테이트와 5% 수산화암모늄 수용액의 혼합물 하에 분쇄하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 물 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켜, 생성물의 또 다른 배치를 얻었다. 이들 배치를 혼합하고, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트 및 메탄올의 12:7:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 7-[(2R)-2,3-에폭시프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린(3.11g)을 고체로서 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.85 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

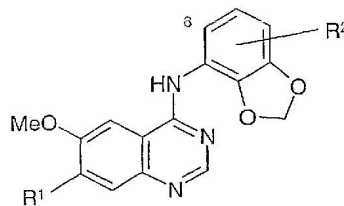
<651> 실시예 24

<652> 실시예 22에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 7-[(2R)-2,3-에폭시프로폭시]-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린을 적절한 아민과 반응시켜 표 5에 개시된 화합물을 얻었다. 다른 언급이 없으면 표 5에 제시된 각 화합물은 디히드로클로라이드염으로서 얻었다.

표 5

화합물 번호 & 주	R ¹	R ²
[1]	(2R)-2-히드록시-3-피페리디노프로폭시	수소
[2]	(2R)-3-호모피페리딘-1-일-2-히드록시프로폭시	수소
[3]	(2R)-2-히드록시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시	수소
[4]	(2R)-2-히드록시-3-(N-이소부틸-N-메틸아미노)프로폭시	수소
[5]	3-[(2S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-1-일]- (2R)-2-히드록시프로폭시	수소
[6]	(2R)-3-(N-알릴-N-시클로펜틸아미노)-2-히드록시프로폭시	수소
[7]	(2R)-3-(N-알릴-N-메틸아미노)-2-히드록시프로폭시	수소
[8]	(2R)-2-히드록시-3-피롤리딘-1-일프로폭시	6-클로로
[9]	(2R)-2-히드록시-3-피페리디노프로폭시	6-클로로
[10]	(2R)-3-호모피페리딘-1-일-2-히드록시프로폭시	6-클로로
[11]	(2R)-2-히드록시-3-(N-이소프로필-N-메틸아미노)프로폭시	6-클로로

<653>



[12]	(2R)-2-히드록시-3-(N-이소부틸-N-메틸아미노)프로폭시	6-클로로
[13]	3-[(2S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-1-일]-(2R)-2-히드록시프로폭시	6-클로로
[14]	(2R)-3-(N-알릴-N-메틸아미노)-2-히드록시프로폭시	6-클로로

<654> 주

- <655> [1] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.35-1.5 (m, 1H), 1.65-1.94 (m, 5H), 2.93-3.13 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.47-4.57 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 451.
- <656> [2] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.55-1.75 (m, 4H), 1.76-1.96 (m, 4H), 3.2-3.34 (m, 3H), 3.38-3.57 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 467.
- <657> [3] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.21-1.39 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.08-3.77 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.39-4.53 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.92-7.05 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 439.
- <658> [4] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 0.91-1.1 (m, 6H), 2.05-2.22 (s, 1H), 2.91 (br s, 3H), 2.92-3.04 (m, 1H), 3.08-3.48 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.45-4.59 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.92-7.06 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 455.
- <659> [5] 아민 출발 물질은 N,N-디메틸-L-프롤린아미드였다. 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.78-2.0 (m, 2H), 2.09-2.2 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.02 (m, 3H), 3.23-3.36 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.16-4.3 (m, 2H), 4.39-4.48 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 510.
- <660> [6] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.5-2.16 (m, 8H), 3.25-3.44 (m, 2H), 3.65-4.02 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.19-4.33 (m, 2H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.55-5.73 (m, 2H), 6.02-6.17 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 493.
- <661> [7] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.86 (br s, 3H), 3.19-3.46 (m, 2H), 3.76-3.98 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 4.42-4.53 (m, 1H), 5.52-5.65 (m, 2H), 5.94-6.06 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.43 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 437.
- <662> [8] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.8-1.99 (m, 2H), 2.0-2.11 (m, 2H), 3.08-3.22 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 4.36-4.45 (m, 1H), 6.16 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 471 및 473.
- <663> 출발 물질로서 사용된 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[(2R)-2,3-에폭시프로폭시]-6-메톡시퀴나졸린은, 출발 물질의 제조와 관련하여 실시예 23의 일부에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여 4-(6-클로로-2,3-메

틸렌디옥시아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린과(2R)-(-)-글리시딜 토실레이트를 반응시켜 제조하였다. 이렇게 얻은 물질은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.85 (m, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 400 및 402.

<664> [9] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.31-1.52 (m, 1H), 1.65-1.97 (m, 5H), 2.9-3.13 (m, 2H), 3.19-3.42 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.45-4.59 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 485 및 487.

<665> [10] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.52-1.76 (m, 4H), 1.77-2.02 (m, 4H), 3.15-3.34 (m, 3H), 3.36-3.59 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.42-4.57 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 499 및 501.

<666> [11] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.2-1.4 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.07-3.74 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.4-4.54 (m, 1H), 6.16 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 473 및 475.

<667> [12] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 0.91-1.13 (m, 6H), 2.06-2.22 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.92-3.04 (m, 1H), 3.06-3.47 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.44-4.61 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 487 및 489.

<668> [13] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.77-2.01 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.22-3.56 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.17-4.3 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 542 및 544.

<669> [14] 생성물은 다음과 같은 특성 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.83 (br s, 3H), 3.16-3.44 (m, 2H), 3.73-4.0 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.42-4.55 (m, 1H), 5.51-5.64 (m, 2H), 5.91-6.02 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.50 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 471 및 473.

<670> 실시예 25

<671> 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-4-일아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린 디히드로클로라이드 염

<672> 펜탄-2-올 대신에 이소프로판올을 반응 용매로서 사용하였고, 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 80°C로 가열한 것을 제외하고는 실시예 1에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여 4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린(0.15 g)을 2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-4-일아민(0.092 g)과 반응시켰다. 이렇게 얻은 침전물을, 메틸렌 클로라이드와 메탄올성 암모니아 포화 용액의 19:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이렇게 얻은 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 염화수소 6M 용액을 첨가하였다. 이렇게 얻은 디히드로클로라이드 염을 분리하고 건조하여 표제 화합물(0.045 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.8 (t, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 475.

<673> 실시예 26

<674> 6-메톡시-7-[2-(5-메틸-2-모르폴리노메틸이미다졸-1-일)에톡시]-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린

- <675> 디-t-부틸 아조디카르복실레이트(0.063 g)를 7-히드록시-6-메톡시-4-(2,3-메틸렌디옥시아닐리노)퀴나졸린(0.055 g), 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-2-모르폴리노메틸이미다졸(0.046g), 트리페닐포스핀(0.072 g) 및 메틸렌 클로라이드(1 ml)의 교반 혼합물에 적하하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 분리하고, 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 진공하에 건조하여 표제 화합물(0.052 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 2.55 (s, 3H), 3.1 (br s, 4H), 3.8 (br s, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 4.9 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M⁺ 519.
- <676> 출발 물질로서 사용된 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-2-모르폴리노메틸이미다졸은 다음과 같이 제조하였다.
- <677> 4-메틸-1-트리틸이미다졸(J. Heterocyclic Chem., 1982, 19, 253; 32.5 g), 메틸 브로모아세테이트(11.4 ml) 및 아세톤(500 ml)의 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 메탄올(100 ml)에 용해시키고, 45분 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 생성된 침전물을 분리하고, 디에틸 에테르(200 ml)와 메탄올성 암모니아 포화 용액(20 ml)의 혼합물 중에서 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 49:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 메틸 2-(5-메틸이미다졸-1-일)아세테이트(6 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.16 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).
- <678> 이렇게 얻은 물질의 일부(1.7 g)의 디에틸 에테르(20 ml) 중의 용액을 디에틸 에테르(70 ml) 중 수소화리튬알루미늄(0.76 g)의 교반된 현탁액에 적하하고, 0°C로 냉각하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 6N 수산화나트륨 수용액(0.8 ml) 및 물(2.4 ml)을 차례로 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분간 교반한 다음 증발시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켜 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸이미다졸(1.1g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.17 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).
- <679> t-부틸디메틸실릴 클로라이드(9.05 g)를 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸이미다졸(6.4 g), 이미다졸(7.5 g) 및 메틸렌 클로라이드(30 ml)의 교반 혼합물에 첨가하고, 0°C로 냉각하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부었다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켜 1-(2-t-부틸디메틸실릴옥시에틸)-5-메틸이미다졸(11.7g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃)-0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 6H), 2.2 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.43 (s, 1H).
- <680> 이렇게 얻은 물질을 THF(400 ml) 중에 용해시키고, 용액을 -60°C로 냉각하였다. n-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 40 ml)을 적하하고, 혼합물을 -50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -60°C로 냉각하고, DMF(12.5 ml)를 적하하였다. 생성된 혼합물을 상온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(500 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액에 부었다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 이렇게 얻은 물질은, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 극성을 증가시킨 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 1-(2-t-부틸디메틸실릴옥시에틸)-2-포르밀-5-메틸이미다졸(11 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃)-0.1 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).
- <681> 이렇게 얻은 물질의 일부(0.79 g)를 메틸렌 클로라이드(24 ml)에 용해시키고, 모르폴린(0.263 ml) 및 아세트산(0.175 ml)을 첨가하였다. 수소화붕소나트륨 트리아세테이트(0.8 g)를 분할 첨가하고, 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드와 메탄올성 암모니아 포화 용액의 49:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 1-(2-t-부틸디메틸실릴옥시에틸)-5-메틸-2-모르폴리노메틸이미다졸(0.5 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 0 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.7 (s, 1H).
- <682> 이렇게 얻은 물질, 12N 염산 수용액(0.26 ml) 및 메탄올(10 ml)의 혼합물을 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 펜탄 하에 분쇄하였다. 생성된 고체를 분리하고, 진공 하에 건조하였다. 고체를 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액 중에서 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드와 메탄올성 암모니아 포화 용액의 19:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-2-모르폴리노메

틸이미다졸(0.25 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 2.2 (s, 3H), 2.6 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.5-6.9 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H).

<683> **실시예 27**

<684> 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반한 것 외에는 실시예 26에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 적절한 7-히드록시퀴나졸린을 적절한 알코올과 반응시켜 표 6에 개시된 화합물을 얻었다. 각 반응이 종료되면, 반응 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 극성을 증가시킨 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 크로마토그래피 정제 후에 얻은 생성물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고 이소프로판올 중 염화수소 6.3M 용액을 첨가하였다. 생성된 디히드로클로라이드 염을 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 다른 언급이 없으면 표 6에 제시된 각 화합물은 디히드로클로라이드염으로서 얻었다.

표 6

화합물 번호& 주	R ¹	R ²
[1]	2-[2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-1-일]에톡시	수소
[2]	2-[2-(N-메틸카르바모일)피롤리딘-1-일]에톡시	수소
[3]	2-(2-카르바모일피롤리딘-1-일)에톡시	수소
[4]	2-(2-피페리디노카르보닐피롤리딘-1-일)에톡시	수소
[5]	2-(2-모르폴리노카르보닐피롤리딘-1-일)에톡시	수소
[6]	2-[2-(4-메틸피페라진-1-일카르보닐)피롤리딘-1-일]에톡시	수소
[7]	2-[2-(피롤리딘-1-일카르보닐)피롤리딘-1-일]에톡시	수소
[8]	2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에톡시	수소
[9]	2-(2-메톡시메틸피롤리딘-1-일)에톡시	수소
[10]	3-피리딜메톡시	수소
[11]	4-피리딜메톡시	수소

<686> **주**

<687> [1] 크로마토그래피 정제하여 유리 염기를 얻었으며, 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.8-1.95 (m, 3H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.8 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.96 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 480.

<688> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-N,N-디메틸피롤리딘-2-카르복스아미드를 다음과 같이 제조하였다.

<689> 1-(t-부톡시카르보닐)-L-프롤린(10.75 g), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

(10.6 g), 디메틸아민 히드로클로라이드(5.33 g), 4-디메틸아미노피리딘(6.1 g) 및 메틸렌 클로라이드(200 ml)의 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부었다. 유기층을 분리하고, 1N 황산수소칼륨 수용액, 5% 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켜 1-(t-부톡시카르보닐)-N,N-디메틸-L-프롤린아미드(11.2g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.4 및 1.5 (2s, 9H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.95-2.2 (m, 2H), 3.0 및 3.1 (2d, 6H), 3.35-3.6 (m, 2H), 4.55 및 4.7 (2m, 1H).

<690> 이렇게 얻은 물질의 일부(0.24 g) 및 트리플루오로아세트산(3 ml)의 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 디에틸 에테르 중 염화수소 2M 용액의 약간 과량을 첨가하고, 침전물을 분리하고, 진공 하에 건조하여 N,N-디메틸-L-프롤린아미드 히드로클로라이드염(0.25 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.7-2.0 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.1-3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H).

<691> N,N-디메틸-L-프롤린아미드 히드로클로라이드염(6.3 g), 2-브로모에탄올(3.8 ml), 탄산칼륨(14 g) 및 아세트니트릴(70 ml)의 혼합물을 교반하고, 16 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 24:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 그 결과 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-N,N-디메틸피롤리딘-2-카르복스아미드(3.4 g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.6 (m, 1H), 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.25-3.4 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.1 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 187.

<692> [2] (2S)-1-(2-히드록시에틸)-N-메틸프롤린아미드를 출발 물질로서 사용하였다. 디히드로클로라이드염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다. 질량 스펙트럼: M+H⁺ 466.

<693> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-N-메틸프롤린아미드를 다음과 같이 얻었다.

<694> 1-(t-부톡시카르보닐)-L-프롤린(5.4 g), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(5.3g), 메틸아민 히드로클로라이드(2.2 g), 4-디메틸아미노피리딘(3 g) 및 메틸렌 클로라이드(50 ml)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고, 유기층을 분리하고, 1M 황산수소칼륨 수용액, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 그 결과 1-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸-L-프롤린아미드(5.6 g)를 얻었다; 질량 스펙트럼: M+H⁺ 229.

<695> 이렇게 얻은 물질의 일부(4.4 g) 및 트리플루오로아세트산(10 ml)의 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에서 분쇄하였다. 생성된 고체를 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 그 결과 N-메틸-L-프롤린아미드 트리플루오로아세트산염(3.7 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.85-2.05 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H).

<696> 이렇게 얻은 물질의 일부(2.5 g), 2-브로모에탄올(2.15 ml), 탄산칼륨(5.5 g) 및 아세트니트릴(20 ml)의 혼합물을 교반하고, 18 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과시키고, 증발시킨 후, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올성 암모니아 포화 용액의 49:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 이들 잔류물을 정제하였다. 그 결과 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-N-메틸프롤린아미드(0.5g)를 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.3-2.45 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.85 (d, 3H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 173.

<697> [3] (2S)-1-(2-히드록시에틸)프롤린아미드를 출발 물질로서 사용하였다. 디히드로클로라이드염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.75-2.02 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 3.3-3.43 (m, 1H), 3.7-3.91 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.28-4.43 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 452.

<698> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)프롤린아미드는, 바로 앞의 주 [2]에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여 L-프롤린아미드와 2-브로모에탄올을 반응시켜 제조하였다. 그 결과 필요한 출발 물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-3.0 (m,

1H), 3.1 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 5.6 (br s, 1H), 7.4 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 159.

<699> [4] (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-피페리디노카르보닐피롤리딘을 출발 물질로서 사용하였다. 디히드로클로라이드 염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.28-1.75 (m, 7H), 1.76-1.99 (m, 2H), 2.02-2.25 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 3.22-3.5 (m, 3H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.68-3.9 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.44-4.63 (m, 2H), 4.74-4.89 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.91-7.07 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 520.

<700> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-피페리디노카르보닐피롤리딘을 다음과 같이 제조하였다.

<701> 바로 앞의 주 [2]에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 1-(t-부톡시카르보닐)-L-프롤린을 피페리딘과 반응시켜 (2S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-피페리디노카르보닐피롤리딘을 얻었으며, 이를 탈보호시키고, 2-브로모에탄올과 반응시켰다. 그 결과 필요한 출발 물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.5-1.9 (m, 10H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 6H), 4.3 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 227.

<702> [5] (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-모르폴리노카르보닐피롤리딘을 출발 물질로서 사용하였다. 디히드로클로라이드 염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.3-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.9 (m, 8H), 4.05 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 522.

<703> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-모르폴리노카르보닐피롤리딘을 다음과 같이 제조하였다.

<704> 바로 앞의 주 [2]에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 1-(t-부톡시카르보닐)-L-프롤린을 모르폴린과 반응시켜 (2S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-모르폴리노카르보닐피롤리딘을 얻었으며, 이를 탈보호시키고, 2-브로모에탄올과 반응시켰다. 그 결과 필요한 출발 물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.7-2.0 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 10H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 229.

<705> [6] (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-(4-메틸피페라진-1-일카르보닐)피롤리딘을 출발 물질로서 사용하였다. 크로마토그래피 정제 후에 유리 염기를 얻었으며, 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.09-2.2 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.56-3.77 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.25-4.38 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.4-6.45 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (d, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 535.

<706> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-(4-메틸피페라진-1-일카르보닐)피롤리딘을 다음과 같이 제조하였다.

<707> 바로 앞의 주 [2]에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 1-(t-부톡시카르보닐)-L-프롤린을 1-메틸피페라진과 반응시켜 (2S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일카르보닐)피롤리딘을 얻었으며, 이를 탈보호시키고 2-브로모에탄올과 반응시켰다. 그 결과 필요한 출발 물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.7-2.05 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.5 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 8H), 4.15 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 242.

<708> [7] (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-(피롤리딘-1-일카르보닐)피롤리딘을 출발 물질로서 사용하였다. 디히드로클로라이드 염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.29-1.52 (m, 2H), 1.55-2.03 (m, 5H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.93-3.08 (m, 1H), 3.18-3.45 (m, 3H), 3.46-3.59 (m, 1H), 3.72-3.93 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43-4.71 (m, 3H), 6.09 (s, 2H), 7.94-7.06 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M-H⁻ 504.

- <709> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-(피롤리딘-1-일카르보닐)피롤리딘을 다음과 같이 제조하였다.
- <710> 바로 앞의 주 [2]에 개시된 것과 유사한 절차를 이용하여, 1-(t-부톡시카르보닐)-L-프롤린을 피롤리딘과 반응시켜 (2S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(피롤리딘-1-일카르보닐)피롤리딘을 얻었으며, 이를 탈보호시키고 2-브로모에탄올과 반응시켰다. 그 결과 필요한 출발 물질을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.7-2.05 (m, 8H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.55-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 5H), 4.1 (br s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 213.
- <711> [8] (2R)-1-(2-히드록시에틸)-2-메틸피롤리딘을 출발 물질로서 사용하였다. 디히드로클로라이드염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.45 (d, 3H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 423.
- <712> 출발 물질로서 사용된 (2R)-1-(2-히드록시에틸)-2-메틸피롤리딘은 다음과 같이 제조하였다.
- <713> (2R)-2-메틸피롤리딘(0.853 g), 2-브로모에탄올(1.1 ml), 탄산칼륨(2.8 g) 및 아세트니트릴(10 ml)의 혼합물을 교반하고, 18 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 메틸렌 클로라이드와 메탄올성 암모니아 포화 용액의 49:1 혼합물을 용출제로서 사용한 실리카상 컬럼 크로마토그래피로 생성된 잔류물을 정제하였다. 그 결과 (2R)-1-(2-히드록시에틸)-2-메틸피롤리딘(0.35 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.1 (d, 3H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.5-3.8 (m, 2H); 스펙트럼: M+H⁺ 130.
- <714> [9] (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-메톡시메틸피롤리딘을 출발 물질로서 사용하였다. 디히드로클로라이드염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 1.4-1.5 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.0-2.12 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 453.
- <715> 출발 물질로서 사용된 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-메톡시메틸피롤리딘은 다음과 같이 얻었다.
- <716> 바로 앞의 주 [8]에 개시된 것과 유사한 절차를 사용하여, (2S)-2-메톡시메틸피롤리딘을 2-브로모에탄올과 반응시켜 (2S)-1-(2-히드록시에틸)-2-메톡시메틸피롤리딘을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.5-1.65 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.3 (t, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H).
- <717> [10] 디히드로클로라이드염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 4.05 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.6 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.2 (s, 1H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 403.
- <718> [11] 디히드로클로라이드염은 다음과 같은 데이터를 나타내었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆ 및 CF₃CO₂D) 4.1 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.5 (s, 1H), 8.2 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.05 (d, 2H); 질량 스펙트럼: M+H⁺ 403.

<719> **실시예 28**

<720> **약학 조성물**

<721> 다음은 인간의 치료 또는 예방용으로 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 본 발명의 대표적인 약학적 제형(활성 성분은 "화합물 X"로 표시됨)을 예시한다.

<722>	(a) 정제 I	mg/정제
<723>	화합물 X	100
<724>	락토스 Ph. Eur	182.75

<725>	크로스카르멜로스 나트륨	12.0
<726>	옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트)	2.25
<727>	스테아르산마그네슘	3.0
<728>	(b) 정제 II	mg/정제
<729>	화합물 X	50
<730>	락토스 Ph. Eur	223.75
<731>	크로스카르멜로스 나트륨	6.0
<732>	옥수수 전분	15.0
<733>	폴리비닐피롤리돈(5% w/v 페이스트)	2.25
<734>	스테아르산마그네슘	3.0
<735>	(c) 정제 III	mg/정제
<736>	화합물 X	1.0
<737>	락토스 Ph. Eur	93.25
<738>	크로스카르멜로스 나트륨	4.0
<739>	옥수수 전분 페이스트 (5% w/v 페이스트)	0.75
<740>	스테아르산마그네슘	1.0
<741>	(d) 캡슐	mg/캡슐
<742>	화합물 X	10
<743>	락토스 Ph. Eur	488.5
<744>	마그네슘	1.5
<745>	(e) 주사제 I	(50 mg/ml)
<746>	화합물 X	5.0% w/v
<747>	1M 수산화나트륨 용액	15.0% v/v
<748>	0.1M 염산	(pH 7.6으로 조정)
<749>	폴리에틸렌 글리콜 400	4.5% w/v
<750>	주사용수	100%가 되는 양
<751>	(f) 주사제 II	(10 mg/ml)
<752>	화합물 X	1.0% w/v
<753>	인산나트륨 BP	3.6% w/v
<754>	0. 1M 수산화나트륨 용액	15.0% v/v
<755>	주사용수	100%가 되는 양
<756>	(g) 주사제 III	(1 mg/ml, pH6으로 완충)
<757>	화합물 X	0.1% w/v
<758>	인산나트륨 BP	2.26% w/v
<759>	구연산	0.38% w/v
<760>	폴리에틸렌 글리콜 400	3.5% w/v

<761>	주사용수	100%가 되는 양
<762>	(h) 에어로졸 I	mg/ml
<763>	화합물 X	10.0
<764>	소르비탄 트리올레이트	13.5
<765>	트리클로로플루오로메탄	910.0
<766>	디클로로디플루오로메탄	490.0
<767>	(i) 에어로졸 II	mg/ml
<768>	화합물 X	0.2
<769>	소르비탄 트리올레이트	0.27
<770>	트리클로로플루오로메탄	70.0
<771>	디클로로디플루오로메탄	280.0
<772>	디클로로테트라플루오로에탄	1094.0
<773>	(j) 에어로졸 III	mg/ml
<774>	화합물 X	2.5
<775>	소르비탄 트리올레이트	3.38
<776>	트리클로로플루오로메탄	67.5
<777>	디클로로디플루오로메탄	1086.0
<778>	디클로로테트라플루오로에탄	191.6
<779>	(k) 에어로졸 IV	mg/ml
<780>	화합물 X	2.5
<781>	대두 레시틴	2.7
<782>	트리클로로플루오로메탄	67.5
<783>	디클로로디플루오로메탄	1086.0
<784>	디클로로테트라플루오로에탄	191.6
<785>	(1) 연고	ml
<786>	화합물 X	40 mg
<787>	에탄올	300 μ l
<788>	물	300 μ l
<789>	1-도데실아자시클로헵탄-2-온	50 μ l
<790>	프로필렌 글리콜	1 ml가 되는 양

주

<792> 상기 제형은 약학 분야에 공지된 통상의 절차로 얻을 수 있다. 정제 (a)-(c)는 통상의 수단, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트의 코팅을 제공하여 장용 코팅할 수 있다. 에어로졸 제제 (h)-(k)는 계량된 용량 에어로졸 표준 분배기와 함께 사용할 수 있으며, 현탁제인 소르비탄 트리올레이트와 대두 레시틴 대신에 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 폴리소르베이트 80, 폴리글리세롤 올레이트 또는 올레산 등의 대체 현탁제를 사용할 수 있다.