



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2014-0017748

(43) 공개일자

2014년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2012-0084035

(22) 출원일자

2012년07월31일

심사청구일자

2012년07월31일

(71) 출원인

보령제약 주식회사

서울특별시 종로구 창경궁로 136 (원남동)

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)

(72) 발명자

김제학

경기 안양시 동안구 안양천동로 162, 104동 1002호 (비산동, 비산힐스테이트아파트)

정원근

서울 영등포구 선유로11길 12, 101동 302호 (문래동6가, 문래파라곤)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

안소영

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 신규한 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 T-타입 칼슘 채널의 길항제로서 T-타입 칼슘채널의 기능과 관계된 장애 와 질환의 치료 및 예방에 유용한 하이드로퀴나졸린 유도체와 관계되어있다. 본 발명은 또한 약학적으로 받아들여지는 이러한 화합물 유도체를 포함하는 조성 및 이러한 화합물의 사용을 포함한다.

(72) 발명자

정희진

경기 안산시 단원구 광덕대로 155, 904호 (고잔동, 퍼스트빌)

박용

경기 군포시 수리산로 33, 835동 101호 (산본동, 계룡아파트)

남은혜

경기 부천시 원미구 상동로 196, 2107동 805호 (상동, 다정한마을)

이주한

서울 마포구 환일2길 7-4 (아현동)

이동규

경기도 수원시 팔달구 화서2동 주공4단지아파트 450동 2002호

김윤식

충청북도 청원군 강외면 오송 휴먼시아 106동 205호

우대선

서울 광진구 천호대로107길 21, 101호 (중곡동)

엄재현

경기 안산시 상록구 광덕4로 460, 509동 1305호 (사동, 푸른마을주공5단지아파트)

임종진

경기 수원시 팔달구 중부대로183번길 27, 101동 1302호 (우만동, 동수원신도브래뉴)

이재열

서울 서대문구 세검정로3길 63, 101동 1702호 (홍제동, 태영뜨뜻아파트)

이경태

서울 노원구 중계로 195, 103동 702호 (중계동, 신안동진아파트)

최홍우

서울 용산구 후암로4길 57, 402호 (후암동, 조형빌라)

박진영

경기 광명시 철산로 57, 1318동 208호 (철산동, 주공아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0088135

부처명 교육과학기술부

연구사업명 일반연구자지원사업_기본연구(협동)

연구과제명 소포체 스트레스를 매개로 하는 신규 퀴나졸린 계열의 항암기전 및 약제내성 표적 발굴

기 여 율 1/1

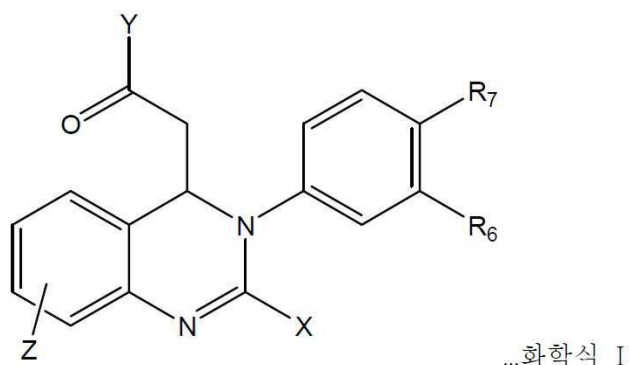
주관기관 경희대학교

연구기간 2009.09.01 ~ 2012.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물:



상기 화학식 I에서

X는 -NR₁R₂거나 또는, N 및 O 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화된 5원자, 6원자 또는 7원자의 헤테로사이클릭아미노기로,

상기 R₁ 및 R₂는 독립적으로 -H; C₁-C₈의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 카바모일 알킬(carbamoyl alkyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 카바모일 아미노 알킬(carbamoyl amino alkyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 아미노알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 피페리디닐 에틸(piperidiny ethyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬아미노로 치환되거나 비치환된 벤질; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₅-C₂₀의 직쇄 또는 분지쇄의 피페라지닐 옥소 알킬(piperaziny oxo alkyl)이고,

상기 헤테로사이클릭아미노기는 비치환되어 있거나 또는, C₁-C₆의 직쇄 또는 지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분쇄상의 알콕시; C₁-C₁₀의 직쇄 또는 분쇄상의 아미노알킬; 아세틸; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피리딜; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피리미딜; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피페라지닐; C₁-C₆의 알킬로 치환되거나 비치환된 몰포리닐(morpholinyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피페리디닐; C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 카바모일아미노; 또는 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 카보닐아미노로 치환되어 있으며,

Y는 -NR₃R₄ 또는 -OR₅로,

상기 -NR₃R₄에서 상기 R₃ 및 R₄는 독립적으로 -H; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₆-C₁₀의 피리딜 알킬; -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환된 아미노로 치환되거나 비치환된 벤질; 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₃-C₁₀의 사이클로알킬이며,

상기 -NR₃R₄는 상기 R₃ 및 R₄는 서로 연결하여 형성된 몰포리닐(morpholinyl)이며, 여기서 상기 몰포리닐은 비치환되거나 또는, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시로 치환되어 있으며,

상기 R₅는 -H 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고

R₆ 및 R₇은 독립적으로 -H; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 페닐; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노; C₁-C₆의 알킬로 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 5원자, 6원자 또는 7원자의 사이클로알킬; 또는 N, O 및 S 중 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5원자, 6원자 또는 7원자의 헤테로사이클릭아미노기이며, 여기서 페닐, 또는 헤테로사이클릭아미노기는 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br,

-I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며, 또는
 상기 R6 및 R7은 연결되어 N을 1개 내지 3개 포함하는 6원자의 헤테로아릴(heteroaryl)기; 또는 상기 R6 및 R7은 연결되어 포화 또는 불포화의 5원자, 6원자 또는 7원자의 사이클로알킬 또는 아릴(aryl)을 형성하며, 상기 헤테로아릴(heteroaryl), 사이클로알킬 또는 아릴은 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며,

상기 Z는 -H, -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, 니트로, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 아민, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환되거나 비치환된 아마이드, 치환되거나 비치환된 설폰 아마이드, C1-C6의 직쇄 또는 분쇄상의 알콕시, 치환되거나 비치환된 C3-C10의 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 C3-C10의 사이클로알콕시이며,

여기서 상기 R6이 -H이면 상기 R7은 -H가 아니고,

상기 R7이 비치환된 페닐이고 상기 X가 -NR₁R₂이면, 상기 R1 및 R2는 메틸 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C2-C10의 직쇄 또는 분지쇄의 아미노알킬이 아니며; 또는 상기 R7이 비치환된 페닐이면 상기 X는 비치환된 피페리딘-1-일이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 X는 -NR₁R₂이고, 여기서 상기 R1 및 R2는 독립적으로 -H; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C2-C10의 직쇄 또는 분지쇄의 N, N-디알킬 아미노 알킬; 피페리딘-1-일 에틸; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노로 치환된 벤질; -(CH₂)_n-C(=O)-Ra1; 또는 -(CH₂)_m-NH-C(=O)-Rb1이며, 여기서, Ra1 및 Rb1은 독립적으로 4-메틸-피페라진-1-일, 디메틸아미노 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고 n 및 m은 독립적으로 1 내지 6의 정수인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 X는 헤테로사이클릭아미노기이고, 여기서 상기 헤테로사이클로아미노기는 비치환되거나 또는, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C3-C10의 N, N-디알킬 아미노 알킬; 피리딘-4-일; N-메틸 피페라진-1-일; N-메틸 피페리딘-4-일; 피페리딘-1-일; 아세틸; -(CH₂)_p-C(=O)-Ra2; 또는 -(CH₂)_q-NH-C(=O)-Rb2; 또는 C2-C10의 직쇄 또는 분지쇄의 피페리딘-1-일 알킬로 치환된것이며, 여기서 상기 Ra2 및 Rb2은 독립적으로 4-메틸-피페라진-1-일, 디메틸아미노 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고 p 및 q은 독립적으로 1 내지 6의 정수인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 헤테로사이클릭아미노기는 피페리딘-1-일; 피페리딘-4-일; 또는 피페라진-1-일인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 Y는 -NR₃R₄이고, 상기 R3 및 R4는 독립적으로 -H, -F, -CF₃, -Cl, -Br, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 또는 C1-C6의 디알킬아미노로 치환되거나 비치환된 벤질; 피리딘-2-일 메틸; C3-C6의 사이클로알킬; C6-C10의 피리딘-2-일 알킬; 또는 C6-C10의 피리딘-4-일 알킬인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 Y는 상기 R3 및 R4가 연결되어 형성된 몰포린-4-일인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 7

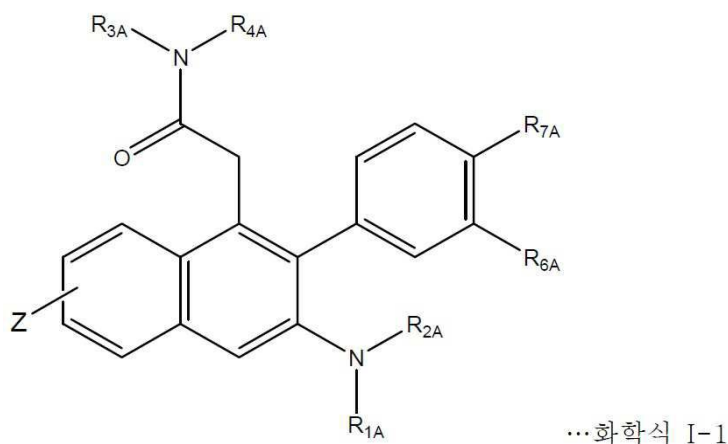
제1항에 있어서, 상기 R6 및 R7은 독립적으로 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; C1-C6의 디알킬아미노; 사이클로 헥실; 페닐; 피롤리딘-1-일; 몰포린-4-일; 또는 피리딘-2-일이며, 여기서 상기 사이클로헥실, 페닐, 피롤리딘-1-일, 몰포린-4-일, 또는 피리딘-2-일은 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환된 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 R6 및 R7은 연결되어 벤젠; 피리딘; 또는 사이클로헥산을 형성하며, 상기 벤젠, 피리딘 또는 사이클로헥산은 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환된 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 화학식 I-1로 표시되는 화합물인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물:



상기 화학식 I-1에서,

상기 R1A 및 R2A는 독립적으로 -H; C1 내지 C6의 알킬; 피페리딘-1-에틸; C3-C10의 N, N-디알킬아미노알킬; C1-C6의 알킬로 치환되거나 비치환된 사이클로 헥실; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노로 치환된 벤질; -(CH₂)_n-C(=O)-Ra1; 또는 -(CH₂)_m-NH-C(=O)-Rb1이고, 여기서 Ra1 및 Rb1은 독립적으로 4-메틸-피페라진-1-일, 디메틸아미노 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고 n 및 m은 독립적으로 1 내지 6의 정수이며,

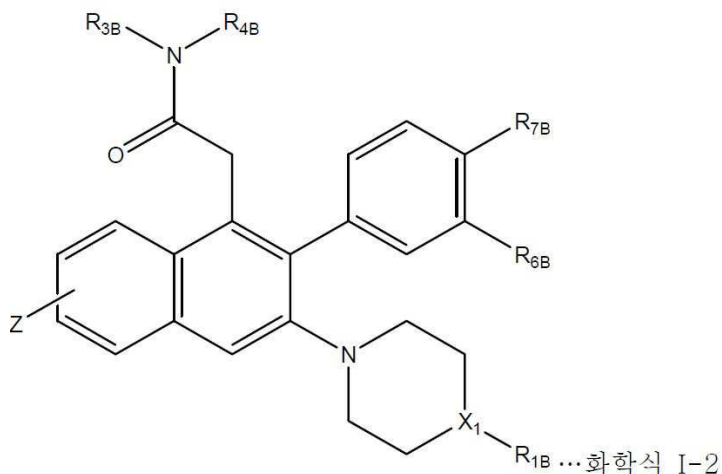
상기 R3A 및 R4A는 독립적으로 -H; C1 내지 C6의 알킬; 비치환되거나 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 또는 C1-C6의 디알킬아미노로 치환된 벤질; C6-C10의 피리딘-2-알킬; C6-C10의 피리딘-4-일 알킬; C3-C6의 사이클로알킬; 또는 상기 R3A 및 R4A는 연결되어 형성된 몰포린-4-일이며,

상기 R6A 및 R7A는 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; C1-C6의 디알킬아미노; 피리딘-2-일; 피리딘-4-일; 피롤리딘-1-일; 또는 페닐이며, 상기 페닐, 피리딘-4-일, 피리딘-2-일 또는 피롤리딘-1-일은 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며,

상기 Z는 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 화학식 I-2로 표시되는 화합물인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물:



상기 화학식 I-2에서

상기 X1은 C, N 또는 O이고,

상기 R1B는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 아세틸; C3-C10의 N, N-디알킬아미노알킬; 피리딘-4-일; 피리딘-2-일; N-메틸-피페리딘-1-일; 피페리딘-1-일; 또는 N-메틸-피페라진-1-일이고,

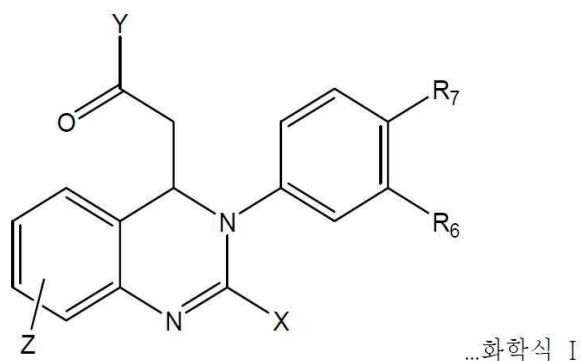
상기 R3B 및 R4B는 -H; C1 내지 C6의 알킬; 비치환되거나 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 디알킬아미노로 치환된 벤질; C6-C10의 피리딘-2-일 알킬; C6-C10의 피리딘-4-일 알킬; C3-C6의 사이클로알킬; 또는 상기 R3B 및 R4B가 연결되어 형성된 몰포린-4-일이며,

상기 R6B 및 R7B는 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 페닐; 피리딘-2-일; 피리딘-4-일; C1-C6의 디알킬아미노; 피롤리딘-1-일; 몰포린-4-일; 상기 R6B 및 R7B는 연결되어 형성된 6원자의 아릴; R6B 및 R7B는 연결되어 형성된 N을 1 개 내지 3개 포함하는 6원자의 헤테로아릴; 또는 R6B 및 R7B는 연결되어 형성된 5 원자 또는 6원자의 사이클로알킬이며, 여기서 상기 페닐, 피리딘-4-일, 피리딘-2-일, 피롤리딘-1-일, 몰포린-4-일, 아릴, 헤테로아릴 및 사이클로알킬은 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며,

상기 Z는 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 화학식 I-3으로 표시되는 화합물인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물:



상기 화학식 I-3에서,

상기 X2은 C, N 또는 O이고,

상기 R1C는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 아세틸; C3-C10의 N, N-디알킬아미노알킬; 피리딘-4-일; 피리딘-

2-일; N-메틸-피페리딘-4-일; 피페리딘-1-일; N-메틸-피페라진-1-일; 또는 $-N-C(=O)-Ra3$, 여기서 $Ra3$ 는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고,

상기 R3C는 -H 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고

상기 R6C 및 R7C는 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 비치환되거나 또는 -F, -Cl, -Br 또는 -I로 치환된 페닐; 피리딘-2-일; 피리딘-1-일; C3-C6의 N,N-디메틸아미노알킬; 피롤리딘-1-일; 몰포리노-4-일; 또는 상기 R6C 및 R7C는 연결되어 형성된 5원자 또는 6원자의 포화 또는 불포화 사이클로알킬이며,

상기 Z는 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은,

1. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;
2. [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터;
3. [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드;
4. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아미드;
5. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;
6. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;
7. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-벤질-아세트아미드;
8. [3-바이페닐-4-일-2-(4-*t*-부톡시카보닐아미노-피페리딘-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터;
9. [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터;
10. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드;
11. N-벤질-2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드;
12. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
13. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;
14. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;
15. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;
16. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-2-일메틸-아세트아미드;
17. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드;

18. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드;
19. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;
20. N-벤질-2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드;
21. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;
22. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아미드;
23. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;
24. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;
25. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아미드;
26. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;
27. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;
28. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드;
29. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;
30. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;
31. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드;
32. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드;
33. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드;
34. N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아미드;
35. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;
36. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-1-모폴린-4-일-에탄논;
37. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아미드;
38. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-1-모폴린-4-일-에탄논;
39. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-사이클로프로필-아세트아미드;

40. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;
41. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드;
42. 4-{{3-바이페닐-4-일-4-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-부탄-1-온;
43. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-사이클로프로필-아세트아미드;
44. 5-{{4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노}-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
45. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
46. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
47. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
48. 5-{{4-(벤질카바모일-메틸)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노}-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
49. 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
50. 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
51. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
52. [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터;
53. [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터;
54. 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(1-페닐-에틸카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드;
55. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드;
56. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;
57. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;
58. N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드;
59. N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드;
60. N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸

린-4-일]-아세트아미드;

61. N-(4-메톡시-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드;

62. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드;

63. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;

64. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;

65. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;

66. 5-([3-바이페닐-4-일-4-{[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-카바모일]-메틸}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일)-메틸-아미노]-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드;

67. 2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아미드;

68. 2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;

69. N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아미드;

70. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;

71. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;

72. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;

73. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;

74. 5-([3-바이페닐-4-일-4-((R)-1-페닐-에틸카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일)-메틸-아미노)-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드;

75. {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

76. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드;

77. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드;

78. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드;

79. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드;

80. {3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

81. {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱

엑시드 메틸 에스터;

82. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드;

83. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-사이클로프로필-아세트아마이드;

84. [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-플루오로-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

85. [3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

86. [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

87. [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

88. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드;

89. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

90. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

91. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드;

92. {3-(4-브로모-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

93. [3-(4-브로모-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터;

94. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드;

95. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

96. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

97. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드;

98. N-벤질-2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-퀴놀린-6-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드;

99. N-벤질-2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

100. 2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드;

101. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

102. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸

린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

103. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

104. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(3-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

105. N-벤질-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

106. N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드

107. 2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

108. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

109. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

110. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

111. N-벤질-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

112. N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

113. N-(4-클로로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

114. 2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

115. N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

116. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

117. N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

118. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

119. N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

120. N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

121. N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

122. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

123. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하

이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

124. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

125. N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

126. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

127. N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

128. N-(3-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

129. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

130. 5-{[4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드;

131. 5-{[4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드;

132. 5-{[4-[(4-클로로-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드;

133. 5-{메틸-[4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드;

134. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

135. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

136. N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드;

137. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드;

138. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드;

139. N-벤질-2-{2-[6-(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드;

140. 2-{2-[6-(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드; 또는

141. N-벤질-2-{3-(4-사이클로헥실-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드

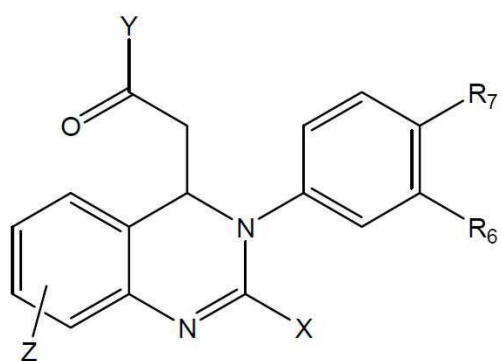
인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

청구항 13

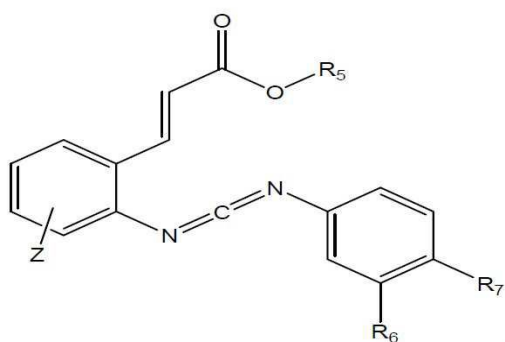
유기 용매에 하기 화학식 II로 표시되는 화합물을 첨가하여 용액을 제조하는 단계; 및

상기 용액에 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물을 첨가하여 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물 화합물을 제

조하는 단계를 포함하는 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법:



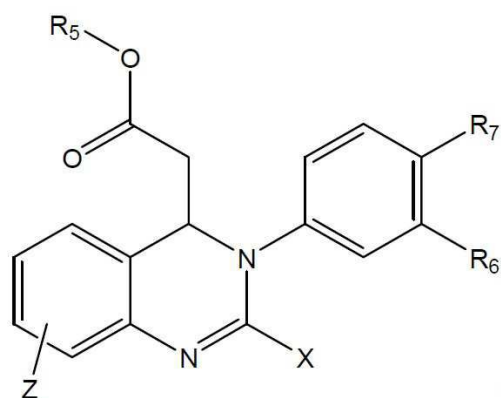
...화학식 I



...화학식 II

X-H

...화학식 III



...화학식 IV

상기 화학식 I-IV에서

X는 -NR₁R₂거나 또는, N 또는 O 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화된 5원자, 6원자 또는 7원자의 헤테로사이클릭아미노기로,

상기 R₁ 및 R₂는 독립적으로 -H; C₁-C₈의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 카바모일 알킬(carbamoyl alkyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 카바모일 아미노 알킬(carbamoyl amino alkyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 아미노알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 피페리디닐 에틸(piperidinyl ethyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬아미노로 치환되거나 비치환된 벤질; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₅-C₂₀의 직쇄 또는 분지쇄의 피페라지닐 옥소 알킬(piperazinyl oxo alkyl)이고,

상기 헤테로사이클릭아미노기는 비치환되어 있거나 또는, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분쇄상의 알콕시; C₁-C₁₀의 직쇄 또는 분쇄상의 아미노알킬; 아세틸; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피리딜; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피리미딜; C₁-C₆의 직쇄 또는

는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피페라지닐; C1-C6의 알킬로 치환되거나 비치환된 몰포리닐(morpholinyl); C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피페리디닐; 직쇄 또는 분지쇄의 C2 내지 C10의 알콕시 카바모일아미노; 또는 C1 내지 C6의 알콕시 카보닐아미노로 치환되어 있으며,

Y는 -NR3R4 또는 -OR5로,

상기 -NR3R4에서 상기 R3 및 R4는 독립적으로 -H; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C6-C10의 피리딜 알킬; -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환된 아미노로 치환되거나 비치환된 벤질; 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C3-C10의 사이클로알킬이며,

상기 -NR3R4는 상기 R3 및 R4는 서로 연결하여 형성된 몰포린(morpholinyl)이며, 여기서 상기 몰포리닐은 비치환되거나 또는, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시로 치환되어 있으며,

상기 R5는 -H 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고

R6 및 R7은 독립적으로 -H; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 페닐; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노; C1-C6의 알킬로 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 5원자, 6원자 또는 7원자의 사이클로알킬; 또는 N, O 및 S 중 선택된 1 개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5원자, 6원자 또는 7원자의 헤테로사이클릭아미노기이며, 여기서 페닐, 또는 헤테로사이클릭아미노기는 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며, 또는

상기 R6 및 R7은 연결되어 N을 1개 내지 3개 포함하는 6원자의 헤테로아릴; 또는 상기 R6 및 R7은 연결되어 포화 또는 불포화의 5원자, 6원자 또는 7원자의 사이클로알킬 또는 아릴을 형성하며, 상기 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 아릴은 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며,

상기 Z는 -H, -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, 니트로, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 아민, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 아마이드, 치환되거나 비치환된 설폰 아마이드, C1-C6의 직쇄 또는 분쇄상의 알콕시, 치환되거나 비치환된 C3-C10의 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 C3-C10의 사이클로알콕이며

여기서 R6이 -H이면 R7은 -H가 아니고,

R7이 비치환된 페닐이고 X가 -NR1R2이면, R1 및 R2는 메틸 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C2-C10의 직쇄 또는 분지쇄의 아미노알킬이 아니며; 또는 R7이 페닐이고 X가 헤테로사이클릭아미노기이면, 상기 X는 비치환된 피페리딘-1-일이 아니다.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 화학식 IV로 표시되는 화합물을 하기 화학식 V로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계를 더 포함하는 것인 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법:

NHR3R4 ... 화학식 V

상기 화학식 V에서

R3 및 R4는 제10항에서 정의된 바와 같다.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 화학식 IV로 표시되는 화합물을 금속 수산화물과 반응시키는 단계를 더 포함하는 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법.

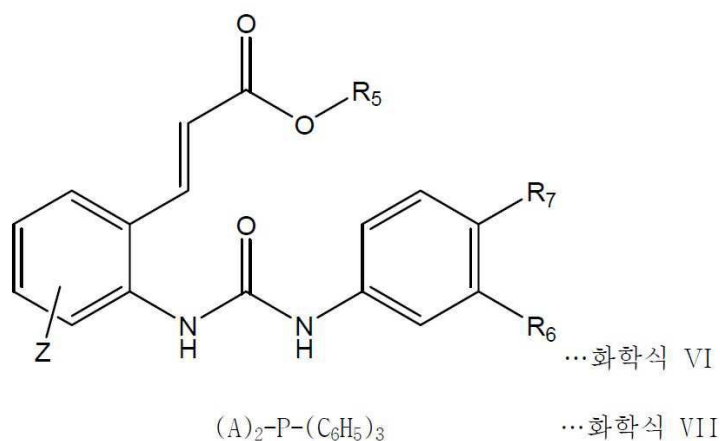
청구항 16

제15항에 있어서, 상기 금속 수산화물은 리튬히드록사이드, 소듐히드록사이드, 포타슘히드록사이드 및 칼슘히드록사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나인 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 화학식 II로 표시되는 화합물은,

하기 화학식 VI로 표시되는 화합물을 하기 화학식 VII로 표시되는 포스핀 화합물과 반응시켜 제조되는 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법:



상기 화학식 VI 및 VII에서

상기 R₅, R₆, R₇ 및 Z는 제10항에서 정의된 바와 같고,

상기 A는 -Cl, -Br 또는 -I이다.

청구항 18

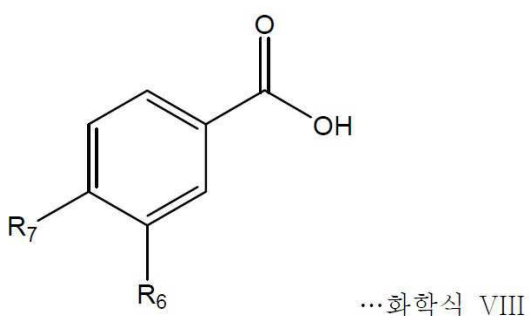
제17항에 있어서, 상기 화학식 VI로 표시되는 화합물과 상기 화학식 VII로 표시되는 화합물은 아민 화합물 및, 디클로로메탄의 존재 하에서 반응하는 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법.

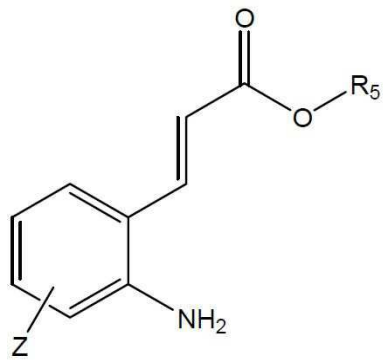
청구항 19

제17항에 있어서, 상기 화학식 VI로 표시되는 화합물은,

다이페닐포스포릴아자이드 및 상기 화학식 VIII로 표시되는 화합물을 포함하는 혼합액을 제조하는 단계; 및

상기 혼합액에 하기 화학식 IX로 표시되는 화합물을 첨가하는 단계를 포함하는 방법에 의하여 제조되는 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법:





...화학식 IX

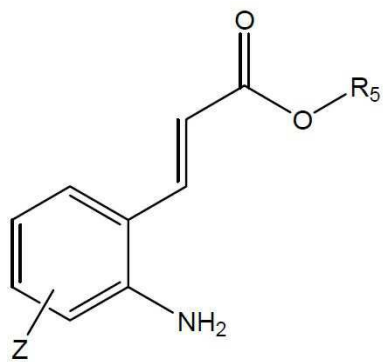
상기 화학식 VIII 및 IX에서,

R5 내지 R7 및 Z는 제10항에서 정의된 바와 같다.

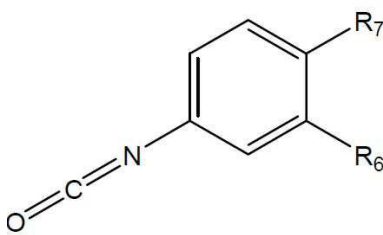
청구항 20

제13항에 있어서, 상기 화학식 II로 표시되는 화합물은,

하기 화학식 IX로 표시되는 화합물을 하기 화학식 X로 표시되는 화합물과 반응시켜 제조되는 것인 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법:



...화학식 IX



...화학식 X

상기 화학식 IX 및 X에서

상기 R5, R6, R7 및 Z는 제10항에서 정의된 바와 같다.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 폐암, 대장암, 췌장암, 피부암 또는 자궁암인 것인 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 암에 대한 연구가 30년 이상 심도 있게 이루어진 현재에도 평균수명의 증가, 산업화에 따른 환경오염, 잘못된 식생활습관 등의 생활환경 변화로 인하여 암 발생률은 세계적으로 계속 증가하는 추세이다. 이미 전 세계적으로 매년 1,000만 명 정도의 암 환자가 발생하며 세계보건기구(WHO)는 사망의 주요원인 중 하나로 암을 꼽고 있으며 우리나라 역시 암은 사망원인 1위를 차지하는 병으로서, 보건복지부에 따르면 매년 10만 명 정도의 암 환자가 발생하는 것으로 알려져 있다. 암은 중년층의 질환으로서 새로운 임상예의 70% 이상이 60세 이상에서 진단되어 세계인구가 고령화됨에 따라 암 발생률이 증가하게 되는 것은 피할 수 없는 현상이다.

[0003] 암은 세포의 비정상적인 성장에서 비롯되는 것으로 세포의 성장을 억제하거나 또는 사멸시켜 암을 치료할 수 있다. 그러나 종래의 항암제들은 암의 발생 장기에 따라 치료 효과가 상이하고 또한 암의 발생 및 작용 메커니즘이 워낙 다양하여 여러 종류의 암에 대하여 그 치료 효과를 보장할 수 없었다.

[0004] 따라서, 암 세포의 성장을 억제하여 암을 보다 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 치료제의 개발이 절실한 상황이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) KR10-2008-0099108

(특허문헌 0002) KR10-2005-0003080

(특허문헌 0003) KR10-2005-0084739

(특허문헌 0004) KR10-0784195

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 칼슘 채널 차단 효과 및 항암 효과를 나타내는 신규한 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 신규한 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

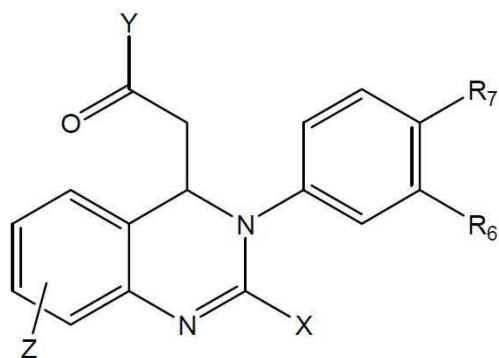
[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 칼슘 채널 차단 효과를 나타내는 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 대상체에 투여하여 암을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 대상체에 투여하여 칼슘 채널을 차단하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 하기의 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물 제공한다:



...화학식 I

[0013]

[0014]

상기 화학식 I에서

[0015]

X는 -NR₁R₂거나 또는, -N- 및 -O- 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화된 5원자, 6원자 또는 7원자의 헤테로시클로아미노기로,

[0016]

상기 R₁ 및 R₂는 독립적으로 -H; C₁-C₈의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 카바모일 알킬(carbamoyl alkyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 카바모일 아미노 알킬(carbamoyl amino alkyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 아미노알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 피페리디닐 에틸(piperidinyl ethyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬아미노로 치환되거나 비치환된 벤질; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₅-C₂₀의 직쇄 또는 분지쇄의 피페라지닐 옥소 알킬(piperazinyl oxo alkyl)이고,

[0017]

상기 헤테로사이클릭아미노기는 비치환되어 있거나 또는, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분쇄상의 알콕시; C₁-C₁₀의 직쇄 또는 분쇄상의 아미노알킬; 아세틸; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피리딜; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피리미딜; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피페라지닐; C₁-C₆의 알킬로 치환되거나 비치환된 몰포리닐(morpholinyl); C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 피페리디닐; C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 카바모일아미노; 또는 C₂-C₁₀의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 카보닐아미노로 치환되어 있으며,

[0018]

Y는 -NR₃R₄ 또는 -OR₅로,

[0019]

상기 -NR₃R₄에서 상기 R₃ 및 R₄는 독립적으로 -H; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₆-C₁₀의 피리딜 알킬; -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환된 아미노로 치환되거나 비치환된 벤질; 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C₃-C₁₀의 사이클로알킬이며,

[0020]

상기 -NR₃R₄는 상기 R₃ 및 R₄는 서로 연결하여 형성된 몰포리닐(morpholinyl)이며, 여기서 상기 몰포리닐은 비치환되거나 또는, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시로 치환되어 있으며,

[0021]

상기 R₅는 -H 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고

[0022]

R₆ 및 R₇는 독립적으로 -H; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 페닐; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노; C₁-C₆의 알킬로 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 5원자, 6원자 또는 7원자의 사이클로알킬; 또는 N, O 및 S 중 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5원자, 6원자 또는 7원자의 헤테로사이클릭아미노기이며, 여기서 페닐, 또는 헤테로사이클릭아미노기는 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며, 또는

[0023]

상기 R₆ 및 R₇는 연결되어 N을 1개 내지 3개 포함하는 6원자의 헤테로아릴; 또는 상기 R₆ 및 R₇는 연결되어 포화 또는 불포화의 5원자, 6원자 또는 7원자의 사이클로알킬 또는 아릴을 형성하며, 상기 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 아릴은 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있으며,

- [0024] 상기 Z는 -H, -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, 니트로, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 아민, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환되거나 비치환된 아마이드, 치환되거나 비치환된 설폰 아마이드, C1-C6의 직쇄 또는 분쇄상의 알콕시, 치환되거나 비치환된 C3-C10의 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 C3-C10의 사이클로알콕시이며,
- [0025] 상기 R6이 -H이면 R7은 -H가 아니고
- [0026] 상기 R7이 비치환된 페닐이고 X가 -NR₁R₂이면, R₁ 및 R₂는 메틸 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되거나 비치환된 C2-C10의 직쇄 또는 분지쇄의 아미노알킬이 아니며; 또는 R7이 비치환된 페닐이면 X는 비치환된 피페리딘-1-일이 아니다.
- [0027] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매 화물은 칼슘 채널을 통한 칼슘의 흐름을 억제할 수 있으며, 또한 다양한 종류의 암 세포의 성장을 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 칼슘 채널 차단제 및 항암제로 사용될 수 있다.
- [0028] 또한, 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 독성이 거의 없다. 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 세포에 투여 시 100 μM의 농도에서도 세포 독성을 전혀 나타내지 않았다.
- [0029] 본 발명의 상기 화학식 I에서, 상기 X는 -NR₁R₂일 수 있다. 상기 X가 -NR₁R₂일 때, R₁ 및 R₂는 독립적으로 -H; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; C2-C10의 직쇄 또는 분지쇄의 N, N-디알킬아미노 알킬; 피페리딘-1-일 에틸; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노로 치환된 벤질; -(CH₂)_n-C(=O)-Ra1; 또는 -(CH₂)_m-NH-C(=O)-Rb1이고, 여기서 Ra1 및 Rb1은 독립적으로 4-메틸-피페라진-1-일, 디메틸아미노 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고 n 및 m은 독립적으로 1 내지 6의 정수이며, 상기 R₁ 및 R₂는 동시에 -H가 아닐 수 있다.
- [0030] 바람직하게, 상기 R₁ 및 R₂는 독립적으로, -H; 메틸; 에틸; N, N-디메틸아미노벤질; 디메틸아미노에틸; 디메틸아미노프로필; 디메틸아미노부틸; 디메틸아미노펜틸; 디메틸아미노헥실; N-메틸피페라진-1-일-4-옥소 부틸; N-메틸피페라진-1-일-3-옥소 프로필; N-메틸피페라진-1-일-5-옥소 펜틸; N, N-디메틸카바모일 부틸; N, N-디메틸카바모일 펜틸; N, N-디메틸카바모일 프로필; (N, N-디메틸카바모일) 아미노 에틸; (N,N-디메틸카바모일)아미노 프로필; (N,N-디메틸카바모일) 아미노부틸; 또는 (N,N-디메틸카바모일)아미노 펜틸일 수 있으며, 상기 R₁ 및 R₂는 동시에 -H가 아닐 수 있다.
- [0031] 본 발명의 상기 화학식 I에서, 상기 X는 헤테로사이클릭아미노기일 수 있으며, 바람직하게는 피페리딘-1-일; 피페리딘-4-일; 또는 피페라진-1-일일 수 있다. 상기 헤테로사이클릭아미노기인 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일 또는 피페라진-1-일은 비치환되거나 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 아세틸; C3-C10의 N, N-디알킬아미노알킬; 피리딘; 피리미딘; N-메틸 피페리딘; 피페리딘; 피페라진; C2-C10의 직쇄 또는 분지쇄의 피페리딘-1-일 알킬; -(CH₂)_n-C(=O)-Ra1; 또는 -(CH₂)_p-NH-C(=O)-Rb2이고, 여기서 Ra2 및 Rb2은 독립적으로 4-메틸-피페라진-1-일, 디메틸아미노 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고 이고 p 및 q은 독립적으로 1 내지 6의 정수일 수 있다.
- [0032] 상기 X가 헤테로사이클릭아미노기일 때, 상기 X는 바람직하게는 메틸; N, N-디메틸 아미노 메틸; N, N-디메틸 아미노 에틸; N, N-디메틸 아미노 프로필; N, N-디메틸 아미노 부틸; N, N-디메틸 아미노 펜틸; 메틸; 에틸; 피리딘-4-일; N-메틸 피페라진-1-일; N-메틸 피페리딘-4-일; 피페리딘-1-일; 아세틸; 터트 부톡시카바모일아미노; 에톡시카바모일아미노; 메톡시카바모일아미노; 터트부톡시카보닐아미노; 에톡시카보닐아미노; 또는 메톡시카보닐아미노로 치환될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 상기 화학식 I에서 상기 Y는 -NR₃R₄일 수 있다. 상기 Y가 -NR₃R₄일 때, 상기 R₃ 및 R₄는 독립적으로 H; C1-C6의 알킬; 비치환되거나 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 또는 C1-C6의 디알킬아미노로 치환된 벤질; C6-C10의 피리딘-2-일 알킬; C6-C10의 피리딘-4-일 -알킬; C3-C6의 사이클로알킬; 또는 상기 R₃ 및 R₄은 연결되어 형성된 몰포린-4-일일 수 있다.
- [0034] 바람직하게는 상기 R₃ 및 R₄는 독립적으로 H; 벤질; -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, 메틸, 메톡시 또는 디메틸아미노로 치환된 벤질; 피리딘-2-일 메틸; 피리딘-4-일 메틸; 사이클로프로필; 메틸; 에틸; 또는 상기 R₃ 및 R₄은 연

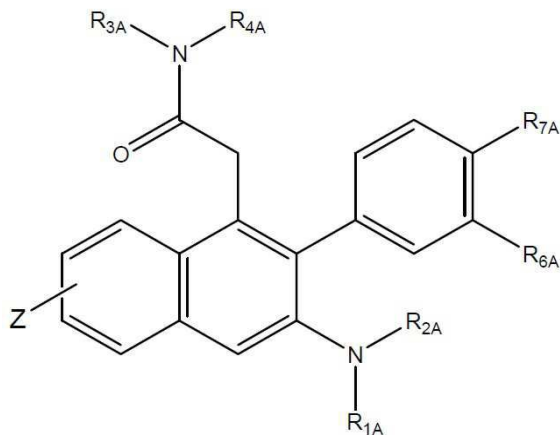
결되어 형성된 몰포린-4-일일 수 있으며, 상기 R3 및 R4는 동시에 -H가 아닐 수 있다.

[0035] 본 발명의 상기 화학식 I에서, 상기 R6 및 R7은 독립적으로 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; C1-C6의 디알킬아미노; 사이클로헥실; 페닐; 피롤리딘-1-일; 피리딘-4-일; 피리딘-2-일 또는 몰포린-4-일일 수 있으며, 상기 사이클로 헥실, 페닐, 피롤리딘-1-일, 피리딘-4-일, 피리딘-2-일 또는 몰포린-4-일은 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 상기 R6 및 R7은 -H; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 디메틸아미노; 페닐, 피롤리딘-1-일; 몰포린-4-일; 또는 피리딘-2-일 수 있으며, 상기 페닐, 피롤리딘-1-일, 몰포린-4-일 또는 피리딘-2-일은 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, 메톡시, 메틸 또는 에틸로 치환될 수 있다.

[0036] 본 발명의 상기 화학식 I에서, 상기 R6 및 R7은 연결되어 벤젠; 피리딘; 또는 사이클로헥산을 형성할 수 있으며, 상기 벤젠, 피리딘 또는 사이클로헥산은 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환될 수 있다.

[0037] 본 발명의 화학식 I에서 Z는 -H, -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, 니트로, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 아민, 또는 치환 또는 비치환된 C3~C10의 사이클로알콕시이다.

[0038] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기의 화학식 I-1로 표시되는 화합물일 수 있다:



...화학식 I-1

[0039]

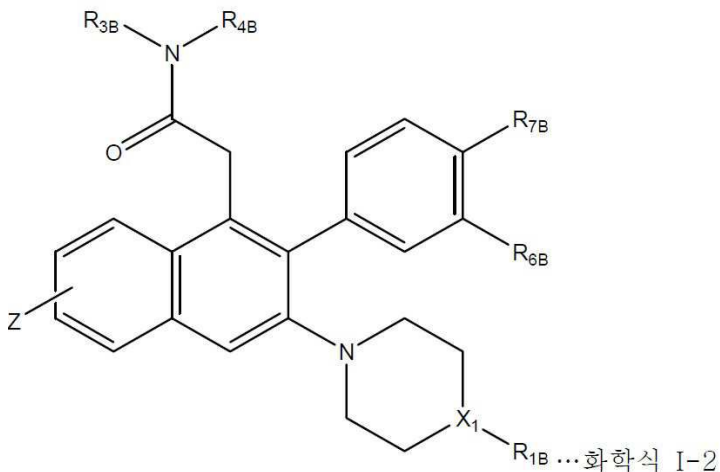
[0040] 상기 R1A 및 R2A는 독립적으로 -H; C1 내지 C6의 알킬; 피페리딘-1-에틸; C3-C10의 N, N-디알킬아미노알킬; C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 디알킬아미노로 치환된 벤질; -(CH₂)_n-C(=O)-Ra1; 또는 -(CH₂)_m-NH-C(=O)-Rb1이고, 여기서 Ra1 및 Rb1은 독립적으로 4-메틸-피페라진-1-일, 디메틸아미노 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고 n 및 m은 독립적으로 1 내지 6의 정수이며,

[0041] 상기 R3A 및 R4A는 독립적으로 -H; C1 내지 C6의 알킬; 비치환되거나 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 또는 C1-C6의 디알킬아미노로 치환된 벤질; C6-C10의 피리딘-2-일 알킬; C6-C10의 피리딘-4-일 알킬; C3-C6의 사이클로알킬; 또는 상기 R3A 및 R4A는 연결되어 형성된 몰포린-4-일이며,

[0042] 상기 R6A 및 R7A는 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; C1-C6의 디알킬아미노; 사이클로 헥실; 피리딘-2-일; 피리딘-4-일; 피롤리딘-1-일; 또는 페닐이며, 상기 사이클로 헥실, 페닐, 피리딘-4-일, 피리딘-2-일 또는 피롤리딘-1-일은 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있다.

[0043] 상기 Z는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0044] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기의 화학식 I-2로 표시되는 화합물일 수 있다:



[0045]

[0046] 상기 화학식 I-2에서

[0047] 상기 X1은 C, N 또는 O이고,

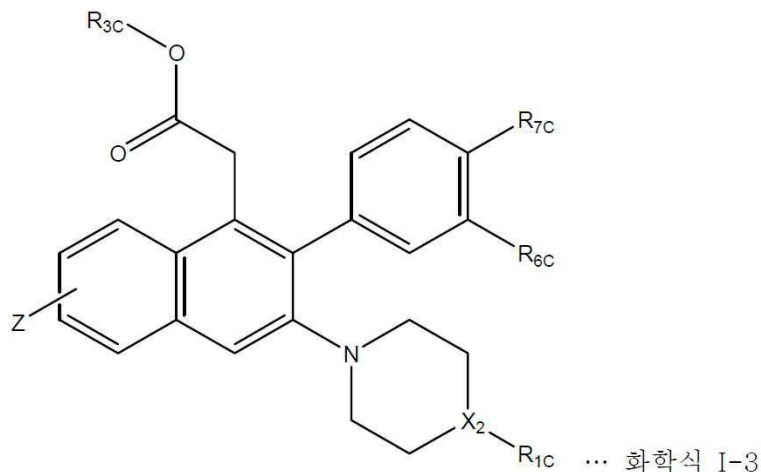
[0048] 상기 R1B는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 아세틸; C3-C10의 N, N-디알킬아미노알킬; 피리딘-4-일; 피리딘-2-일; N-메틸-피페리딘-1-일; 피페리딘-1-일; N-메틸-피페라진-1-일이고,

[0049] 상기 R3B 및 R4B는 -H; C1 내지 C6의 알킬; 비치환되거나 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 디알킬아미노로 치환된 벤질; C6-C10의 피리딘-2-일 알킬; C6-C10의 피리딘-4-일 알킬; C3-C6의 사이클로알킬; 또는 상기 R3B 및 R4B가 연결되어 형성된 몰포린-4-일이며,

[0050] 상기 R6B 및 R7B는 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 페닐; 피리딘-2-일; 피리딘-4-일; C1-C6의 디알킬아미노; 피롤리딘-1-일; 몰포린-4-일; 상기 R6B 및 R7B는 연결되어 형성된 6원자의 아릴; 상기 R6B 및 R7B는 연결되어 형성된 N을 1 개 내지 3개 포함하는 6원자의 헤테로아릴; 또는 상기 R6B 및 R7B는 연결되어 형성된 5원자 또는 6원자의 사이클로알킬이며, 여기서 상기 페닐, 피리딘-4-일, 피리딘-2-일, 피롤리딘-1-일, 몰포린-4-일, 아릴, 헤테로아릴 및 사이클로알킬은 독립적으로 비치환되거나 또는 -F, -CF₃, -Cl, -Br, -I, C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되어 있다.

[0051] 상기 Z는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0052] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기의 화학식 I-3으로 표시되는 화합물일 수 있다:



[0053]

[0054] 상기 화학식 I-3에서,

[0055] 상기 X2은 C, N 또는 O이고,

- [0056] 상기 R1C는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬; 아세틸; C3-C10의 N, N-디알킬아미노알킬; 피리딘-4-일; 피리딘-2-일; N-메틸-피페리딘-4-일; 피페리딘-1-일; N-메틸-피페라진-1-일; 또는 -N-C(=O)-Ra3, 여기서 Ra3는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시이고,
- [0057] 상기 R3C은 -H 또는 C1-C6의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고
- [0058] 상기 R6C 및 R7C은 -H; C1 내지 C6의 알킬; -F; -CF₃; -Cl; -Br; -I; 비치환되거나 또는 -F, -Cl, -Br 또는 -I로 치환된 페닐; 피리딘-2-일; 피리딘-1-일; C3-C6의 N,N-디메틸아미노알킬; 피롤리딘-1-일; 몰포리노-4-일; 또는 상기 R6C 및 R7C는 연결되어 형성된 5원자 또는 6원자의 포화 또는 불포화 사이클로알킬이다.
- [0059] 상기 Z는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.
- [0060] 본 발명의 화학식 I, 화학식 I-1, 화학식 I-2 또는 화학식 I-3으로 표시되는 화합물은 다음과 같다.
- [0061] 1. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0062] 2. [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터
- [0063] 3. [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드
- [0064] 4. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아미드
- [0065] 5. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0066] 6. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0067] 7. 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-벤질-아세트아미드
- [0068] 8. [3-바이페닐-4-일-2-(4-부톡시카보닐아미노-피페리딘-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터
- [0069] 9. [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터
- [0070] 10. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드
- [0071] 11. N-벤질-2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0072] 12. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0073] 13. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0074] 14. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0075] 15. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0076] 16. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-2-일메틸-아세트아미드
- [0077] 17. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드
- [0078] 18. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아

세트아미드

- [0079] 19. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0080] 20. N-벤질-2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0081] 21. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0082] 22. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아미드
- [0083] 23. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0084] 24. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0085] 25. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아미드
- [0086] 26. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0087] 27. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0088] 28. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드
- [0089] 29. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0090] 30. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0091] 31. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드
- [0092] 32. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드
- [0093] 33. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드
- [0094] 34. N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노})-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아미드
- [0095] 35. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노})-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0096] 36. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-1-모폴린-4-일-에탄논
- [0097] 37. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아미드
- [0098] 38. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-1-모폴린-4-일-에탄논
- [0099] 39. 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-사이클로프로필-아세트아미드
- [0100] 40. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노})-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-

4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드

- [0101] 41. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-아세트아미드
- [0102] 42. 4-({3-바이페닐-4-일-4-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-부탄-1-온
- [0103] 43. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-사이클로프로필-아세트아미드
- [0104] 44. 5-({4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0105] 45. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0106] 46. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0107] 47. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0108] 48. 5-({4-(벤질카바모일-메틸)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0109] 49. 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0110] 50. 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0111] 51. 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0112] 52. [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터
- [0113] 53. [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터
- [0114] 54. 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(1-페닐-에틸카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0115] 55. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0116] 56. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0117] 57. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0118] 58. N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0119] 59. N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0120] 60. N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드

- [0121] 61. N-(4-메톡시-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0122] 62. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0123] 63. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0124] 64. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0125] 65. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0126] 66. 5-[(3-바이페닐-4-일-4-{[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-카바모일]-메틸}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일)-메틸-아미노]-펜탄노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0127] 67. 2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아미드
- [0128] 68. 2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0129] 69. N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아미드
- [0130] 70. 2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0131] 71. 2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0132] 72. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0133] 73. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0134] 74. 5-[(3-바이페닐-4-일-4-[(R)-1-페닐-에틸카바모일]-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일)-메틸-아미노)-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0135] 75. {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0136] 76. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드
- [0137] 77. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0138] 78. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0139] 79. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드
- [0140] 80. {3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0141] 81. {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱 엑시드 메틸 에스터

- [0142] 82. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드
- [0143] 83. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-사이클로프로필-아세트아마이드
- [0144] 84. [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-플루오로-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0145] 85. [3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0146] 86. [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0147] 87. [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0148] 88. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드
- [0149] 89. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드
- [0150] 90. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드
- [0151] 91. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드
- [0152] 92. {3-(4-브로모-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0153] 93. [3-(4-브로모-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱 엑시드 메틸 에스터
- [0154] 94. N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드
- [0155] 95. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드
- [0156] 96. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드
- [0157] 97. 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드
- [0158] 98. N-벤질-2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-퀴놀린-6-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드
- [0159] 99. N-벤질-2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0160] 100. 2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드
- [0161] 101. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0162] 102. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드

- [0163] 103. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드
- [0164] 104. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(3-플루오로-벤질)-아세트아마이드
- [0165] 105. N-벤질-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0166] 106. N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0167] 107. 2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드
- [0168] 108. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0169] 109. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드
- [0170] 110. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드
- [0171] 111. N-벤질-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0172] 112. N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0173] 113. N-(4-클로로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0174] 114. 2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드
- [0175] 115. N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0176] 116. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드
- [0177] 117. N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0178] 118. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드
- [0179] 119. N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0180] 120. N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0181] 121. N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0182] 122. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드
- [0183] 123. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드

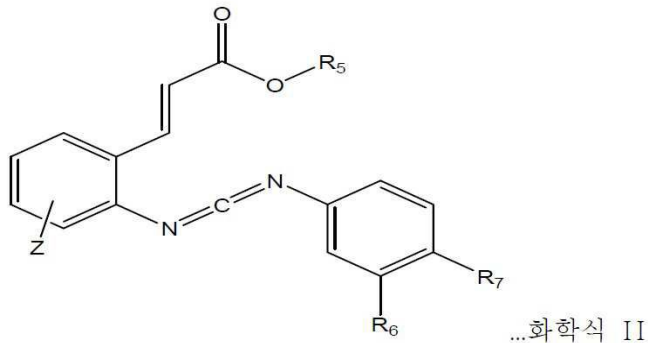
- [0184] 124. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0185] 125. N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0186] 126. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0187] 127. N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0188] 128. N-(3-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0189] 129. 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0190] 130. 5-{[4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0191] 131. 5-{[4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0192] 132. 5-{[4-[(4-클로로-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0193] 133. 5-{메틸-[4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-아미노}-펜타노익 엑시드 다이메틸아미드
- [0194] 134. N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0195] 135. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0196] 136. N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드
- [0197] 137. 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드
- [0198] 138. 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드
- [0199] 139. N-벤질-2-{2-[6-(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드
- [0200] 140. 2-{2-[6-(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드, 또는
- [0201] 141. N-벤질-2-{3-(4-사이클로헥실-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드
- [0202] 본 발명에서, 약제학적으로 허용되는 염은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트리메틸아민, 트리에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜

린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[0203] 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다.

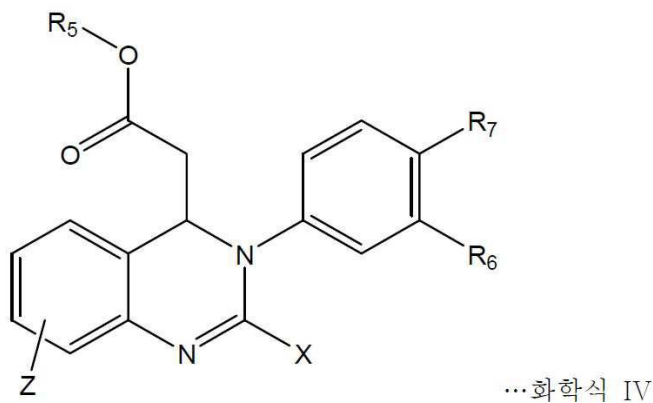
[0204] 본 발명의 방법은, 유기 용매에 하기 화학식 II로 표시되는 화합물을 첨가하여 용액을 제조하는 단계; 및

[0205] 상기 용액에 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물을 첨가하여 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

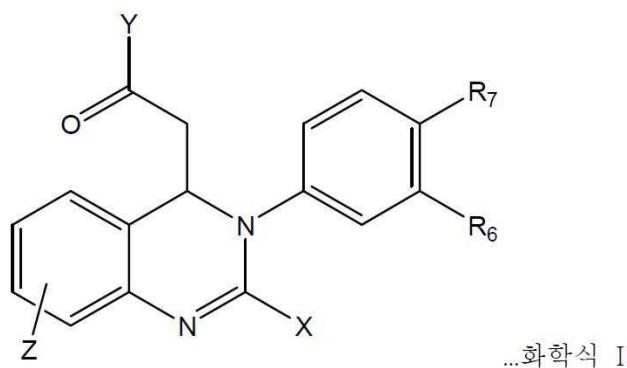


X-H ...화학식 III

[0206]



[0207]



[0208]

[0209] 상기 화학식 I-IV에서

[0210] 상기 X 내지 Z 및 R1 내지 R7은 위에서 정의한 바와 같다.

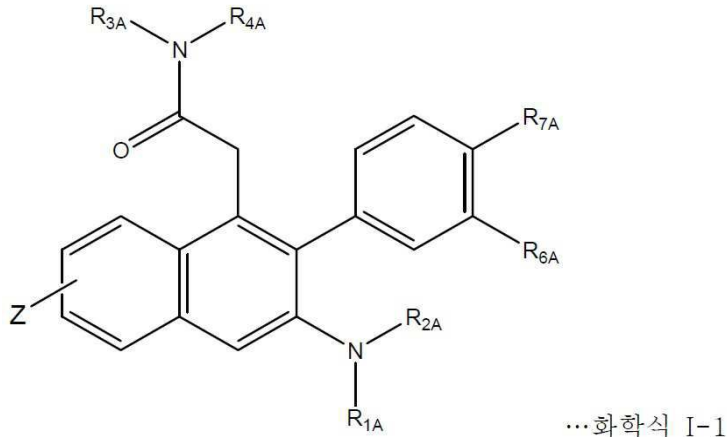
[0211] 상기 화학식 II로 표시되는 다이이미드 화합물과 상기 화학식 III으로 표시되는 아민 화합물을 반응시키면 구아니딘 중간체가 형성되고 자동적으로 고리화 반응이 진행되어 상기 화학식 IV로 표시되는 하이드로퀴나졸린 화합물이 제조될 수 있다.

[0212] 상기 화학식 III으로 표시되는 화합물은 상기 화학식 II로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 1 몰 내지 4몰, 바람

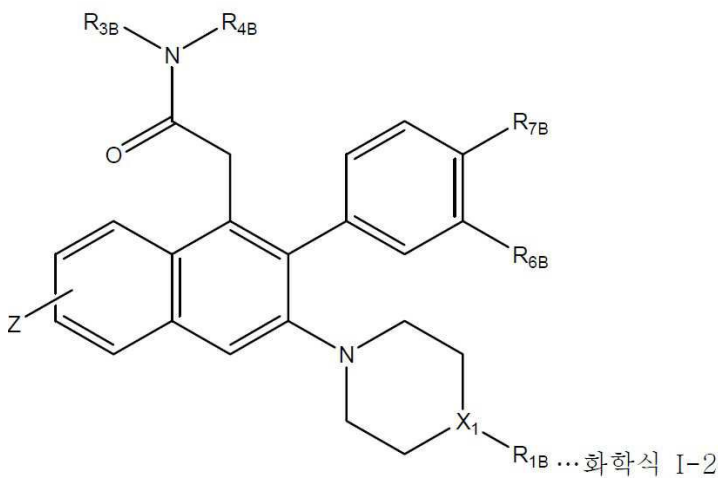
직하계는 1.5몰 내지 2.5몰의 비로 사용될 수 있다.

[0213] 상기 유기 용매는 구아니딘 중간체를 거쳐 고리화 반응을 수행하는데 통상적으로 사용되는 유기 용매를 사용할 수 있으며, 예를 들면, 톨루엔, DMF(디메틸포름아미드), DMSO(디메틸설폭사이드), 아세톤(acetone) 등을 사용할 수 있으며, 톨루엔이 보다 바람직하다.

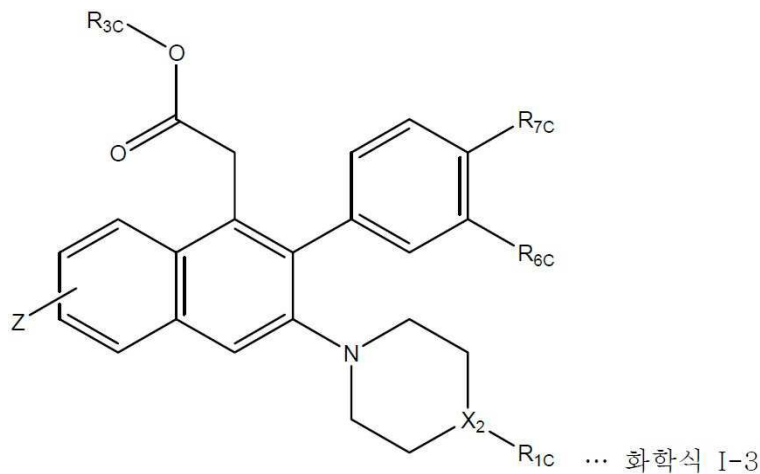
[0214] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기의 화학식 I-1 내지 I-3으로 표시되는 화합물일 수 있다:



[0215]



[0216]



[0217]

상기 화학식 I-1 내지 I-3에서

[0218]

[0219] 상기 R1A, R2A, R3A, R4A, R6A, R6B, R1B, R3B, R4B, R6B, R7B, R1C, R3C, R6C, R7C, Ra1, Rb1, Ra3, Z, X1, X2, n 및 m은 위에서 정의한 바와 같다.

[0219]

[0220] 본 발명의 방법에 있어, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물의 Y가 -NR3R4인 경우, 상기 화학식 IV로 표시되는

화합물을 하기 화학식 V로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0221] NHR_3R_4 ...화학식 V

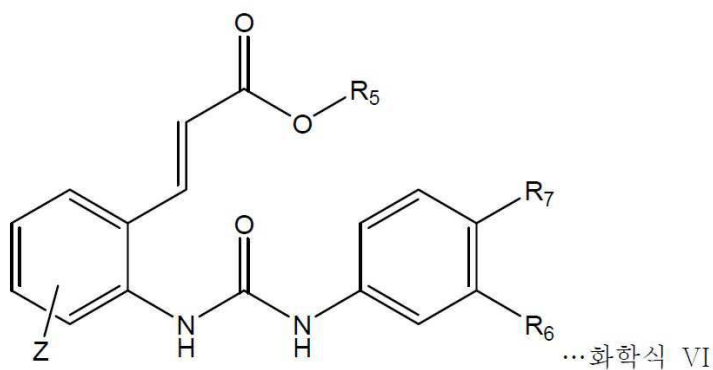
[0222] 상기 화학식 V에서

[0223] R_3 및 R_4 는 위에서 정의된 바와 같다.

[0224] 본 발명의 방법에 있어 상기 화학식 I로 표시되는 화합물의 Y가 -OH인 경우, 상기 화학식 IV로 표시되는 화합물을 금속 수산화물과 반응시키는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0225] 상기 금속 수산화물은 리튬히드록사이드, 소듐히드록사이드, 포타슘히드록사이드, 칼슘히드록사이드 또는 이들의 혼합물일 수 있으며 바람직하게는 리튬히드록사이드일 수 있다.

[0226] 본 발명의 방법에 있어서, 상기 화학식 II로 표시되는 화합물은 하기 화학식 VI로 표시되는 화합물을 하기 화학식 VII로 표시되는 포스핀 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다.



[0227] $(\text{A})_2\text{-P-(C}_6\text{H}_5)_3$...화학식 VII

[0228] 상기 화학식 VI 및 VII에서

[0229] 상기 R_5 , R_6 , R_7 및 Z는 위에서 정의된 바와 같고,

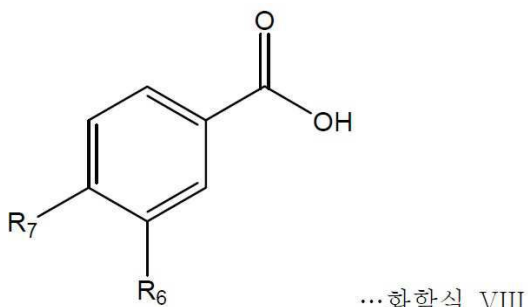
[0230] 상기 A는 -Cl, -Br 또는 -I이다.

[0231] 본 발명에 있어, 상기 화학식 VI로 표시되는 화합물과 상기 화학식 VII로 표시되는 화합물은 아민 화합물 및, 디클로로메탄의 존재 하에서 반응하여 상기 화학식 II로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

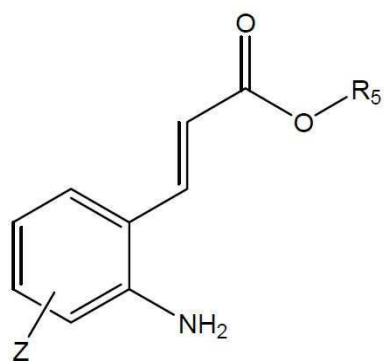
[0232] 상기 아민 화합물은 다이이미드 화합물을 합성하는데 일반적으로 사용되는 아민 화합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민을 사용할 수 있다.

[0233] 본 발명에 있어, 상기 화학식 VI로 표시되는 화합물은 다이페닐포스포릴아자이드 및 하기 화학식 VIII로 표시되는 화합물을 포함하는 혼합액을 제조하는 단계; 및

[0234] 상기 혼합액에 하기 화학식 IX로 표시되는 화합물을 첨가하는 단계를 포함하는 방법에 의하여 제조될 수 있다.



[0235]



...화학식 IX

[0236]

[0237]

상기 화학식 VIII 및 IX에서,

[0238]

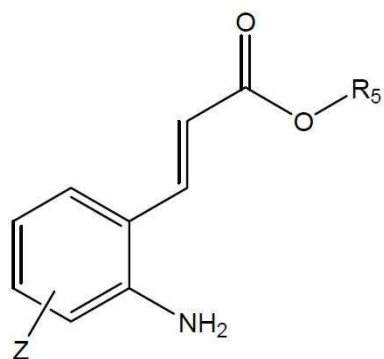
R5 내지 R7 및 Z는 위에서 정의된 바와 같다.

[0239]

상기 화학식 VIII로 표시되는 화합물은 다이페닐포스포릴아자이드의 혼합하여 반응시키면 Curtis 재배열 반응을 통해 이소시아네이트 화합물이 생성되고, 상기 화학식 IX로 표시되는 아닐린 화합물을 순차적으로 투입하면 상기 이소시아네이트 화합물의 분리 없이 in situ로 상기 화학식 VI로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

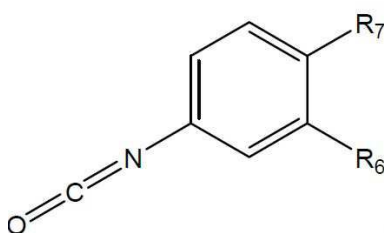
[0240]

본 발명의 방법에 있어서, 상기 화학식 II로 표시되는 화합물은 하기 화학식 IX로 표시되는 화합물을 하기 화학식 X로 표시되는 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다.



...화학식 IX

[0241]



...화학식 X

[0242]

[0243]

상기 화학식 IX 및 X에서

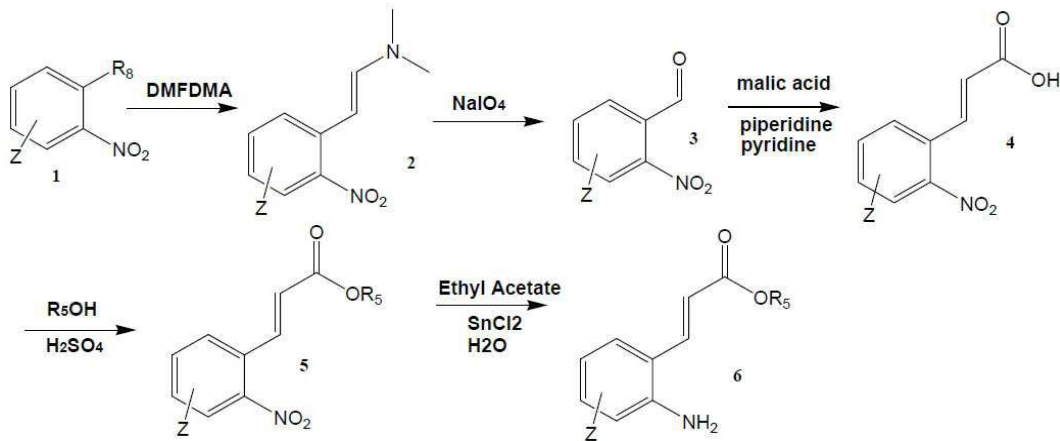
[0244]

상기 R5, R6 및 R7 및 Z는 위에서 정의된 바와 같다.

[0245]

본 발명에 있어 상기 화학식 IX로 표시되는 화합물은 구입하여 사용하거나 또는 다음 반응식 I로 표시되는 반응을 통해 합성되어 사용할 수 있다.

[0246] [반응식 I]



[0247]

[0248] 상기 반응식 I에서,

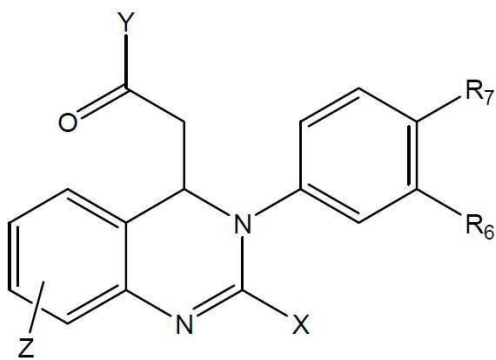
[0249] 상기 R5 및 Z는 위에서 정의한 바와 같고,

[0250] 상기 R8은 포밀(-CHO) 또는 메틸이다.

[0251] 상기 반응식 I에서 상기 2-니트로벤즈알데히드, 2-니트로톨루엔 또는 이들의 유도체 화합물인 1번 화합물을 N,N-다이메틸포름알데히드 다이메틸 아세탈(DMFDMA)와 반응시켜 엔아민 화합물인 2번 화합물을 제조한다. 이 후 상기 엔아민 화합물(2)을 NaIO₄ 와 반응시켜 벤즈 알데히드 화합물인 3번 화합물을 수득한다. 상기 벤즈알데히드 화합물(3)과 말릭산(malic acid)을 중합반응시켜 시남산 화합물인 4를 합성한다.

[0252] 황산과 같은 산촉매 하에서 에스테르화 반응을 통해 상기 시남산 화합물(4)을 R5OH와 반응시켜 에스테르 화합물인 5번 화합물을 수득한다. 이 후, 상기 에스테르 화합물(5)의 니트로기를 에틸 아세테이트 용매에서 염화 아연 이수화물을 사용하여 아민으로 환원시켜 상기 화학식 IX로 표시되는 6번 화합물을 수득할 수 있다.

[0253] 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매 화물을 유효성분으로 함유하는 칼슘 채널 차단 효과를 나타내는 조성물을 제공한다.

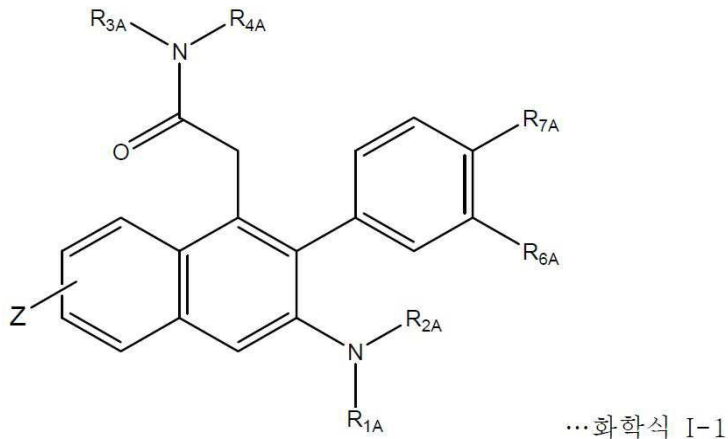


...화학식 I

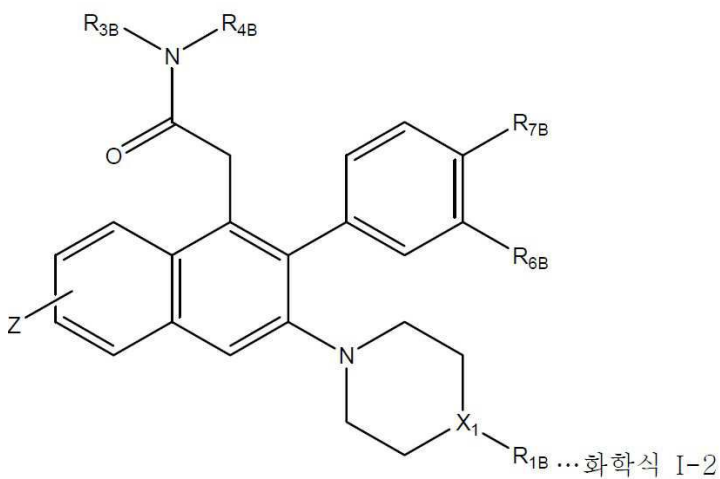
[0254]

[0255] 상기 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 함유하는 조성물은 칼슘 채널을 통해 칼슘이 이동하는 것을 차단할 수 있다. 구체적으로 상기 조성물은 T-type 칼슘 채널을 효과적으로 차단할 수 있다.

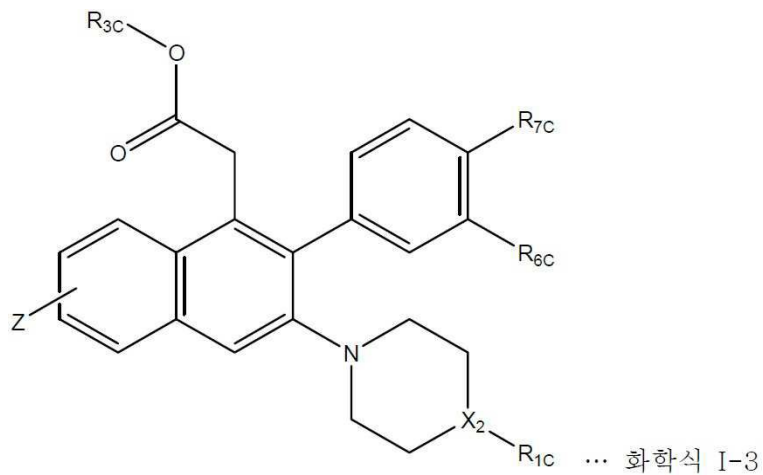
[0256] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기의 화학식 I-1 내지 I-3으로 표시되는 화합물일 수 있다:



[0257]



[0258]



[0259]

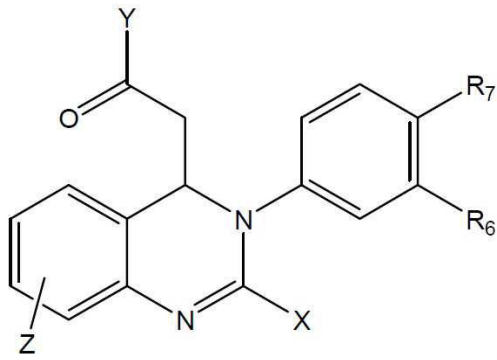
상기 화학식 I-1 내지 I-3에서

[0260]

상기 R1A, R2A, R3A, R4A, R6A, R6B, R1B, R3B, R4B, R6B, R7B, R1C, R3C, R6C, R7C, Ra1, Rb1, Ra3, Z, X1, X2, n 및 m은 위에서 정의한 바와 같다.

[0261]

[0262] 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매 화물을 유효성분으로 함유하는 암을 예방 또는 치료하는 약학 조성물을 제공한다.



[0263]

[0264]

상기 화학식 I에서

[0265]

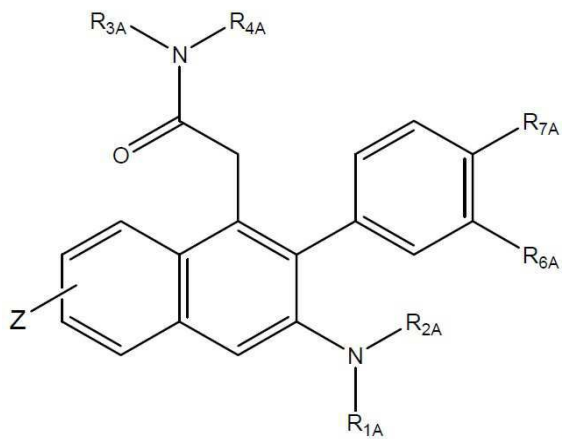
X, Y, Z 및 R1 내지 R7은 위에서 정의한 바와 같다.

[0266]

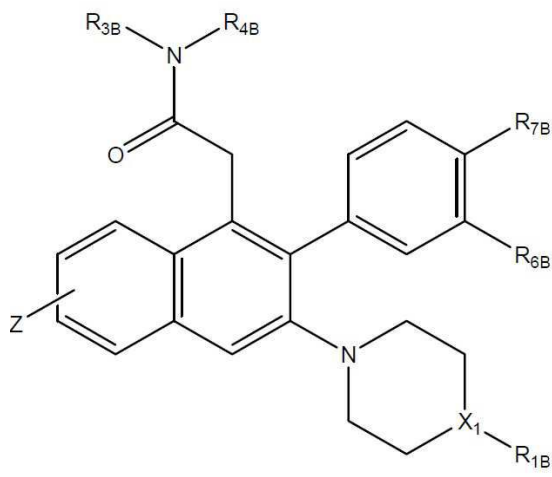
본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매 화물을 유효성분으로 함유하는 조성물을 암 세포의 성장을 효과적으로 억제할 수 있으며, 암을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있으며, 바람직하게는 전립선암, 유방암, 폐암, 전립선암, 대장암, 췌장암, 피부암 또는 자궁암에 우수한 효과를 나타낼 수 있다.

[0267]

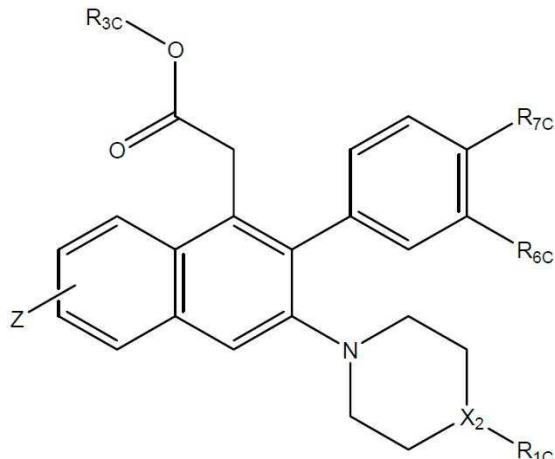
본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기의 화학식 I-1 내지 I-3으로 표시되는 화합물일 수 있다:



[0268]



[0269]



[0270] ... 화학식 I-3

[0271] 상기 화학식 I-1 내지 I-3에서

[0272] 상기 R1A, R2A, R3A, R4A, R6A, R6B, R1B, R3B, R4B, R6B, R7B, R1C, R3C, R6C, R7C, Ra1, Rb1, Ra3, Z, X1, X2, n 및 m은 위에서 정의한 바와 같다.

[0273] 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 앞서 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에서 설명한 바와 같다.

[0274] 본 발명의 약제학적 조성물은 투여를 위해서 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물 외에 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 더 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 향산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 패치제, 액제, 환약, 캡슐, 과립, 정제, 좌제 등일 수 있다. 이들 제제는 당 분야에서 제제화에 사용되는 통상의 방법 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법으로 제조될 수 있으며 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 다양한 제제로 제제화 될 수 있다.

[0275] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용) 할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 화학식 1의 유도체 화합물의 일일 투여량은 약 1 내지 1,000mg/kg 이고, 바람직하게는 10 내지 500mg/kg 이며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

[0276] 본 발명의 상기 약학 조성물은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물 외에 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1 종 이상 더 포함할 수 있다.

[0277] 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 인간을 포함하는 포유류에 투여하여 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0278] 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 인간을 포함하는 포유류에 투여하여 칼슘 채널을 차단하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0279] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 칼슘 채널을 효과적으로 차단할 수 있을 뿐만 아니라 암세포의 성장을 억제하는 등 암에 대한 예방 및 치료 효과가 현저히 우수하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0280] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽

게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

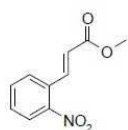
[0281] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma-Aldrich Korea, TCI, Alfa Aesar로부터 구입한 것이며, HPLC는 Agilent Technologies사의 1100Series를 사용하였으며, 컬럼크로마토그래피용 실리카겔은 Merk사의 Silca gel 60(0.040-0.063 mm ASTM)을 사용하였다. ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 데이터는 Varian Instrument(배리안)사의 NMR 200 Spectrometer 와 Bruker Avance III (400 MHz) 를 사용하여 측정하였으며, Mass Spectrum은 electrospray ionization source가 장착된 LCQ advantage-trap mass spectrometer (Thermo Finnigan, San Jose, CA, USA)와 electron ionization 장치가 장착된 GC-2010 (Shimadzu)를 사용하였다.

[0282] 실시예 1

[0283] 메틸 2-나이트로시남메이트(methyl 2-nitrocinnamate) 합성(중간체 2)

[0284] 메탄올(2.0 mL)에 2-나이트로시남믹 산(50g, 0.26mole)을 첨가한 후, 포화 황산(10.0mL)을 첨가하고 밤새 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 후 에틸아세테이트(2.0 L)로 희석하고 물(1.0L)로 세척하고, 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 로타이베포레이터(rotary evaporator)로 농축하여 하기 화학식으로 표시되는 메틸 2-나이트로시남메이트를 수득하였다. 상기 메틸 2-나이트로시남메이트를 정제과정 없이 다음반응에 그대로 사용하였다.

[0285] 수율 99%, ^1H NMR: (200HZ, CDCl_3) 8.15-8.02(m, 2H), 7.65-7.50(m, 3H), 6.33(d, 1H), 3.79(s, 3H)



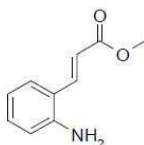
[0286]

[0287] 실시예2

[0288] 메틸 2-아미노시남메이트 (methyl 2-aminocinnamate)의 합성 (중간체 3)

[0289] 실시예 1에서 합성된 메틸 2-나이트로시남메이트를 추가적인 정제 과정 없이 그대로 사용하였다. 에틸 아세테이트(2.0mL)에 메틸 2-나이트로시남메이트(52g, 0.25mole) 및 이염화 주석 이수화물(112g, 0.5mole)을 첨가한 후 반응 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 섭씨 20~30 ℃로 냉각시키고 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 반응 혼합물에 첨가하여 용액의 염기도를 ~pH8로 맞추었다. 혼합물을 셀라이트(삼전화학 Celite 545)를 통해 거른 후 고체 물질을 제거하고 조생성물을 에틸 아세테이트로 3회에 걸쳐 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축 후 칼럼 크로마토그래피법으로 정제하여(헥산: 에틸아세테이트=5:1) 노란색 결정인 메틸 2-아미노시남메이트를 수득하였다.

[0290] 수율: 60%, ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 7.84(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.20(t, 1H), 6.73(m, 2H), 6.36(d, 1H), 4.00(br, 2H) 3.81(s, 3H)



[0291]

[0292] 실시예 3

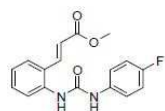
[0293] 우레아 중간체1

[0294] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터((E)-3-{2-[3-(4-Fluoro-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester) 의 합성

[0295] 톨루엔(100mL)에 4-플루오로 벤조익엑시드(1.4g, 10mmole)을 첨가한 혼합물을 제조하고, 상기 톨루엔 혼합물에 다이페닐포스포릴 아자이드(DPPA, 2.75g, 10mmole) 와 트리에틸아민(1.5g, 15mmole)을 섭씨20도에서 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 모두 용해될 때까지 반응 혼합물을 환류 교반하였다. 반응물을 섭씨20도 으로 냉각 후 메틸 2-아미노시남메이트(1.77g, 10mmole)를 상기 반응물에 첨가하였다. 침전된 생성물을 거른 후 에테르로 세척하여 흰색 결정의 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터

를 수득하였다.

[0296] 수율: 2.0g (65%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): (DMSO-d₆) 9.00(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.77(m, 2H), 7.47(m, 3H), 7.11(m, 3H), 6.57(d, 1H)



[0297]

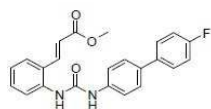
[0298] 실시예 4

[0299] 우레아 중간체2

[0300] (E)-3-{2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester) 의 합성

[0301] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 4'-플루오로페닐벤조익엑시드 (1.98g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조 방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0302] 수율: 2.1g (55%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 9.09(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.94-7.27(13H), 6.59(d, 1H), 3.75(s, 3H)



[0303]

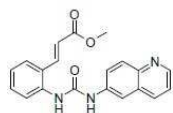
[0304] 실시예 5

[0305] 우레아 중간체3

[0306] (E)-3-[2-(3-퀴놀린-6-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(3-Quinolin-6-yl-ureido)-phenyl]-acrylic acid methyl ester) 의 합성

[0307] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 5-퀴놀린-2-카르복실릭 엑시드(1.73g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1(실시예 3)의 제조방법과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-[2-(3-퀴놀린-6-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0308] 수율: 1.2g (35%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 8.81(s, 1H) 8.60(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.80-7.20(m, 9H), 6.70(d, 1H), 3.74(s, 3H)



[0309]

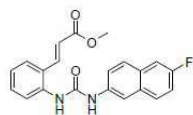
[0310] 실시예 6

[0311] 우레아 중간체4

[0312] (E)-3-{2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(6-Fluoro-naphthalen-2-yl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester) 의 합성

[0313] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 6-플루오로나프탈렌-2-카르복실릭 엑시드(1.90g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1(실시예 3)의 제조방법과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0314] 수율: 2.6g (73%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 9.26(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.0-7.2(m, 12H), 6.56(d, 1H), 3.73(s, 3H)



[0315]

[0316]

실시예 7

[0317]

우레아 중간체5

[0318]

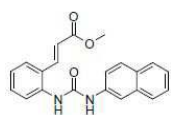
(E)-3-[2-(3-나프탈렌-2-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(3-Naphthalen-2-yl-ureido)-phenyl]-acrylic acid methyl ester) 의 합성

[0319]

4-플루오로 벤조익엑시드 대신 나프탈렌-2-카르복실릭 엑시드(1.72g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-[2-(3-나프탈렌-2-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0320]

수율: 2.3g (68%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 9.26(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.0-7.1(m, 12H), 6.61(d, 1H), 3.73(s, 3H)



[0321]

[0322]

실시예 8

[0323]

우레아 중간체6

[0324]

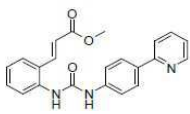
(E)-3-{2-[3-(4-피리딘-2-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0325]

4-플루오로 벤조익엑시드 대신 4-피리딘-2-일-벤조익 엑시드(1.99g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4-피리딘-2-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0326]

수율: 0.93g (25%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 9.10(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.30-6.83(m, 13H), 5.24(m, 1H), 3.78(s, 3H)



[0327]

[0328]

실시예 9

[0329]

우레아 중간체7

[0330]

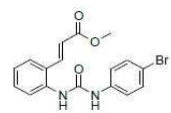
(E)-3-{2-[3-(4-브로모-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(4-Bromo-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0331]

4-플루오로 벤조익엑시드 대신 4-브로모벤조익 엑시드(1.99g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4-브로모-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0332]

수율: 1.16g (31%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 9.13(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.74(m, 2H), 7.42(m, 3H), 7.19(m, 3H), 6.57(d, 1H)



[0333]

[0334]

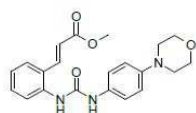
실시예 10

[0335] **우레아 중간체8**

[0336] (E)-3-{2-[3-(4-모폴린-4-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0337] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 4-모폴린-4-일-벤조익 엑시드(2.07, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4-모폴린-4-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0338] 수율: 3.09 g (81%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 8.82(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.75(m, 2H), 7.36(t, 1H), 7.33(d, 2H), 7.31(t, 12H), 6.89(d, 2H), 6.58(d, 1H), 3.73(s, 3H), 3.39(m, 4H), 3.02(m, 4H)



[0339]

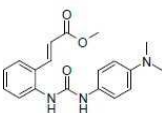
[0340] **실시예 11**

[0341] **우레아 중간체9**

[0342] (E)-3-{2-[3-(4-다이메틸아미노-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(4-Dimethylamino-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0343] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 4-N,N-다이메틸아미노벤조익 엑시드(1.61g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4-다이메틸아미노-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0344] 수율: 1.05 g (31%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 8.60(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.50-6.95(m, 9H), 6.58(d, 1H), 3.74(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.85(s, 3H)



[0345]

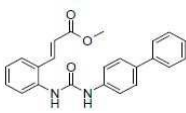
[0346] **실시예 12**

[0347] **우레아 중간체10**

[0348] (E)-3-[2-(3-바이페닐-4-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(3-Biphenyl-4-yl-ureido)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0349] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 바이페닐-4-카르복실릭 엑시드(1.98g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-[2-(3-바이페닐-4-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0350] 수율: 2.94 g (79%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 9.11(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.82-7.25(m, 12H), 7.25(t, 1H), 6.61(d, 1H), 3.75(s, 3H)



[0351]

[0352] **실시예 13**

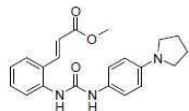
[0353] **우레아 중간체11**

[0354] (E)-3-{2-[3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(4-Pyrrolidin-1-yl-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0355] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 4-피롤리딘-1-일-벤조익 엑시드(1.91g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-우레

도]-페닐)-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0356] 수율: 1.93 g (53%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 8.60(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.0-7.70(m, 2H), 7.40-7.10(m, 4H), 3.74(s, 2H), 3.5-3.0(br, 4H), 2.52.30(br, 4H)



[0357]

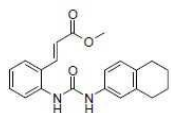
[0358] 실시예 14

[0359] 우레아 중간체12

[0360] (E)-3-{2-[3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester) 의 합성

[0361] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프토익 엑시드(1.76g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0362] 수율: 2.4 g (69%), ¹HNMR (200MHz, DMSO): 8.80(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.39(t, 1H), 7.18(t, 1H), 7.14(s, 1H), 7.12(m, 2H), 6.97(d, 1H), 6.57(d, 1H), 3.74(s, 3H), 2.66(br, 4H), 1.71(br, 4H)



[0363]

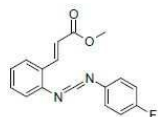
[0364] 실시예 15

[0365] 다이이미드 중간체1

[0366] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(4-Fluoro-phenyliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0367] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.48g, 5mmole) 와 트리에틸아민 (1.26g, 12.5mmole)를 이염화탄소(25mL)에 첨가한 혼합물에 다이브로모트리페닐-포스핀(2.3g, 5.5mole)을 0℃에서 서서히 적가하였다. 상기 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반 한 후 이염화탄소로 3회 추출하고 모아진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 농축된 물질을 칼럼크로마토그래피 (헥산: 에틸아세테이트= 20:1)로 정제하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0368] 수율: 1.19 g (80 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.60(d, 1H), 8.10(m, 1H), 7.67(m, 7H), 6.76(d, 1H), 3.75(s, 3H)



[0369]

[0370] 실시예 16

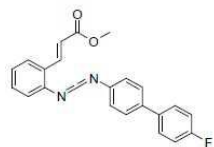
[0371] 다이이미드 중간체2

[0372] (E)-3-[2-(4'-플루오로-바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0373] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-{2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터(1.85g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4'-플루오

로-바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0374] 수율: 1.58 g (85 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.00-7.20(m, 13H), 6.75(d, 1H), 3.75(s, 3H)



[0375]

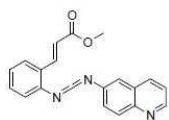
실시예 17

다이이미드 중간체3

[0378] (E)-3-[2-(퀴놀린-6-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(Quinolin-6-yliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0379] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-[2-(3-퀴놀린-6-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.74g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(퀴놀린-6-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0380] 수율: 1.37 g (83 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.90(m, 1H), 8.76(m, 1H), 8.21(m, 2H), 7.99-7.45(m, 7H), 6.65(d, 1H), 3.76(s, 3H)



[0381]

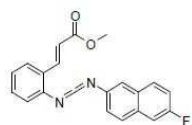
실시예 18

다이이미드 중간체4

[0384] (E)-3-[2-(6-플루오로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(6-Fluoro-naphthalen-2-yliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0385] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-[2-(3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.82g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(6-플루오로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0386] 수율: 1.54 g (89 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90-7.10(m, 12H), 6.69(d, 1H), 3.73(s, 3H)



[0387]

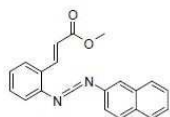
실시예 19

다이이미드 중간체5

[0390] (E)-3-[2-(나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(Naphthalen-2-yliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0391] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-[2-(3-나프탈렌-2-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.73g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0392] 수율: 1.23 g (75 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.0-7.1(m, 12H), 6.74(d, 1H), 3.73(s, 3H)



[0393]

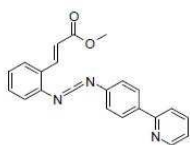
[0394] 실시예 20

[0395] 다이이미드 중간체6

[0396] (E)-3-[2-(4-피리딘-2-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(4-Pyridin-2-yl-phenyliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0397] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-{2-[3-(4-피리딘-2-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.87g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조 방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4-피리딘-2-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0398] 수율: 1.07 g (60 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.75(s, 1H), 8.30-6.83(m, 13H), 5.24(m, 1H), 3.75(s, 3H)



[0399]

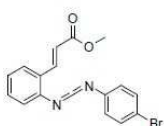
[0400] 실시예 21

[0401] 다이이미드 중간체7

[0402] (E)-3-[2-(4-브로모-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(4-Bromo-phenyliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0403] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-{2-[3-(4-브로모-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.88g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조 방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4-브로모-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0404] 수율: 1.55 g (87 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.60(d, 1H), 8.10(m, 1H), 7.67(m, 7H), 6.80(d, 1H), 3.75(s, 3H)



[0405]

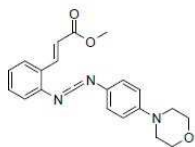
[0406] 실시예 22

[0407] 다이이미드 중간체8

[0408] (E)-3-[2-(4-모폴린-4-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(4-Morpholin-4-yl-phenyliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0409] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-{2-[3-(4-모폴린-4-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.97g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조 방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4-모폴린-4-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0410] 수율: 1.64 g (90 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.04(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.60(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.37(d, 1H), 7.25(t, 1H), 7.15(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.69(d, 1H), 3.74(s, 3H), 3.36(m, 4H), 3.10(m, 4H)



[0411]

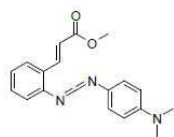
[0412] 실시예 23

[0413] 다이이미드 중간체9

[0414] (E)-3-[2-(4-메틸아미노-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(4-Methylamino-phenyliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0415] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-{2-[3-(4-다이메틸아미노-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.70g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4-다이메틸아미노-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0416] 수율: 0.89 g (58 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.50-6.95(m, 9H), 6.58(d, 1H) 3.73(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.80(s, 3H),



[0417]

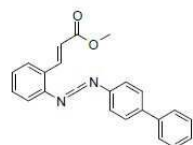
[0418] 실시예 24

[0419] 다이이미드 중간체10

[0420] (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(Biphenyl-4-yliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0421] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-[2-(3-바이페닐-4-일-우레도)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.87g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0422] 수율: 1.68 g (95 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.05(d, 1H), 8.00-7.30(m, 13H), 6.75(d, 1H), 3.75(s, 3H)



[0423]

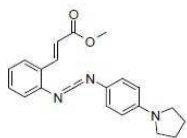
[0424] 실시예 25

[0425] 다이이미드 중간체11

[0426] (E)-3-[2-(4-피롤리딘-1-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(4-Pyrrolidin-1-yl-phenyliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0427] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-{2-[3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.83g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4-피롤리딘-1-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0428] 수율: 1.44 g (86 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.0-7.70(m, 3H), 7.40-7.10(m, 3H), 6.6(d, 2H), 3.76(s, 3H), 3.37(br, 4H), 2.53(br, 4H)



[0429]

[0430]

실시예 26

[0431]

다이이미드 중간체12

[0432]

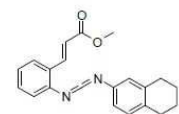
(E)-3-[2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[0433]

(E)-3-[2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-[2-[3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-우레도]-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.75g, 5mmole)을 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0434]

수율: 1.45 g (87 %), ¹HNMR(200MHz, CDCl₃) 8.04(d, 1H), 7.55-7.00(m, 7H), 3.73(s, 3H), 2.70(m, 4H), 1.71(m, 4H)



[0435]

[0436]

실시예 27

[0437]

에스터 중간체1

[0438]

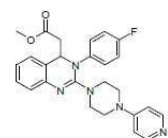
[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 ([3-(4-Fluoro-phenyl)-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0439]

(E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (509mg, 1.72mmole)을 톨루엔(17mL)에 첨가한 용액에 1-피리딘-4-일-피페라진(457mg, 3.36mmole)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하고 물(40mL)을 첨가하였다. 유기층을 이염화탄소로 3회 추출하고, 모아진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 로타이베포레터로 농축하였다. 실리카와 메탄올: 이염화탄소(5:95 부피비) 전개액으로 칼럼크로마토그래피를 수행하여 흰색 결정인 하기 화학식으로 표시되는 [3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0440]

수율: 0.631 g (80 %), ¹HNMR(200MHz, CDCl₃) 8.28(d, 2H), 7.25-6.94(m, 8H), 6.62(d, 2H), 5.02(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.56(br, 4H), 3.21(br, 4H), 2.80(m, 1H), 2.54(m, 1H)



[0441]

[0442]

실시예 28

[0443]

에스터 중간체2

[0444]

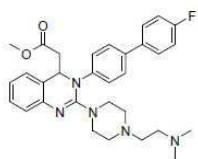
[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 ([2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0445]

(E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4'-플루오로-바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (505mg,

1.36mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진(421mg, 2.68mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0446] 수율: 0.590 g (82 %), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.45(m, 5H), 7.15(m, 5H), 6.95(m, 2H), 5.12(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.50(br, 4H), 2.85(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.40(m, 8H), 2.21(s, 6H)



[0447]

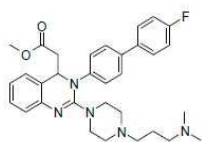
[0448] 실시예 29

[0449] 에스터 중간체3

[0450] [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 ([2-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0451] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4'-플루오로-바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (500mg, 1.34mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)프로필]피페라진(459mg, 2.68mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0452] 수율: 0.590 g (81 %), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.70-7.30(m, 4H), 7.25-7.10(m, 6H), 6.95(m, 2H), 5.15(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.50(br, 4H), 2.85(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.40(m, 8H), 2.21(s, 6H), 1.80(m, 2H)



[0453]

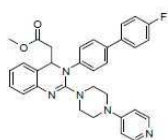
[0454] 실시예 30

[0455] 에스터 중간체4

[0456] [3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 ([3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0457] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4'-플루오로-바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (503mg, 1.35mmole)와 1-피리딘-4-일-피페라진 (437mg, 2.68mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0458] 수율: 0.549 g (76 %), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.47(m, 7H), 7.30-6.95(m, 9H), 5.16(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.65-3.20(m, 8H), 2.70(m, 1H), 2.56(m, 1H)



[0459]

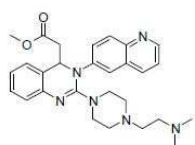
[0460] 실시예 31

[0461] 에스터 중간체5

[0462] {2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-퀴놀린-6-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 ({2-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3-quinolin-6-yl-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0463] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(퀴놀린-6-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (506mg, 1.54mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (521mg, 3.04mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-퀴놀린-6-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0464] 수율: 0.546 g (71 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.79(m, 1H), 8.33(m, 1H), 8.00(m, 2H), 8.00-7.80(m, 2H), 7.60-7.10(m, 3H), 6.90(m, 1H), 5.35(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.45-3.20(m, 8H), 2.95-2.65(m, 4H), 2.48(s, 6H)



[0465]

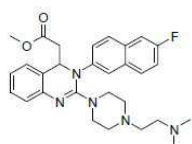
[0466] 실시예 32

[0467] 에스터 중간체6

[0468] [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 ([2-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3-(6-fluoro-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0469] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(6-플루오로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (509mg, 1.46mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (454mg, 2.88mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0470] 수율: 0.625 g (85 %), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.84(m, 2H), 7.43-7.20(m, 4H), 7.13(m, 2H), 6.98(m, 2H), 5.15(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.50(br, 4H), 2.85(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.44(m, 8H), 2.25(s, 6H)



[0471]

[0472] 실시예 33

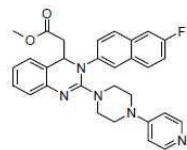
[0473] 에스터 중간체7

[0474] [3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 ([3-(6-Fluoro-naphthalen-2-yl)-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0475] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(6-플루오로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (498mg, 1.43mmole)와 1-피리딘-4-일-피페라진 (470mg, 2.88mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피

페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 를 수득하였다.

[0476] 수율: 0.586 g (80 %), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.23(d, 2H), 7.50-6.90(m, 10H), 6.58(d, 2H), 5.16(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.55(br, 4H), 3.25(br, 4H), 2.81(m, 1H), 2.58(m, 1H)



[0477]

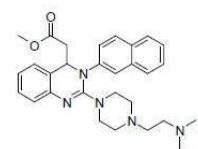
[0478] 실시예 34

[0479] 에스터 중간체8

[0480] {2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 ({2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-naphthalen-2-yl-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0481] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (502mg, 1.53mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (479mg, 3.04mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0482] 수율: 0.557 g (75 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.8-6.90 (m, 11H, aromatic), 6.45 (t, 1H), 5.34 (dd, J = 5.6 and 9.6 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.51-4.37 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.74(s, 3H), 3.69 (br, 4H), 2.63-2.57, 2.46-2.42 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.30 (br, 4H), 2.18 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 2.10 (br, 4H)



[0483]

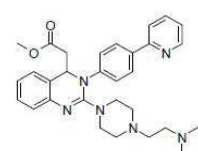
[0484] 실시예 35

[0485] 에스터 중간체9

[0486] [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 ([2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester) 의 합성

[0487] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-피리딘-2-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (497mg, 1.40mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (443mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0488] 수율: 0.344 g (48 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.59-6.84 (m, 12H, aromatic), 5.22 (dd, J = 5.6 and 10.0 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.44-4.30 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.74(s, 3H), 3.27 (br, 4H), 2.58-2.52, 2.40-2.35 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.29 (br, 4H), 2.16 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 2.11 (br, 4H)



[0489]

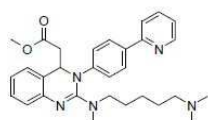
[0490] 실시예 36

[0491] **에스터 중간체10**

[0492] [2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익 엑시드 메틸에스터 ([2-[(5-Dimethylamino-pentyl)-methyl-amino]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0493] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-피리딘-2-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (501mg, 1.41mmole)와 N,N,N'-트리메틸-펜탄-1,5-다이아민(406mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0494] 수율: 0.521 g (74 %), ¹HNMR(200MHz, CDCl₃) 8.67-6.89 (m, 12H, aromatic), 5.35 (dd, J = 5.6 and 9.6 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-) 3.73(s, 3H), 2.74 (br, 3H, -NCH₃), 2.70-2.64 (dd, 1H, J= 10.0 and 14.8, -CO-CH₂-), 2.50-2.45 (dd, 1H, J= 5.2 and 14.4, -CO-CH₂-), 2.17 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 1.8 (br, 4H) 1.57-1.27 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N-(CH₃)₂)



[0495]

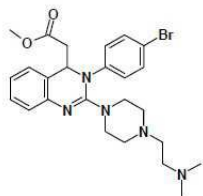
[0496] **실시예 37**

[0497] **에스터 중간체11**

[0498] {3-(4-브로모-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익 엑시드 메틸 에스터 ({3-(4-Bromo-phenyl)-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0499] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-브로모-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (510mg, 1.36mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (440mg, 2.80mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-(4-브로모-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0500] 수율: 0.185 g (25 %), ¹HNMR(200MHz, CDCl₃) 7.32-6.85(m, 8H), 5.00(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.40(br, 4H), 2.75(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.40-2.24(m 8H), 2.19(s, 6H)



[0501]

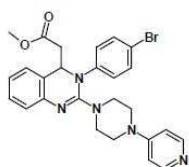
[0502] **실시예 38**

[0503] **에스터 중간체12**

[0504] [3-(4-브로모-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익 엑시드 메틸 에스터 ([3-(4-Bromo-phenyl)-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0505] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-브로모-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (496mg, 1.39mmole)와 1-피리딘-4-일-피페라진 (457mg, 2.80mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-(4-브로모-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0506] 수율: 0.152 g (21 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.30(d, 2H), 7.40-7.00(m, 8H), 6.62(d, 2H), 5.05(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.61(br, 4H), 3.25(br, 4H), 2.80(m, 1H), 2.55(m, 1H)



[0507]

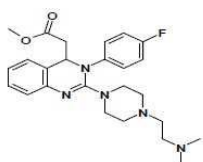
[0508] 실시예 39

[0509] 에스터 중간체13

[0510] [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-플루오로-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭 엑시드 메틸 에스터 ([2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(4-fluoro-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0511] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (495mg, 1.67mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (528mg, 3.36mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-플루오로-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0512] 수율: 0.182 g (24 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.26-6.85(m, 8H), 4.95(m 1H), 3.72(s, 3H), 3.43(br, 4H), 2.77(m, 1H), 2.49(m, 1H), 2.41-2.15(m, 12H)



[0513]

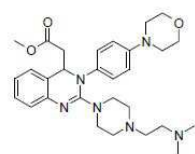
[0514] 실시예 40

[0515] 에스터 중간체14

[0516] [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭엑시드 메틸에스터 ([2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0517] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-모폴린-4-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (505mg, 1.39mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (434mg, 2.76mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0518] 수율: 0.651 g (90 %), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.18(m, 2H), 6.94(m, 4H), 6.77(d, 2H), 4.99(m, 1H), 3.86(m, 4H), 3.78(s, 3H), 3.46(br, 4H), 3.08(m, 4H), 2.79(m, 1H), 2.48(m, 1H), 2.41(m, 8H), 2.22(s, 6H)



[0519]

[0520] 실시예 41

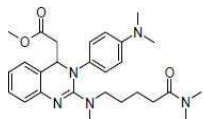
[0521] 에스터 중간체15

[0522] {3-(4-다이메틸아미노-페닐)-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아

세틱엑시드 메틸에스터 ({3-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-[(4-dimethylcarbamoyl-butyl)-methyl-amino]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0523] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-다이메틸아미노-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (503mg, 1.64mmole)와 5-메틸아미노-펜탄노익 엑시드 다이메틸아마이드 (515mg, 3.26mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-(4-다이메틸아미노-페닐)-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세틱엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0524] 수율: 0.510 g (65 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.12(m, 2H), 6.85(m, 4H), 6.52(m, 2H), 4.85(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.10(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.83(s, 6H), 2.78(s, 3H), 2.50-2.20(m, 4H), 1.51(m, 4H)



[0525]

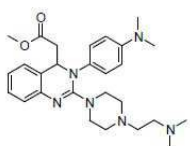
[0526] 실시예 42

[0527] 에스터 중간체16

[0528] [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱엑시드 메틸에스터 ([2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0529] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-다이메틸아미노-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (502mg, 1.63mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (513mg, 3.26mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0530] 수율: 0.421 g (54 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.20(m, 2H), 6.90(m, 4H), 6.55(d, 2H), 5.30(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.44(m, 4H), 2.90(m, 10H), 2.75(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.40-2.20(m, 7H)



[0531]

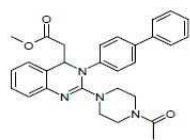
[0532] 실시예 43

[0533] 에스터 중간체17

[0534] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱엑시드 메틸에스터 ([2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-biphenyl-4-yl-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0535] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (507mg, 1.43mmole)와 1-아세틸피페라진 (361mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0536] 수율: 0.469 g (68 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.55-6.90(m, 13H), 5.24(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.50-3.10(m, 5H), 2.6-2.4(m, 2H), 1.71(s, 3H)



[0537]

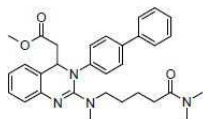
[0538] 실시예 44

[0539] 에스터 중간체18

[0540] {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익엑시드 메틸에스터 ((3-Biphenyl-4-yl-2-[(4-dimethylcarbamoyl-butyl)-methyl-amino]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl)-acetic acid methyl ester)의 합성

[0541] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (501mg, 1.41mmole)와 5-메틸아미노-펜탄노익 엑시드 다이메틸아마이드 (446mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0542] 수율: 0.463 g (64 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-6.90(m, 13H), 5.12(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.30(m, 2H), 2.96(s, H), 2.92(s, 3H), 2.83(s, 3H), 2.50-2.20(m, 4H), 1.51(m, 4H)



[0543]

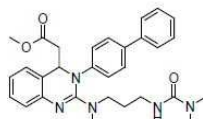
[0544] 실시예 45

[0545] 에스터 중간체19

[0546] (3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익엑시드 메틸에스터 ((3-Biphenyl-4-yl-2-{[3-(3,3-dimethyl-ureido)-propyl]-methyl-amino}-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl)-acetic acid methyl ester)의 합성

[0547] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (500mg, 1.41mmole)와 1,1-다이메틸-3-(3-메틸아미노-프로필)-우레아(450mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 (3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0548] 수율: 0.420 g (58 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.53-6.82 (m, 13H, aromatic), 5.70 (br, 1H), 5.31-5.27 (dd, J = 4.4 and 10.4 Hz, 1H, -CH2-CH-N-), 4.55-4.38 (m, 2H, PhCH2-NH-), 3.75(s, 3H), 3.48 (br, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.76-1.68 (br, 6H)



[0549]

[0550] 실시예 46

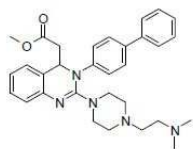
[0551] 에스터 중간체20

[0552] {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익엑시드 메틸에스터 ((3-Biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl)-acetic acid methyl ester)의 합성

[0553] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진

대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (508mg, 1.43mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (359mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0554] 수율: 0.577 g (79 %), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.52(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.45(t, 2H), 7.40(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.15(d, 2H), 6.94(m 2H), 5.13(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.48(br, 3H), 2.84(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.42(m, 7H), 2.22(s, 6H)



[0555]

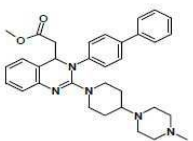
[0556] 실시예 47

[0557] 에스터 중간체21

[0558] {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익 엑시드 메틸 에스터 ((3-Biphenyl-4-yl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0559] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (506mg, 1.43mmole)와 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 (517mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0560] 수율: 0.478 g (62 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-7.10(m, 11H), 7.0-6.80(m, 2H), 5.20-5.10(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.38(s, 2H), 2.90-2.70(m, 3H), 2.70-2.30(m, 5H), 2.24(s, 3H), 1.90-1.20(m, 4H)



[0561]

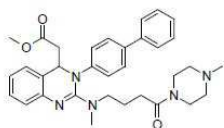
[0562] 실시예 48

[0563] 에스터 중간체22

[0564] (3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익엑시드 메틸에스터 ((3-Biphenyl-4-yl-2-{methyl-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-amino}-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl)-acetic acid methyl ester)의 합성

[0565] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (504mg, 1.42mmole)와 4-메틸아미노-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-부탄-1-온 (562mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0566] 수율: 0.351 g (45 %), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.78-6.82(m, 13H), 5.30(m, 1H), 4.40-4.10(m, 3H), 3.50(s, 3H), 2.85-2.70(m, 8H), 2.40-1.9(m, 12H)



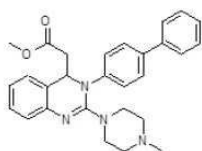
[0567] 실시예 49

[0568] 에스터 중간체23

[0570] [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 ([3-Biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0571] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (498mg, 1.41mmole)와 1-메틸피페라진 (283mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0572] 수율: 0.538 g (84%), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.56-7.33(m, 4H), 7.28-7.10(m, 6H), 7.17(m, 2H), 6.80(d, 2H), 6.15(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.65-4.50(dd, 1H), 4.40-4.20(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.40-3.00(m, 8H), 2.60-2.40(m, 2H), 1.72(s, 3H)



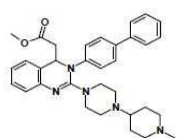
[0573] 실시예 50

[0574] 에스터 중간체24

[0576] {3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익 엑시드 메틸 에스터 ({3-Biphenyl-4-yl-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0577] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (500mg, 1.41mmole)와 1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진(517mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0578] 수율: 0.447 g (59%), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.10(m, 11H), 7.0-6.9(m, 2H), 5.20-5.10(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.60-3.30(m, 6H), 2.90-2.70(m, 2H), 2.60-2.40(m, 6H), 2.3-2.10(m, 3H), 2.10-1.50(m, 8H)



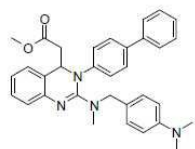
[0579] 실시예 51

[0580] 에스터 중간체25

[0582] {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익엑시드 메틸에스터 ({3-Biphenyl-4-yl-2-[(4-dimethylamino-benzyl)-methyl-amino]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0583] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (507mg, 1.43mmole)와 다 이메틸-(4-메틸아미노메틸-페닐)-아민 (463mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이 하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0584] 수율: 0.319 g (43%), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.55-6.90(m, 16H), 6.67(d, 1H), 5.15(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.0-2.7(m, 8H), 2.61(m, 1H), 1.6(s 6H)



[0585]

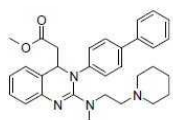
[0586] 실시예 52

[0587] 에스터 중간체26

[0588] {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸에스터 ({3-Biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0589] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (499mg, 1.41mmole)와 메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아민 (401mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0590] 수율: 0.532 g (76%), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.10(m, 13H), 5.15(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.20(m, 1H), 2.8)m, 4H), 2.7-2.3(m, 13H), 1.5(m, 6H)



[0591]

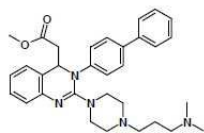
[0592] 실시예 53

[0593] 에스터 중간체27

[0594] {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 ({3-Biphenyl-4-yl-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[0595] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (506mg, 1.43mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)프로필]피페라진 (483mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0596] 수율: 0.600 g (80%), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.10(m, 13H), 7.10-6.80(m, 2H), 5.20-5.05(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.60-3.30(br, 4H), 2.95-2.70(m, 1H), 2.60-2.40(m, 1H), 2.40-2.00(m, 14H), 1.70-1.50(m, 2H)



[0597]

[0598]

실시예 54

[0599]

에스터 중간체28

[0600]

[3-바이페닐-4-일-2-(4-tert-부톡시카보닐아미노-피페리딘-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 ([3-Biphenyl-4-yl-2-(4-tert-butoxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0601]

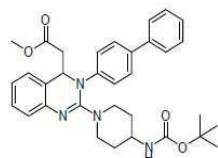
(E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(바이페닐-4-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (508mg, 1.43mmole)와 4-(N-tert 부톡시-아미노)피페리딘(559mg, 2.82mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [3-바이페닐-4-일-2-(4-tert-부톡시카바모일아미노-피페리딘-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0602]

수율: 0.334 g (42%)

[0603]

¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.5-6.9(m, 12H), 6.78(d, 1H), 5.30(m, 1H), 4.14(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.82(m, 2H), 2.05(m 7H), 1.22(s, 9H)



[0604]

[0605]

실시예 55

[0606]

에스터 중간체29

[0607]

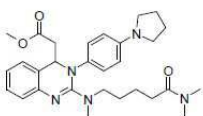
[2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 ([2-[(4-Dimethylcarbamoyl-butyl)-methyl-amino]-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0608]

(E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-피롤리딘-1-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (501mg, 1.44mmole)와 5-메틸아미노-펜탄노익 엑시드 다이메틸아마이드 (456mg, 2.88mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0609]

수율: 0.368 g (52%), ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.42-7.05(m, 6H), 6.43(d, 2H), 5.23(m, 1H), 3.7(s, 3H), 3.24(br, 4H), 3.02(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.70(br, 5H), 2.60(m, 1H), 2.38(br, 2H), 2.21(br, 2H), 2.00(s, 3H), 1.45(br, 4H)



[0610]

[0611]

실시예 56

[0612]

에스터 중간체 30

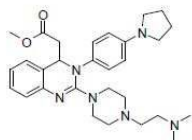
[0613]

[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-

아세트익엑시드 메틸에스터 ([2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0614] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-피롤리딘-1-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (497mg, 1.43mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (453mg, 2.88mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0615] 수율: 0.484 g (67%), ¹HNMR(200MHz, CDCl₃) 7.17(m, 2H), 6.91(m 4H), 6.60(d, 2H), 6.41(d, 2H), 4.95(dd, 1H), 3.73(s, 3H), 3.45(br 4H), 3.21(m, 4H), 2.87-2.75(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.39-2.20(m 14H), 1.97(m, 4H)



[0616]

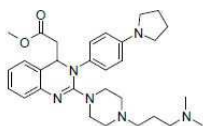
실시예 57

에스터 중간체31

[0619] [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 ([2-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0620] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-피롤리딘-1-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (503mg, 1.45mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)프로필]피페라진 (493mg, 2.88mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0621] 수율: 0.515 g (68%), ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) 7.72-7.21(m, 6H), 6.39(m, 2H) 5.20(m, 1H), 3.86(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.55-3.20(m, 7H), 2.62(m, 1H), 2.43-2.39(m, 4H), 2.26-2.18(m, 5H), 1.99(m, 4H), 1.60(m, 2H)



[0622]

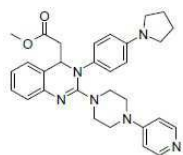
실시예 58

에스터 중간체 32

[0625] [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터 ([2-(4-Pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0626] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-피롤리딘-1-일-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (508mg, 1.46mmole)와 1-피리딘-4-일-피페라진 (470mg, 2.88mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익엑시드 메틸에스터를 수득하였다.

[0627] 수율: 0.403 g (54%), ¹HNMR(200MHz, CDCl₃) 8.27(d, 2H), 7.20(d, 2H), 6.91(m 4H), 6.60(d, 2H), 6.42(d, 2H), 4.95(dd, 1H), 3.77(s, 3H), 3.60(br 4H), 3.30-3.10(m, 8H), 2.87-2.45(m, 2H), 1.96(m, 4H)



[0628]

[0629]

실시예 59

[0630]

에스터 중간체 33

[0631]

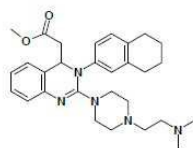
[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭 엑시드 메틸 에스터 ([2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0632]

(E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (500mg, 1.50mmole)와 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진 (471mg, 3.0 mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0633]

수율: 0.624 g (85%), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.50-7.25(m, 4H,), 7.15-6.68(m, 3H), 5.19(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.50(br, 4H), 2.80(m, 1H), 2.68(br, 4H), 2.54(m, 1H), 2.39(br, 4H), 2.28-2.20(m, 14H), 1.76(m, 4H)



[0634]

[0635]

실시예 60

[0636]

에스터 중간체 34

[0637]

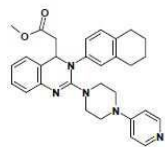
[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭 엑시드 메틸 에스터 ([2-(4-Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-acetic acid methyl ester)의 합성

[0638]

(E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (502mg, 1.51mmole)와 1-피리딘-4-일-피페라진 (490mg, 3.0 mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트릭 엑시드 메틸 에스터를 수득하였다.

[0639]

수율: 0.584 g (78%), ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-7.20(m, 9H), 7.1-6.70(m, 8H), 5.30-5.20(m, 1H), 3.80(m, 3H), 3.50-3.20(m, 12H), 2.50-2.30(m, 6H), 1.90-1.6(m, 6H)



[0640]

[0641]

실시예 61

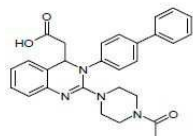
[0642]

[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산([2-(4-acetyl-piperazine-1-yl)-3-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetic acid)의 합성

[0643] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17: 실시예 43) (505mg, 1.05mmole)을 THF/물(1:1) 용액(10mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물에 리튬 하이드록사이드(100mg, 4.16mmole)을 상온에서 첨가하고 반응물을 60℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이 후, 염산을 적가하여 pH를 약 3~4 에 맞추고, 유기층을 이염화탄소로 3회 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후 로타 이베포레이터로 농축하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산을 수득하였다.

[0644] 수율: 463mg, 94%, Mass: (M+H)⁺: 469

[0645] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.55-7.30(m, 4H), 7.29-7.10(m, 5H), 7.19-6.90(m, 3H), 6.20(br, 1H), 5.31-5.30(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 3.50-3.10(m, 8H), 2.6-2.4(m, 2H), 1.71(s, 3H)



[0646]

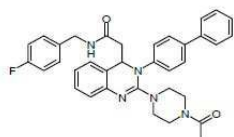
[0647] 실시예 62

[0648] 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드([2-(4-acetyl-piperazine-1-yl)-3-biphenyl-4-yl-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide) 의 합성

[0649] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17: 실시예 43) (105mg, 0.22mmole)과 1.1당량의 1,5,7-트리아자 바이사이클로[4.4.0]데카-5-엔(1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene) (TBD) (32mg, 0.23mmole)을 2 당량 부피의 4-플루오로벤질아민 (0.2mL)에 첨가한 후 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 농축 후 농축된 물질을 에틸 아세테이트(5.0mL)로 희석한 다음, 0.5M 염산 수용액, 포화 탄산 수소나트륨 수용액, 물, 브라인을 순서대로 사용하여 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 로타이베포레이터로 농축하고 실리카와 메탄올:에틸아세테이트 (1:9) 전개 용액으로 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 정제함으로써 하기 화학식으로 표시되는 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0650] 수율: 72mg, 57 %, Mass(M+H)⁺: 576

[0651] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.55-7.30(m, 6H), 7.29-7.10(m, 7H), 7.19-6.90(m, 3H), 6.20(br, 1H), 5.31-5.30(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 3.50-3.10(m, 8H), 2.6-2.4(m, 2H), 1.71(s, 3H)



[0652]

[0653] 실시예 63

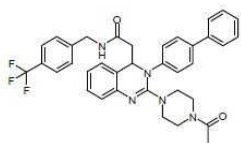
[0654] 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아마이드([2-(4-acetyl-piperazine-1-yl)-3-biphenyl-4-yl-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide) 의 합성

[0655] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 (실시예 61) (101mg, 0.21mmole)과 1.1당량의 1-하이드록시베조트리아졸(HOBT) (31mg, 0.23mmole)을 이염화탄소(5.0mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물에 1.1 당량의 4-트리플루오로메틸-벤질아민 (40mg, 0.23mmole)을 0℃에서 적가하고 1 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 상기 반응물에 1.1당량의 1-[3-(다이메틸아민)프로필]-3-에틸카보다이이미드 염산(EDC) (44mg, 0.23mmole)을 첨가하고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 농축 후 농축된 물질을 이염화탄소(5.0mL)로 희석한 다음, 0.5M 염산 수용액, 포화 탄산 수소나트륨 수용액, 물, 브라인을 순서대로 사용하여 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 로타이베포레이터로 농축하고 실리카와 메탄

올:이염화탄소 (1:9) 전개 용액으로 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 정제함으로써 하기 화학식으로 표시되는 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0656] 수율: 85.4mg, 65 %, Mass(M+H)⁺: 626

[0657] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-7.30(m, 10H), 7.26-7.15(m, 6H), 6.98(m, 2H), 6.35(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.51(d, 2H), 3.50-3.10(m, 8H), 2.7-2.4(m, 2H), 1.72(s, 3H)



[0658]

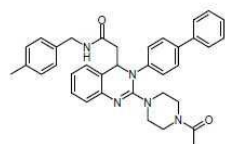
[0659] **실시예 64** (실시예 62와 동일한 방법)

[0660] 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드([2-(4-acetyl-piperazine-1-yl)-3-biphenyl-4-yl-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0661] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17: 실시예 43) (98mg, 0.20mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0662] 수율: 94.0mg, 81%, Mass (M+H)⁺: 572

[0663] ¹HNMR(200MHz, CDC13): 7.57-7.29(m, 6H), 7.27-7.64(m, 11H), 6.35(br, 1H), 5.30-5.23(m, 1H), 4.63-4.52(m, 1H), 4.38-4.25(m, 1H), 3.39-3.15(m, 6H), 3.14-3.08(m, 2H), 2.30(s, 3H), 1.78(s, 3H)



[0664]

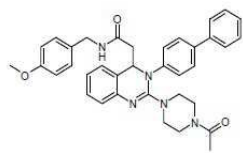
[0665] **실시예 65.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0666] 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드([2-(4-acetyl-piperazine-1-yl)-3-biphenyl-4-yl-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0667] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17: 실시예 43) (105mg, 0.22mmole)과 4-메톡시-벤질아민 (0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0668] 수율: 58.8mg, 46%, Mass (M+H)⁺: 588

[0669] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.56-7.33(m, 4H), 7.28-7.10(m, 6H), 7.17(m, 2H), 6.80(d, 2H), 6.15(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.65-4.50(dd, 1H), 4.40-4.20(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.40-3.00(m, 8H), 2.60-2.40(m, 2H), 1.72(s, 3H)



[0670]

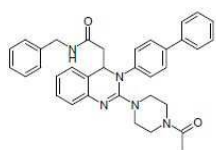
[0671] **실시예 66.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0672] 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-벤질-아세트아마이드([2-(4-acetyl-piperazine-1-yl)-3-biphenyl-4-yl-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-benzyl-acetamide)의 합성

[0673] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17: 실시예 43) (101mg, 0.21mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 2-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-벤질-아세트아마이드를 수득하였다.

[0674] 수율: 60.4mg, 52%, Mass(M+H)⁺: 558

[0675] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.56-6.95(m, 18H), 5.31(m, 1H), 4.70-4.55(dd, 1H), 4.50-4.35(dd, 1H), 3.77-3.70(m, 1H), 3.40-3.80(m, 8H), 2.70-2.50(m, 1H), 2.50-2.30(m, 1H), 1.87(s, 3H)



[0676]

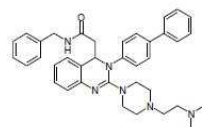
[0677] **실시예 67.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0678] N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드(N-benzyl-2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-acetamide)의 합성

[0679] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 20: 실시예 46) (99mg, 0.20mmole)과 벤질아민 (0.2mL) 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드를 수득하였다.

[0680] 수율: 97mg, 85%, Mass(M+H)⁺: 587

[0681] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.48-6.85 (18H, m, Ph), 6.11 (1H, CONH), 5.19 (1H, dd, J = 5.2 Hz and 9.6 Hz, COCH₂CH), 4.38 (2H, m, PhCH₂-) 3.27 (4H, br, N-CH₂), 2.59-2.33 (4H, CH₂-N and COCH), 2.20 (6H, s, NCH₃), 2.14 (4H, br, -NCH₂)



[0682]

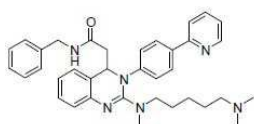
[0683] **실시예 68.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0684] N-벤질-2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[(5-dimethylamino-pentyl)-methyl-amino]-3-(4-pyridine-2-yl-phenyl)-3,4-dihydroquinazolin-4-yl]-acetamide)의 합성

[0685] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체10: 실시예 36) (101mg, 0.20mmole) 과 2-피리딜메틸 아민 (0.2mL) 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0686] 수율: 81mg, 71%, Mass(M+H)⁺: 575

[0687] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.67-8.65(m, 1H), 7.89(d, 2H, J=8.8), 7.76-7.71(m, 1H), 7.66(d, 1H, J=8), 7.31-7.19(m, 9H), 7.16(d, 1H, 7.2), 7.01-6.99(dd, 1H, J=1.2 and 7.6), 6.93-6.89(m, 1H), 6.73(br, 1H), 5.38-5.34(dd, 1H, J=5.2 and 9.6), 4.53-4.43(m, 2H), 3.46(br, 1H), 2.71(br, 2H), 2.71-2.65(dd, 1H, J=9.6 and 14.4), 2.50-2.45(dd, 1H, J=5.2 and 14.4), 2.25-2.20(m, 3H), 2.16(s, 6H), 1.57(br, 1H), 1.44(br, 3H), 1.30(br, 3H)



[0688]

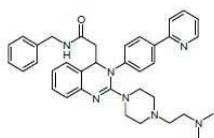
[0689] **실시예 69.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0690] N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyridine-2-yl-phenyl)-3,4-dihydroquinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0691] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 9: 실시예 35) (106mg, 0.207mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0692] 수율: 65.6mg, 54%, Mass(M+H)⁺: 588

[0693] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.59-6.84 (m, 17H, aromatic), 6.16 (t, 1H), 5.20 (dd, J = 5.6 and 10.0 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.44-4.30 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.27 (br, 4H), 2.58-2.52, 2.40-2.35 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.29 (br, 4H), 2.16 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 2.11 (br, 4H)



[0694]

[0695] **실시예 70.** (실시예 62와 동일한 방법)

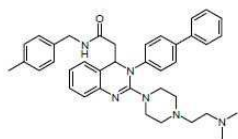
[0696] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydroquinazoline-4-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0697] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체20: 실시예 46) (97mg, 0.19mmole) 4-메틸-벤질아민(0.2mL)를 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸

-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0698] 수율: 97mg, 85%, Mass(M+H)⁺: 601

[0699] ¹HNMR(400MHz, CDC13): 8.53-8.50(t, 1H, J=6), 7.62-6.84(m, 17H), 5.16-5.12(dd, 1H, J=4 and 10.4), 4.40-4.35(dd, 1H, J=6 and 14.4), 4.18-4.13(dd, 1H, J=5.2 and 14.4), 2.61-2.55(dd, 1H, 10.4 and 14.4), 2.28-2.25(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.17(br, 2H), 2.09(s, 6H)



[0700]

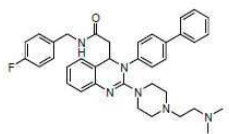
[0701] **실시예 71.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0702] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethyl-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[0703] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체20: 실시예 46) (100mg, 0.195mmole) 4-플루오로 벤질아민 (0.2mL)를 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0704] 수율: 88mg, 75%, Mass(M+H)⁺: 605

[0705] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.55-7.52(m, 2H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.33-7.30(m, 1H), 7.23-7.17(m, 5H), 7.12-7.10(m, 1H), 6.98-6.89(m, 4H), 6.32(t, 1H, J=5.6), 5.27-5.23(dd, 1H, J=5.6 and 9.6), 4.44-4.40(m, 2H), 3.46-3.33(br, 4H), 2.61-2.55(dd, 1H, J=9.6 and 14.4), 2.45-2.40(dd, 1H, J=5.6 and 14.4), 2.35(s, 4H), 2.21(s, 8H), 2.17(br, 2H)



[0706]

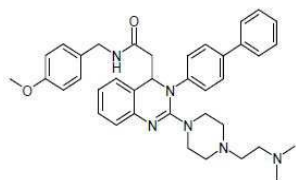
[0707] **실시예 72.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0708] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0709] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체20: 실시예 46) (104mg 0.20mmole) 4-메톡시 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0710] 수율: 93.7mg, 76%, Mass(M+H)⁺: 617

[0711] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 6.32(t, 1H, J=5.6), 5.27-5.23(dd, 1H, J=5.6 and 9.6), 4.44-4.40(m, 2H), 3.46-3.33(br, 4H), 2.61-2.55(dd, 1H, J=9.6 and 14.4), 2.45-2.40(dd, 1H, J=5.6 and 14.4), 2.35(s, 4H), 2.21(s, 8H), 2.17(br, 2H)



[0712]

[0713]

실시예 73. (실시예 62와 동일한 방법)

[0714]

2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-N-pyridine-2-yl-methyl-acetamide(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-N-pyridine-2-yl-methyl-acetamide)의 합성

[0715]

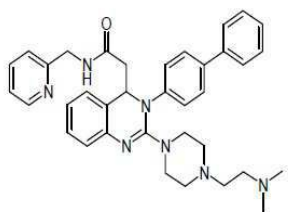
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익스드 메틸에스터 (에스터 중간체20: 실시예 46) (103mg, 0.201mmole) 과 피리딘-2-일-메틸아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-2-일-메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[0716]

수율: 72mg, 61%, Mass(M+H)⁺: 588

[0717]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.51-6.97 (m, 17H, aromatic), 5.29 (dd, J = 4.8 and 10.4 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.68-4.53 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.43 (br, 4H), 2.78-2.71, 2.56-2.52 (dd, 2H, -CO-CH₂-), 2.26 (br, 4H), 2.3 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 1.8 (br, 4H)



[0718]

[0719]

실시예 74. (실시예 62와 동일한 방법)

[0720]

2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-N-pyridine-4-ylmethyl-acetamide(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}-N-pyridine-4-ylmethyl-acetamide)의 합성

[0721]

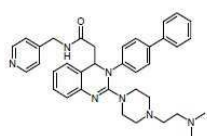
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익스드 메틸에스터 (에스터 중간체20: 실시예 46) (96mg, 0.188mmole) 과 피리딘-4-일메틸아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드를 합성하였다.

[0722]

수율: 48mg, 43%, Mass(M+H)⁺: 588

[0723]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.51-6.96 (17H, m, Ph), 6.86 (1H, CONH), 5.29 (1H, dd, J = 5.6 Hz and 9.2 Hz, COCH₂CH), 4.46 (2H, m, PhCH₂-), 3.46 (4H, br, N-CH₂), 2.80-2.46 (4H, CH₂-N and COCH), 2.36 (6H, s, N-CH₃), 2.31 (4H, br, -NCH₂)



[0724]

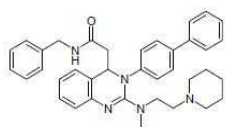
[0725] **실시예 75.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0726] N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드(N-benzyl-2-{3-biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidine-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-acetamide)의 합성

[0727] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 26: 실시예 52) (109mg, 0.219mmole) 과 벤질아민(100mg)을 사용하여 실시예 3과 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드를 수득하였다.

[0728] 수율: 82.9mg, 66%, Mass (M+H)⁺: 572

[0729] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.10(m, 16H), 7.00-6.90(m, 2H), 6.10(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.60-4.35(m, 2H), 3.80-3.70(m, 4H), 3.45-3.25(br, 4H), 2.70-2.40(m, 5H), 2.30-1.80(m, 6H)



[0730]

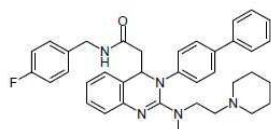
[0731] **실시예 76.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0732] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidine-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[0733] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 26: 실시예 52) (100mg, 0.20mmole) 과 4-플루오로 벤질아민 (0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0734] 수율: 52mg, 44%, Mass (M+H)⁺: 590

[0735] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.00(m, 15H), 7.00-6.90(m, 2H), 6.10(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.60-4.35(m, 2H), 3.80-3.70(m, 4H), 3.45-3.25(br, 4H), 2.70-2.40(m, 5H), 2.30-1.80(m, 6H)



[0736]

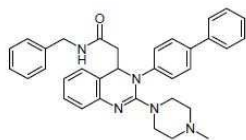
[0737] **실시예 77.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0738] N-벤질-2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0739] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예 49) (103mg, 0.23mmole) 과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0740] 수율: 105.8mg, 87%, Mass(M+H)⁺: 530

[0741] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.20(m, 16H), 7.00-6.90(m, 2H), 6.05(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.55-4.35(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.45-3.25(br, 5H), 2.70-2.40(m, 2H), 2.30-1.80(m, 5H)



[0742]

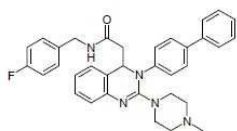
[0743] **실시예 78.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0744] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[0745] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예49) (97mg, 0.213mmole) 과 4-플루오로-벤질아민 (0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0746] 수율: 94mg, 81 %, Mass(M+H)⁺: 548

[0747] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.20(m, 15H), 7.00-6.90(m, 2H), 6.10(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.45-4.35(d, 2H), 3.75(m, 1H), 3.45-3.25(br, 5H), 2.70-2.40(m, 4H), 2.30 (s, 3H)



[0748]

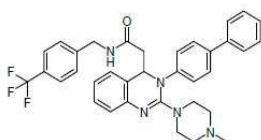
[0749] **실시예 79** (실시예 62와 동일한 방법)

[0750] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0751] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예49) (101mg, 0.22mmole) 과 4-트리플루오로메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0752] 수율: 104mg, 79%, Mass(M+H)⁺: 598

[0753] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.20(m, 15H), 7.00-6.90(m, 2H), 6.45(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.50(d, 2H), 3.75(m, 1H), 3.45-3.25(br, 5H), 2.70-2.40(m, 4H), 2.30(s, 3H)



[0754]

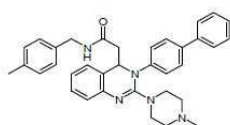
[0755] **실시예 80.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0756] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0757] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예49) (94mg, 0.207mmole) 과 4-메틸-벤질아민 (0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0758] 수율: 104mg, 92.4%, Mass(M+H)⁺: 544

[0759] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.20(br, 1H), 7.70-7.00(m, 17H), 5.25(m, 1H), 4.70-4.50(m, 1H), 4.40-4.20(m, 1H), 3.45-3.25(br, 4H), 2.95(m, 1H), 2.40-1.80(m, 10H)



[0760]

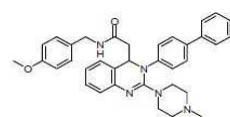
[0761] **실시예 81.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0762] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0763] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예 49) (101mg, 0.22mmole) 과 4-메톡시-벤질아민 (0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0764] 수율: 99mg, 80%, Mass(M+H)⁺: 560

[0765] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.25(br, 1H), 7.80-7.00(m, 15H), 6.75(d, 2H), 5.25(m, 1H), 4.70-4.50(m, 1H), 4.35-4.20(m, 1H), 3.71(m 4H), 3.45-3.25(br, 2H), 2.95(m, 1H), 2.40-2.20(m, 2H), 2.14(s, 3H), 1.85(m, 2H)



[0766]

[0767] **실시예 82** (실시예 62와 동일한 방법)

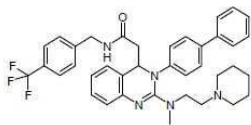
[0768] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidine-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0769] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 26: 실시예 52) (105mg, 0.21mmole) 과 4-트리플루오로메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-

(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0770] 수율: 59.0mg, 44%, Mass(M+H)⁺: 540

[0771] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90-6.90(m, 17H), 5.30(m, 1H), 4.60-4.35(m, 2H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.45-3.25(br, 4H), 2.70-2.40(m, 6H), 2.30-1.80(m, 7H)



[0772]

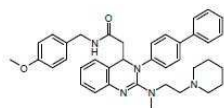
[0773] **실시예 83.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0774] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidine-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0775] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 26: 실시예 52) (98mg, 0.197mmole) 과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0776] 수율: 47mg, 40%, Mass(M+H)⁺: 602

[0777] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90-6.90(m, 17H), 5.25(m, 1H), 4.60-4.35(m, 2H), 3.80-3.70(m, 5H), 3.45-3.25(br, 4H), 2.70-2.40(m, 6H), 2.30-1.80(m, 7H)



[0778]

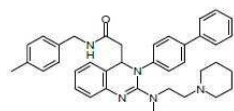
[0779] **실시예 84.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0780] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidine-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0781] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 26: 실시예 52) (107mg, 0.215mmole) 과 4-메틸-벤질아민 (0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0782] 수율: 100.4mg, 80%, Mass(M+H)⁺: 586

[0783] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90-6.90(m, 17H), 5.30(m, 1H), 4.60-4.35(m, 2H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.45-3.25(br, 4H), 2.70-2.40(m, 6H), 2.30-1.80(m, 10H)



[0784]

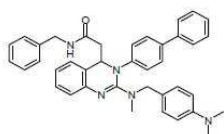
[0785] **실시예 85.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0786] N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드(N-benzyl-2-{3-biphenyl-4-yl-2-[(4-dimethylamino-benzyl)-methyl-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-acetamide)의 합성

[0787] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드 (에스터 중간체 25: 실시예 51) (103mg, 0.199mmole) 와 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시된 표제의 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드를 수득하였다.

[0788] 수율: 49.2mg, 42%, Mass(M+H)⁺: 594

[0789] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-6.90(m, 20H), 6.60(d, 2H), 6.05(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.55-4.40(m, 2H), 4.05(br, 1H), 3.89(s, 2H), 3.40(br, 1H), 2.89(s, 6H) 2.20(s, 3H)



[0790]

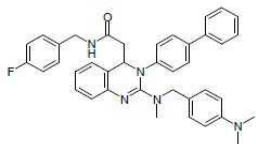
[0791] **실시예 86.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0792] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[(4-dimethylamino-benzyl)-methyl-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[0793] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드 (에스터 중간체 25: 실시예 51) (105mg, 0.20mmole) 와 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0794] 수율: 42mg, 35%, Mass(M+H)⁺: 597

[0795] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-6.90(m, 19H), 6.60(d, 2H), 5.80(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.8-4.60(m, 1H), 4.50-4.30(m, 1H), 4.05(br, 2H), 2.89(s, 6H), 2.70-2.30(m, 2H), 1.75(s, 3H)



[0796]

[0797] **실시예 87.** (실시예 62와 동일한 방법)

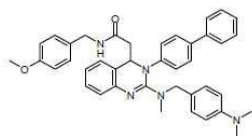
[0798] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[(4-dimethylamino-benzyl)-methyl-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0799] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드 (에스터 중간체 25: 실시예 51) (100mg, 0.193mmole) 와 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드 를 수득하였다.

[0800] 수율: 54.3mg, 45%, Mass (M+H)⁺: 624

[0801] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.85-6.80(m, 17H), 6.80-6.55(dd, 4H), 6.35(br, 1H), 5.25(m, 1H), 4.80-4.65(m, 1H), 4.45-4.30(m, 2H), 4.05(br, 2H), 3.73(s, 3H), 2.89(s, 6H), 2.70-2.30(m, 1H), 2.31(s 3H)



[0802]

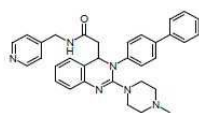
[0803] **실시예 88.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0804] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-pyridine-4-ylmethyl-acetamide)의 합성

[0805] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예49) (102mg, 0.22mmole) 과 피리딘-4-일메틸아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[0806] 수율: 37.2mg, 32%, Mass(M+H)⁺: 531

[0807] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90-7.80(d, 2H), 7.70-7.25(m, 15H), 5.85(br, 1H), 5.05(br, 1H), 4.50-4.20(m, 2H), 3.40-3.30(m, 2H), 3.30-3.10(m, 4H), 2.82(s, 3H), 2.27(s, 2H), 2.10-1.90(m, 2H)



[0808]

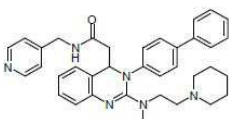
[0809] **실시예 89.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0810] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidine-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-pyridine-4-ylmethyl-acetamide)의 합성

[0811] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 26: 실시예 52) (97mg, 0.195mmole) 과 피리딘-4-일메틸아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[0812] 수율: 42.4mg, 38%, Mass(M+H)⁺: 573

[0813] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.15-6.90(m, 17H), 5.25(m, 1H), 4.60-4.35(m, 2H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.45-3.25(br, 4H), 2.70-2.40(m, 6H), 2.30-1.80(m, 7H)



[0814]

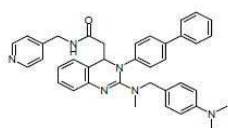
[0815] **실시예 90.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0816] 2-(3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-[(4-dimethylamino-benzyl)-methyl-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-pyridine-4-ylmethyl-acetamide)의 합성

[0817] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아마이드(에스터 중간체 25: 실시예 51) (99mg, 0.193mmole) 와 피리딘-4-일메틸아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[0818] 수율: 15.8mg, 14%, Mass(M+H)⁺: 595

[0819] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.50-6.80(m, 17H), 6.85-6.55(m, 4H), 6.30(br, 1H), 5.23(m, 1H), 4.80-4.65(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 4.10(br, 2H), 3.74(s, 3H), 2.75(s, 6H), 2.70-2.30(m, 1H), 2.31(s 3H)



[0820]

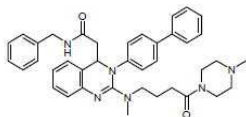
[0821] **실시예 91.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0822] N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아마이드(N-benzyl-2-(3-biphenyl-4-yl-2-{methyl-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-4-oxo-butyl]-amino}-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-acetamide)의 합성

[0823] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 22: 실시예 48) (106mg, 0.19mmole) 와 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0824] 수율: 32.4mg, 27%, Mass(M+H)⁺: 629

[0825] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.78-6.82(m, 18H), 5.29(m, 1H), 4.40-4.10(m, 3H), 3.40-3.25(m, 2H), 2.90-2.50(m, 8H), 2.50-1.90(m, 10H)



[0826]

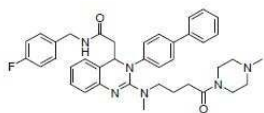
[0827] **실시예 92.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0828] 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-{methyl-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-4-oxo-butyl]-amino}-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[0829] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 22: 실시예 48) (102mg, 0.184mmole) 와 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0830] 수율: 9.6mg, 8.1% Mass(M+H)⁺: 647

[0831] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.78-6.82(m, 17H), 5.35(m, 1H), 4.40-4.00(m, 3H), 3.40-3.25(m, 2H), 2.90-2.50(m, 6H), 2.40-2.00(m, 10H)



[0832]

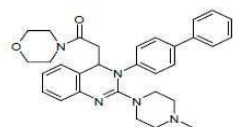
[0833] **실시예 93.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0834] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-1-모폴린-4-일-에탄온(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-1-morpholine-4-yl-ethanone)의 합성

[0835] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예 49) (100mg, 0.22mmole) 과 모폴린(0.2mL)를 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-1-모폴린-4-일-에탄온을 수득하였다.

[0836] 수율: 32.6mg, 29%, Mass(M+H)⁺: 510

[0837] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.68-7.24(m, 13H), 6.83(s, 2H), 5.30(m, 1H), 3.94(br, 2H), 3.82-3.50(m, 8H), 3.26-3.11(m, 6H), 2.80(s, 3H), 2.33(br, 2H), 2.26(s, 3H)



[0838]

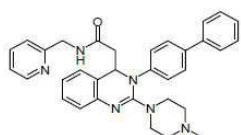
[0839] **실시예 94.** (실시예 62 동일한 방법)

[0840] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아마이드(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-pyridine-2-ylmethyl-acetamide)의 합성

[0841] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예 49) (101mg, 0.22mmole) 과 피리딘-2-일메틸아민(0.2mL)를 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[0842] 수율: 18.2mg, 16%, Mass(M+H)⁺: 531

[0843] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 9.30(br, 1H), 7.81-6.96(m, 17H), 5.27(m, 1H), 4.71-4.30(m, 2H), 3.81(br, 2H), 3.45-3.40(m, 4H), 3.32-3.12(m, 4H), 2.83(s, 3H)



[0844]

[0845] **실시예 95.** (실시예 62와과 동일한 방법)

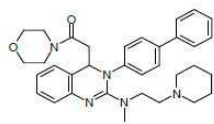
[0846] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-1-모폴린-4-일

-에탄온(2-(3-biphenyl-4-yl-2-[methyl-(2-piperidine-1-yl-ethyl)-amino]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-1-morpholine-4-yl-ethanone)의 합성

[0847] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 26: 실시예 52) (102mg, 0.205mmole) 과 모폴린(0.2mL)를 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-1-모폴린-4-일-에탄온을 수득하였다.

[0848] 수율: 38.6mg, 34%, Mass(M+H)⁺: 552

[0849] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.87-7.00(m, 13H), 6.83(m, 2H), 5.27(m, 1H), 3.80(m, 2H), 3.20(m, 4H), 2.80(m, 4H), 2.50-2.21(m, 8H), 1.70(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.43(s, 3H)



[0850]

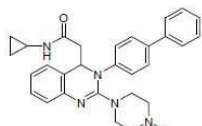
[0851] **실시예 96.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0852] 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-사이클로프로필-아세트아마이드(2-[3-biphenyl-4-yl-2-(4-methyl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-cyclopropyl-acetamide)의 합성

[0853] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 23: 실시예 49) (99mg, 0.22mmole) 과 사이클로프로필아민 (0.2mL)을 각각 사용하여 실시예62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-바이페닐-4-일-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-사이클로프로필-아세트아마이드를 수득하였다.

[0854] 수율: 90.6mg, 86%, Mass(M+H)⁺: 480

[0855] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.53-7.14(m, 11H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.40(br, 1H), 5.20(m, 1H), 3.47(br, 4H), 2.71(m, 1H), 2.55-2.42(m, 2H), 2.30-2.22(m, 7H), 0.78(d, 2H), 0.47(dd, 2H)



[0856]

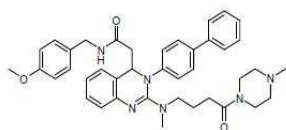
[0857] **실시예 97.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0858] 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-{methyl-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-4-oxo-butyl]-amino}-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0859] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 22: 실시예 48) (106mg, 0.19mmole) 와 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0860] 수율: 34.6mg, 28%, Mass(M+H)⁺: 659

[0861] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.68-6.82(m, 17H), 5.35(m, 1H), 4.40-4.00(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.40-3.25(m, 2H), 2.90-2.50(m, 6H), 2.40-2.80(m, 10H)



[0862]

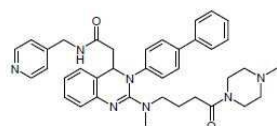
[0863] **실시예 98.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0864] 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-{methyl-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-4-oxo-butyl]-amino}-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-pyridine-4-ylmethyl-acetamide)의 합성

[0865] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 22: 실시예 48) (99mg, 0.18mmole) 와 N-피리딘-4-일메틸아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[0866] 수율: 17.2mg, 15%, Mass(M+H)⁺: 630

[0867] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.68-6.82(m, 17H), 5.35(m, 1H), 4.40-4.00(m, 3H), 3.40-3.25(m, 2H), 2.90-2.50(m, 6H), 2.40-1.75(m, 10H)



[0868]

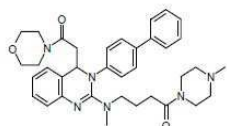
[0869] **실시예 99.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0870] 4-{[3-바이페닐-4-일-4-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-부탄-1-온(4-{[3-biphenyl-4-yl-4-(2-morpholine-4-yl-2-oxo-ethyl)-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino}-1-(4-methyl-piperazine-1-yl)-butan-1-one)의 합성

[0871] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 22: 실시예 48) (100mg, 0.18mmole) 와 모폴린(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 4-{[3-바이페닐-4-일-4-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-부탄-1-온을 수득하였다.

[0872] 수율: 53.8mg, 49%, (M+H)⁺: 609

[0873] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.64-6.82(m, 13H), 5.40(m, 1H), 3.60-3.35(m, 10H), 3.30-2.80(m, 8H), 2.96(s, 3H), 2.40-1.90(m, 9H)



[0874]

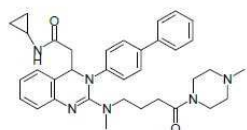
[0875] **실시예 100.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0876] 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-사이클로프로필-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-{methyl-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-4-oxo-butyl]-amino}-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-cyclopropyl-acetamide)의 합성

[0877] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 22: 실시예 48) (97mg, 0.175mmole) 와 사이클로프로필아민(0.2mL)를 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-사이클로프로필-아세트아마이드를 수득하였다.

[0878] 수율: 52mg, 51%, Mass(M+H)⁺: 579

[0879] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.32(br, 1H), 7.59-7.17(m, 11H), 6.99-6.89(m, 2H), 5.29(m, 1H), 2.84-2.59(m, 6H), 2.58-2.47(m, 4H), 2.36-2.17(m, 10H), 1.43(s, 3H) 0.67(d, 2H), 0.30(m, 2H)



[0880]

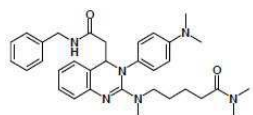
[0881] **실시예 101.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0882] 5-{[4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-{[4-(benzylcabamoyl-methyl)-3-(4-dimethylamino-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino}-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0883] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-(4-다이메틸아미노-페닐)-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 15: 실시예 41) (107mg, 0.22mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-{[4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0884] 수율: 17.8mg, 15%, Mass(M+H)⁺: 555

[0885] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60(m, 1H), 7.35-6.82(m, 10H), 6.58(d, 2H), 5.22(dd, 1H), 4.55-4.25(m, 2H), 3.45-3.05(m, 6H), 3.00-2.61(m, 11H), 2.45-2.20(m, 6H)



[0886]

[0887] **실시예 102.** (실시예 62와 동일한 방법)

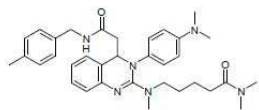
[0888] 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-({3-(4-dimethylamino-phenyl)-4-[(4-methyl-benzylcarbamoil)-methyl]-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl}-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0889] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-(4-다이메틸아미노-페닐)-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 15: 실시예 41) (100mg, 0.21mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-

2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0890] 수율: 30.2mg, 25%, Mass(M+H)⁺: 569

[0891] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60(m, 1H), 7.35-6.82(m, 10H), 6.58(d, 2H), 5.22(dd, 1H), 4.55-4.25(m, 3H), 3.45-3.05(m, 6H), 3.00-2.61(m, 12H), 2.45-2.20(m, 6H), 1.42(s, 3H)



[0892]

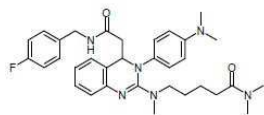
[0893] **실시예 103.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0894] 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-({3-(4-dimethylamino-phenyl)-4-[(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-methyl]-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl}-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0895] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-(4-다이메틸아미노-페닐)-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 15: 실시예 41) (101mg, 0.21mmole)과 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0896] 수율: 28.2mg, 23%, Mass(M+H)⁺: 573

[0897] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.40-6.50(m, 13H), 5.22(dd, 1H), 4.55-4.30(m, 2H), 3.40-3.15(m, 2H), 3.00-2.61(m, 12H), 2.45-2.20(m, 6H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.42(s, 3H)



[0898]

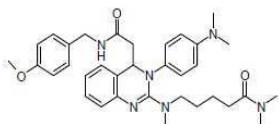
[0899] **실시예 104.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0900] 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-({3-(4-dimethylamino-phenyl)-4-[(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-methyl]-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl}-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0901] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-(4-다이메틸아미노-페닐)-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 15: 실시예 41) (100mg, 0.21mmole)과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-({3-(4-다이메틸아미노-페닐)-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0902] 수율: 22.6mg, 18%, Mass(M+H)⁺: 585

[0903] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.40-6.50(m, 13H), 5.22(dd, 1H), 4.55-4.30(m, 2H), 3.78(s 3H), 3.40-3.15(m, 2H), 3.00-2.61(m, 12H), 2.45-2.20(m, 6H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.42(s, 3H)



[0904]

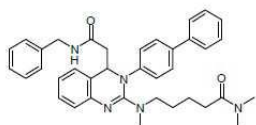
[0905] **실시예 105.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0906] 5-([4-(벤질카바모일-메틸)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-([4-(benzylcarbamoyl-methyl)-3-biphenyl-4-yl-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0907] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 18: 실시예 44) (102mg, 0.198mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-([4-(벤질카바모일-메틸)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0908] 수율: 48.8mg, 42%, Mass(M+H)⁺: 588

[0909] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.00(br, 1H), 7.60-6.80(m, 18H), 5.39(dd, 1H), 4.70-4.25(m, 2H), 3.85(s, 2H), 3.30-3.15(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.77(m 5H), 2.55-2.20(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.70-1.50(m, 2H)



[0910]

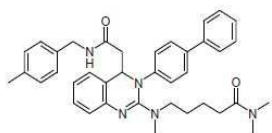
[0911] **실시예 106.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0912] 5-([3-바이페닐-4-일-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-([3-biphenyl-4-yl-4-[(4-methyl-benzylcarbamoyl)-methyl]-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0913] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 18: 실시예 44) (101mg, 0.197mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-([3-바이페닐-4-일-4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0914] 수율: 45.4mg, 38%, Mass(M+H)⁺: 602

[0915] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.98(br, 1H), 7.70-6.75(m, 17H), 5.35(dd, 1H), 4.67-4.23(m, 2H), 3.80(s, 2H), 3.30-3.15(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.77(m 5H), 2.55-2.20(m, 5H), 2.20(s, 3H), 1.70-1.50(m, 2H)



[0916]

[0917] **실시예 107.** (실시예 62와 동일한 방법)

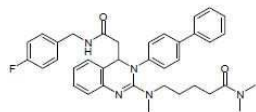
[0918] 5-([3-바이페닐-4-일-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-([3-biphenyl-4-yl-4-[(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-methyl]-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0919] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 18: 실시예 44) (100mg, 0.195mmole)과 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-([3-바이페닐-4-일-4-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노)-

펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0920] 수율: 54.8mg, 46%, Mass(M+H)⁺: 606

[0921] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.20(br, 1H), 7.75-6.85(m, 17H), 5.25(dd, 1H), 4.70-4.20(m, 2H), 3.80(s, 2H), 3.30-3.10(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.77(m 5H), 2.55-2.20(m, 2H), 2.20(s,3H), 1.70-1.50(m, 2H)



[0922]

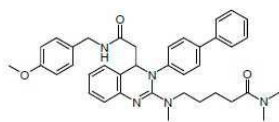
[0923] **실시예 108.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0924] 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익엑시드 다이메틸아마이드 (5-({3-Biphenyl-4-yl-4-[(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-methyl]-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl}-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0925] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 18: 실시예 44) (97mg, 0.189mmole)과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL))을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(4-메톡시-벤질카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익엑시드 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0926] Yields: 60.2mg, 52%, Mass(M+H)⁺: 618

[0927] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.95(br, 1H), 7.50-6.80(m, 17H), 5.15(dd, 1H), 4.60-4.25(m, 2H), 3.75(m, 5H), 3.30-3.15(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.77(m 5H), 2.55-2.20(m, 2H), 2.20(s,3H), 1.70-1.50(m, 2H)



[0928]

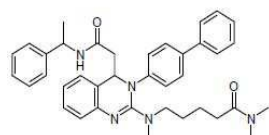
[0929] **실시예 109.** (실시예62와과 동일한 방법)

[0930] 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(1-페닐-에틸카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-({3-biphenyl-4-yl-4-[(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-methyl]-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl}-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[0931] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 18: 실시예 44) (105mg, 0.2045mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(1-페닐-에틸카바모일)-메틸]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일}-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[0932] 수율: 76.8mg, 63%, Mass(M+H)⁺: 602

[0933] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.00(d, 1H), 7.60-7.10(m, 16H), 7.10-6.80(m 2H), 5.30(m, 1H), 4.95(br, 1H), 3.30-3.10(m, 2H), 2.95-2.60(m, 8H), 2.50-2.10(m, 4H), 1.90-1.60(m, 2H)1.50-1.20(m, 6H)



[0934]

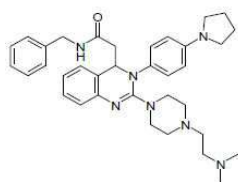
[0935] **실시예 110.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0936] N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0937] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 30: 실시예 56) (107mg, 0.212mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0938] 수율: 60.4mg, 49%, Mass(M+H)⁺: 580

[0939] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-7.10(m, 11H), 7.10-6.80(m 3H), 5.35(m, 1H), 4.62(m, 2H), 3.70-3.10(m, 6H), 3.02-2.70(m, 12H), 2.40-2.10(m, 6H), 1.60(br, 4H)



[0940]

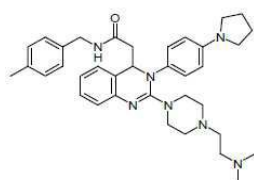
[0941] **실시예 111.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0942] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0943] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 30: 실시예 56) (98mg, 0.194mmole)과 4-메틸-벤질(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0944] 수율: 29.4mg, 26%, Mass(M+H)⁺: 594

[0945] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-7.10(m, 11H), 7.10-6.80(m 2H), 5.35(m, 1H), 4.62(s, 2H), 4.35(m, 1H), 3.70-3.10(m, 5H), 3.02-2.70(m, 12H), 2.40-2.10(m, 9H), 1.60(br, 4H)



[0946]

[0947] **실시예 112.** (실시예 62와 동일한 방법)

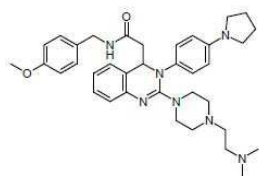
[0948] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드 (2-[2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0949] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 30: 실시예 56) (101mg,

0.20mmole)과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0950] 수율: 15.2mg, 12%, Mass(M+H)⁺: 610

[0951] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-7.10(m, 11H), 7.10-6.80(m, 2H), 5.35(m, 1H), 4.62(s, 2H), 4.35(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.70-3.10(m, 5H), 3.02-2.70(m, 12H), 2.40-2.10(m, 6H), 1.60(br, 4H)



[0952]

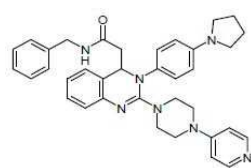
[0953] **실시예 113.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0954] N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0955] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 32: 실시예 58) (100mg, 0.196mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0956] 수율: 43.4mg, 38%, Mass(M+H)⁺: 586

[0957] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.18(m, 2H), 7.50-7.02(m, 9H), 6.90(d, 4H), 6.40(d, 4H), 5.05(m, 1H), 4.50-4.20(m, 2H), 3.77-3.40(m, 2H), 3.20(m, 8H), 2.00(m, 4H)



[0958]

[0959] **실시예 114.** (실시예 62와 동일한 방법)

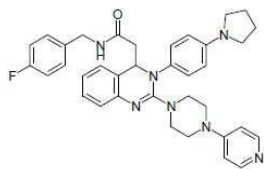
[0960] N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-fluoro-benzyl)-2-[2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0961] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 32: 실시예 58) (103mg, 0.20mmole)과 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0962] 수율: 51.2mg, 42%, Mass(M+H)⁺: 604

[0963] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.15(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.76(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.40-7.00(m, 8H), 6.80(m, 2H), 6.50(d, 1H), 6.45(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.70-3.00(m, 14H), 1.60-

1..20(m, 4H),



[0964]

[0965]

실시예 115. (실시예 3과 동일한 방법)

[0966]

N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-methyl-benzyl)-2-[2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0967]

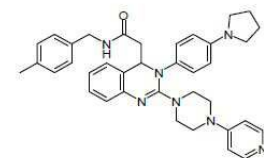
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 32: 실시예 58) (97mg, 0.190mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0968]

수율: 35.2mg, 31%, Mass(M+H)⁺: 600

[0969]

¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.20(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.40-6.90(m, 12H), 6.60-6.30(m, 3H), 6.50(d, 1H), 6.45(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.60-4.20(m, 2H), 3.70-3.10(m, 8H), 3.00-2.80(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.10-1.60(m, 8H),



[0970]

[0971]

실시예 116. (실시예 62와 동일한 방법)

[0972]

N-(4-메톡시-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-methoxy-benzyl)-2-[2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0973]

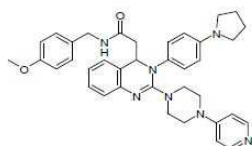
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 32: 실시예 58) (100mg, 0.196mmole)과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-메톡시-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0974]

수율: 63.6mg, 53%, Mass(M+H)⁺: 616

[0975]

¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.20(d, 1H), 7.90-7.20(m, 7H), 7.10-6.80(m, 7H), 6.50-6.35(m, 2H), 5.10(m, 1H), 4.65-4.20(m, 2H), 3.90-3.60(m, 5H), 3.50-3.20(m, 6H), 3.30-3.10(2H), 2.50-2.20(m, 8H)



[0976]

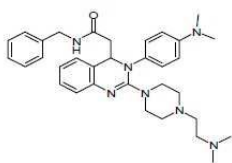
[0977] **실시예 117.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0978] N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[0979] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 16: 실시예 42) (101mg, 0.21mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[0980] 수율: 33.8mg, 29%, Mass(M+H)⁺: 554

[0981] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.75-7.21(m, 7H), 6.91(m, 4H), 6.57(d, 2H), 5.25(m, 1H), 4.28(m, 2H), 3.44(br 4H), 2.90(m, 8H), 2.75(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.32(s, 6H), 2.20(s, 6H)



[0982]

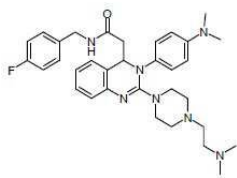
[0983] **실시예 118.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0984] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[0985] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 16: 실시예 42) (98mg, 0.20mmole)과 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0986] 수율: 28.2mg, 25%, Mass(M+H)⁺: 572

[0987] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-7.25(m, 6H), 6.80(m, 4H), 6.55(d, 2H), 5.25(m, 1H), 4.30(m, 2H), 3.44(br 4H), 2.90(m, 8H), 2.75(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.37(s, 6H), 2.20(s, 6H)



[0988]

[0989] **실시예 119.** (실시예 62와 동일한 방법)

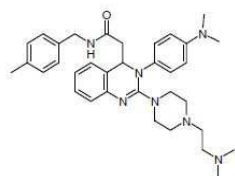
[0990] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[0991] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 16: 실시예 42) (101mg,

0.21mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0992] 수율: 43.8mg, 38%, Mass(M+H)⁺: 568

[0993] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.15(m, 6H), 6.85(m, 4H), 6.57(d, 2H), 5.27(m, 1H), 4.28(m, 2H), 3.44(br 4H), 2.90(m, 8H), 2.75(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.37(s, 6H), 2.25(s, 3H), 2.20(s, 6H)



[0994]

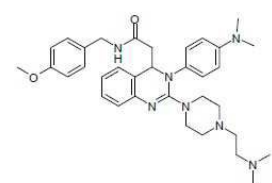
[0995] **실시예 120.** (실시예 62와 동일한 방법)

[0996] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[0997] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 16: 실시예 42) (104mg, 0.22mmole)과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-다이메틸아미노-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[0998] 수율: 46.2mg, 36%, Mass(M+H)⁺: 584

[0999] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-7.20(m, 6H), 6.90(m, 4H), 6.55(d, 2H), 5.30(m, 1H), 4.25(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.44(br 4H), 2.90(m, 8H), 2.75(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.24(s, 6H)



[1000]

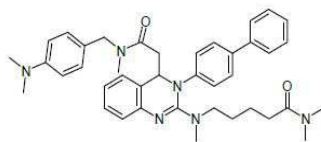
[1001] **실시예 121.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1002] 5-[(3-바이페닐-4-일-4-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-카바모일]-메틸)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노]-펜타노익 산 다이메틸아마이드(5-[(3-biphenyl-4-yl-4-[(4-dimethylamino-benzyl)-methyl-carbamoyl]-methyl)-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl)-methyl-amino]-petanoic acid dimethylamide)의 합성

[1003] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 18: 실시예 44) (100mg, 0.195mmole)과 (4-다이메틸아미노-벤질)-메틸아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-[(3-바이페닐-4-일-4-[(4-다이메틸아미노-벤질)-메틸-카바모일]-메틸)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노]-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[1004] 수율: 65.6mg, 52%, Mass(M+H)⁺: 645

[1005] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90(br, 1H), 7.50-6.85(m, 17H), 5.20(dd, 1H), 4.60-4.25(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.30-3.15(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.77(m 5H), 2.60-2.20(m, 8H), 2.20(m, 6H), 1.70-1.50(m, 2H)



[1006]

[1007]

실시예 122. (실시예 62와 동일한 방법)

[1008]

2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아마이드(2-[2-[(5-dimethylamino-pentyl)-methyl-amino]-3-(4-pyridine-2-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-pyridine-2-ylmethyl-acetamide)의 합성

[1009]

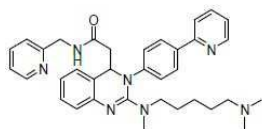
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 10: 실시예 36) (104mg, 0.21mmol e)과 N-피리딘-2-일메틸 아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-피리딘-2-일메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[1010]

Yields: 21mg, 17%, Mass(M+H)⁺: 576

[1011]

¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.65-8.64(m, 1H), 8.50-8.48(m, 1H), 7.86(d, 2H, J=8.8), 7.75-7.71(m, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.51(t, 1H, J=4.4), 7.27-7.17(m, 6H), 6.99(d, 1H, J=6.8), 6.92-6.90(m, 1H), 5.53(br, 6H), 5.33-5.29(dd, 1H, J=4.8 and 10), 4.66-4.53(m, 2H), 2.81-2.75(dd, 1H, J=10 and 14.4), 2.56-2.51(dd, 1H, J=4.8 and 14.4), 2.35(s, 3H), 2.28(s, 6H), 1.52(br, 4H)



[1012]

[1013]

실시예 123. (실시예 62와 동일한 방법)

[1014]

2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[(5-dimethylamino-pentyl)-methyl-amino]-3-(4-pyridine-2-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1015]

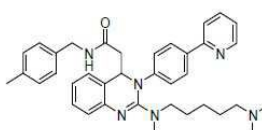
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 10: 실시예 36) (99mg, 0.198mmol e)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[(5-다이메틸아미노-펜틸)-메틸-아미노]-3-(4-피리딘-2-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1016]

Yields: 35mg, 30%, Mass(M+H)⁺: 589

[1017]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.67-6.89 (m, 16H, aromatic), 6.65 (br, 1H, Bn-NHCO), 5.35 (dd, J = 5.6 and 9.6 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.42 (d, 2H, J = 5.6, PhCH₂-NH-), 2.74 (br, 3H, -NCH₃), 2.70-2.64 (dd, 1H, J= 10.0 and 14.8, -CO-CH₂-), 2.50-2.45 (dd, 1H, J= 5.2 and 14.4, -CO-CH₂-), 2.32 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.17 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 1.8 (br, 4H) 1.57-1.27 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N-(CH₃)₂)



[1018]

[1019]

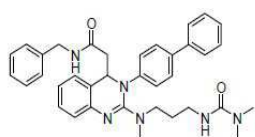
실시예 124. (실시예 62와 동일한 방법)

[1020] N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아마이드(N-benzyl-2-(3-biphenyl-4-yl-2-{[3-(3,3-dimethyl-uredo)-propyl]-methyl-amino}-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-acetamide)의 합성

[1021] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 19: 실시예 45) (103mg, 0.20mmol e)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1022] 수율: 45m g, 38%, Mass(M+H)⁺: 589

[1023] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.53-6.82 (m, 18H, aromatic), 5.70 (br, 1H), 5.31-5.27 (dd, J = 4.4 and 10.4 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.55-4.38 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.48 (br, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.76-1.68 (br, 6H)



[1024]

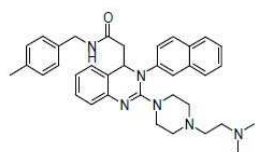
[1025] **실시예 125.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1026] 2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-{2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-naphthalene-2-yl-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1027] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 8: 실시예 34) (100mg, 0.21mmole) 과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1028] Yields: 48mg, 40%, Mass(M+H)⁺: 575

[1029] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.76-6.88 (m, 15H, aromatic), 6.42 (t, 1H), 5.35 (dd, J = 5.6 and 9.6 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.51-4.37 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.69 (br, 4H), 2.63-2.57, 2.46-2.42 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.30 (br, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 2.10 (br, 4H)



[1030]

[1031] **실시예 126.** (실시예 62와 동일한 방법)

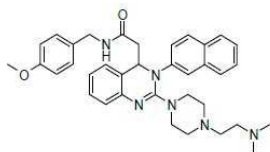
[1032] 2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-{2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-naphthalene-2-yl-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[1033] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 8: 실시예 34) (102mg, 0.21mmole)과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는

표제의 2-(2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1034] Yields: 37mg, 30%, Mass(M+H)⁺: 591

[1035] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.75-6.72 (m, 15H, aromatic), 5.33 (dd, J = 5.2 and 9.6 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.51-4.31 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.69 (s, 3H), 3.29 (br, 4H), 2.78-2.71, 2.56-2.52 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.34 (br, 4H), 2.6 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 2.10 (br, 4H)



[1036]

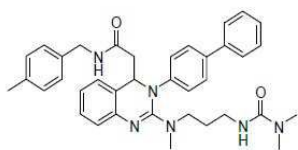
[1037] **실시예 127.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1038] 2-(3-바이페닐-4-일-2-([3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-([3-(3,3-dimethyl-uredo)-propyl]-methyl-amino)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1039] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-([3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 19: 실시예 45) (100mg, 0.195mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-([3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1040] 수율: 29mg, 25%, Mass(M+H)⁺: 603

[1041] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.69-7.11 (m, 17H, aromatic), 6.41 (br, 1H), 5.33-5.30 (dd, J = 5.2 and 10.0 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.49-4.35 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.45 (s, 3H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (br, 2H), 1.75-1.64 (br, 2H)



[1042]

[1043] **실시예 128.** (실시예 62와 동일한 방법)

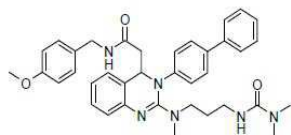
[1044] 2-(3-바이페닐-4-일-2-([3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-([3-(3,3-dimethyl-uredo)-propyl]-methyl-amino)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[1045] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 (3-바이페닐-4-일-2-([3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 19: 실시예 45) (107mg, 0.208mmole)과 4-메톡시-벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-([3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1046] Yields: 42mg, 33%, Mass(M+H)⁺: 619

[1047] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.53-6.77 (m, 17H, aromatic), 5.30-5.26 (dd, J = 4.8 and 10.8 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.47-4.32 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.74 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.59-

2.39+E34 (m, 2H), 2.44 (br, 2H), 1.72 (br, 2H)



[1048]

[1049]

실시예 129. (실시예 62와 동일한 방법)

[1050]

5-({3-바이페닐-4-일-4-[(R)-1-페닐-에틸카바모일]-메틸}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일)-메틸-아미노)-펜타노익 엑시드 다이메틸아마이드(5-({3-biphenyl-4-yl-4-[(R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl]-methyl}-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl)-methyl-amino)-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[1051]

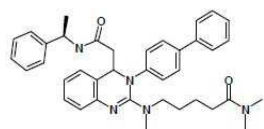
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 18: 실시예 44) (101mg, 0.197mmole)과 (R)-알과 메틸벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-({3-바이페닐-4-일-4-[(R)-1-페닐-에틸카바모일]-메틸}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일)-메틸-아미노)-펜타노익 산 다이메틸아마이드를 수득하였다.

[1052]

수율: 44.0mg, 37%, Mass(M+H)⁺: 602

[1053]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.80-7.10 (m, 16H), 7.10-6.80(m, 2H), 5.40-5.20(m, 1H), 4.30(br, 1H), 3.40-3.20(m, 2H), 2.95-2.60(m, 9H), 2.50-2.30(m, 3H), 2.26(s, 3H), 2.10(s, 1H), 1.50(m, 4H)



[1054]

[1055]

실시예 130. (실시예 62와 동일한 방법)

[1056]

N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드(N-benzyl-2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-acetamide)의 합성

[1057]

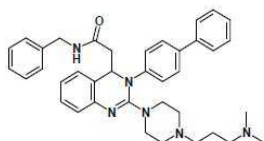
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 27: 실시예 53) (109mg, 0.207mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드를 수득하였다.

[1058]

수율: 82.6mg, 67%, Mass(M+H)⁺: 601

[1059]

¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-7.10(m, 16H), 7.10-6.80(m, 2H), 5.40-5.20(m, 1H), 4.50-4.31(m, 2H), 3.40-3.20(m, 2H), 2.95-2.60(m, 8H), 2.50-2.30(m, 12H), 1.50(m, 2H)



[1060]

[1061]

실시예 131. (실시예 62와 동일한 방법)

[1062]

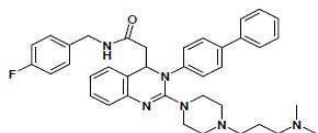
2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-

플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-[4-(3-dimethyl-propyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1063] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 27: 실시예53) (100mg, 0.19mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1064] 수율: 37mg, 31%, Mass(M+H)⁺: 619

[1065] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-6.60(m, 17H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.80-4.20(m, 2H), 3.80-3.60(m, 2H), 3.50-2.80(m, 8H), 2.60-1.90(m, 12H)



[1066]

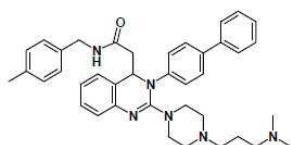
[1067] **실시예 132.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1068] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1069] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 27: 실시예53) (104mg, 0.198mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1070] 수율: 71.2mg, 58%, Mass(M+H)⁺: 615

[1071] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-6.60(m, 17H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 3.80-3.60(m, 2H), 3.50-3.2(br, 8H), 2.40-1.80(m, 12H)



[1072]

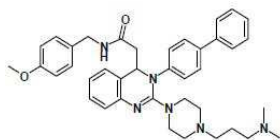
[1073] **실시예 133.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1074] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-(3-biphenyl-4-yl-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[1075] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 27: 실시예53) (97mg, 0.185mmole)과 4-메톡시벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1076] 수율: 74.9mg, 64%, Mass(M+H)⁺: 631

[1077] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-6.60(m, 17H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 3.80-3.20(m, 10H), 2.3-1.80(m, 12H)



[1078]

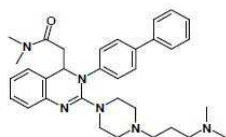
[1079] **실시예 134.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1080] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N,N-dimethyl-acetamide)의 합성

[1081] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 27: 실시예53) (98mg, 0.186mmole)과 2M 농도의 다이메틸아민 THF 용액 (1mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드를 수득하였다.

[1082] Yields: 25mg, 25%, Mass(M+H)⁺: 539

[1083] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 9.30(br, 1H), 7.60-7.10(m, 8H), 7.0-6.80(m, 2H), 5.40-5.20(m, 1H), 3.60-3.35(br, 2H), 3.30-2.70(m, 12H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.40-1.70(m, 12H)



[1084]

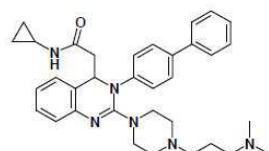
[1085] **실시예 135.** (실시예 3과 동일한 방법)

[1086] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-사이클로프로필-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-cyclopropyl-acetamide)의 합성

[1087] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 27: 실시예53) (101mg, 0.19mmole)과 사이클로프로필아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-사이클로프로필-아세트아마이드를 수득하였다.

[1088] 수율: 35mg, 33%, Mass(M+H)⁺: 551

[1089] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.60-7.10(m, 11H), 7.0-6.90(m, 2H), 5.40-5.10(m, 1H), 3.60-3.30(m, 2H), 3.30-3.10(m, 5H), 2.80-2.60(m, 2H), 2.50-2.10(m, 11H), 1.98(s, 2H), 1.50-0.80(m, 5H)



[1090]

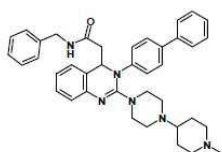
[1091] **실시예 136.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1092] N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드(N-benzyl-2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(1-methyl-piperidine-4-yl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-acetamide)의 합성

[1093] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 24: 실시예50) (100mg, 0.186mmole)과 벤질아민 (0.2mL) 을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드를 수득하였다.

[1094] Yields: 24mg, 21%, Mass(M+H)⁺: 613

[1095] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-7.10(m, 10H), 7.0-6.70(m, 8H), 5.30-5.20(m, 1H), 4.5-4.35(m, 2H), 3.50-3.20(m, 10H), 2.50-2.30(m, 5H), 1.90-1.6(m, 6H)



[1096]

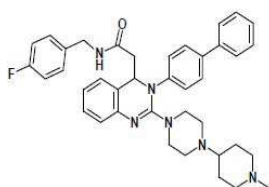
[1097] **실시예 137.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1098] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(1-methyl-piperidine-4-yl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1099] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 24: 실시예50) (108mg, 0.20mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-세트아마이드를 수득하였다.

[1100] 수율: 31mg, 25%, Mass(M+H)⁺: 631

[1101] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-7.20(m, 9H), 7.1-6.70(m, 8H), 5.30-5.20(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.50-3.20(m, 10H), 2.50-2.30(m, 6H), 1.90-1.6(m, 6H)



[1102]

[1103] **실시예 138.** (실시예 62와 동일한 방법)

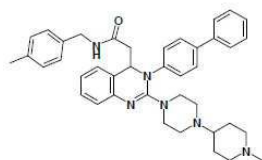
[1104] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(1-methyl-piperidine-4-yl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1105] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 24: 실시예50) (99mg, 0.184mmole)과 4-

메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1106] 수율: 38mg, 32%, Mass(M+H)⁺: 627

[1107] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-7.20(m, 9H), 7.1-6.70(m, 8H), 5.30-5.20(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.80(m, 4H), 3.50-3.20(m, 6H), 2.50-2.30(m, 5H), 1.90-1.6(m, 6H)



[1108]

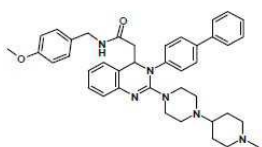
[1109] **실시예 139.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1110] 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(1-methyl-piperidine-4-yl)-piperazine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[1111] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 24: 실시예50) (101mg, 0.186mmole)과 4-메톡시벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1112] 수율: 39mg, 33%, Mass(M+H)⁺: 643

[1113] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.80-7.20(m, 9H), 7.1-6.70(m, 8H), 5.30-5.20(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.50-3.20(m, 12H), 2.50-2.30(m, 5H), 1.90-1.6(m, 6H)



[1114]

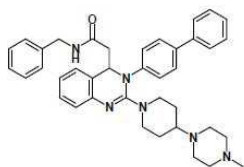
[1115] **실시예 140.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1116] N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드(N-benzyl-2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-piperidine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-acetamide)의 합성

[1117] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 21: 실시예47) (104mg, 0.193mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드를 수득하였다.

[1118] Yields: 28mg, 24%, Mass(M+H)⁺: 612

[1119] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.00(m, 14H), 5.20-5.10(m, 1H), 4.80(m, 2H), 4.50(m, 2H), 4.10(m, 2H), 3.60-3.00(m, 16H), 2.90-2.70(m, 2H),



[1120]

[1121]

실시예 141. (실시예 62와 동일한 방법)

[1122]

2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-piperidine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1123]

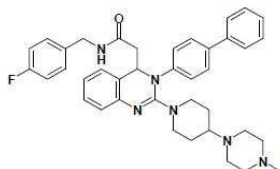
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 21: 실시예47) (100mg, 0.186mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1124]

Yields: 31mg, 26%, Mass(M+H)⁺: 631

[1125]

¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90-7.00(m, 17H), 5.20-5.10(m, 1H), 4.70-4.60(m, 4H), 4.30-4.00(m, 2H), 4.10(m, 2H), 3.20-2.50(m, 14H), 2.20(m, 2H),



[1126]

[1127]

실시예 142. (실시예 62와 동일한 방법)

[1128]

2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-piperidine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1129]

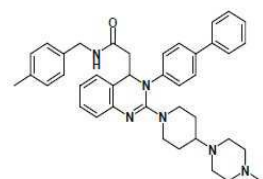
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 21: 실시예47) (97mg, 0.180mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1130]

Yields: 29mg, 26%, Mass(M+H)⁺: 627

[1131]

¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.90-7.00(m, 17H), 5.20-5.10(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 4.30-4.00(m, 2H), 4.10(m, 2H), 3.00-2.50(m, 16H), 2.20(m, 2H),



[1132]

[1133]

실시예 143. (실시예 62와 동일한 방법)

[1134]

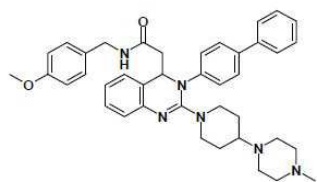
2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡

시-벤질)-아세트아마이드(2-{3-biphenyl-4-yl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-yl)-piperidine-1-yl]-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl}-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[1135] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 21: 실시예47) (109mg, 0.20mmole)과 4-메톡시벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{3-바이페닐-4-일-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1136] Yields: 41mg, 32%, Mass(M+H)⁺: 643

[1137] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 7.70-7.00(m, 17H), 5.21-5.10(m, 1H), 4.82(m,2H), 4.45(m, 2H), 4.13(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.60-3.00(m, 16H), 2.90-2.70(m, 2H)



[1138]

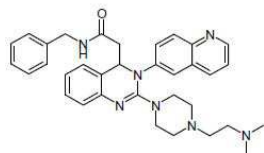
[1139] **실시예 144.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1140] N-벤질-2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-퀴놀린-6-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드(N-benzyl-2-{2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-quinoline-6-yl}-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl)-acetamide)의 합성

[1141] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-퀴놀린-6-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 5: 실시예 31) (100mg, 0.20mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-퀴놀린-6-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아마이드를 수득하였다.

[1142] 수율: 19mg, 17%, Mass(M+H)⁺: 562

[1143] ¹HNMR(200MHz, CDC13) 8.80(m, 1H), 8.35(m, 1H), 8.00(m, 2H), 8.00-7.80(m, 2H), 7.60-7.10(m, 6H), 7.00-6.90(m, 3H), 5.45(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.90-4.70(m, 9H), 3.45-3.20(m, 8H), 2.95-2.65(m, 4H)



[1144]

[1145] **실시예 145.** (실시예 62와 동일한 방법)

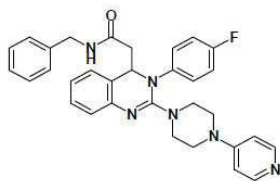
[1146] N-벤질-2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[3-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1147] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 1: 실시예 27) (106mg, 0.23mmole)과 벤질아민 (0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수

특하였다.

[1148] 수율: 22mg, 18%, Mass(M+H)⁺: 535

[1149] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.11(d, 2H), 7.30-6.90(m, 13H), 6.83(d, 2H), 5.13(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.70-3.50(m, 4H), 3.47-3.20(m, 6H)



[1150]

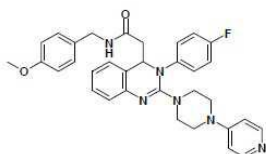
[1151] **실시예 146.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1152] 2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드(2-[3-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[1153] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 1: 실시예 27) (101mg, 0.22mmole)과 메톡시벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-(4-플루오로-페닐)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1154] 수율: 35mg, 30%, Mass(M+H)⁺: 565

[1155] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.11(d, 2H), 7.35-7.15(m, 5H), 7.10-6.90(m, 8H), 6.81(d, 2H) 5.15(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.70-3.50(br, 4H), 3.47-3.20(m, 6H)



[1156]

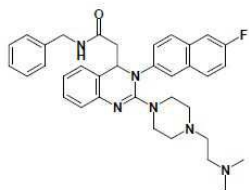
[1157] **실시예 147.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1158] N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(6-fluoro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1159] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 6: 실시예 32) (104mg, 0.206mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1160] 수율: 39.4mg, 33%, Mass(M+H)⁺: 579

[1161] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.30-8.20(m, 3H), 7.80-7.60(m, 2H), 7.40-7.20(m, 8H), 7.00(m, 2H), 5.30(m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.7-3.6(br, 3H), 3.40(m, 4H), 3.3(br, 2H), 3.1(m, 4H), 2.90-2.50(m, 7H)



[1162]

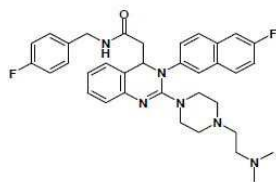
[1163] **실시예 148.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1164] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(6-fluoro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1165] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 (0.2mL) 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 6: 실시예 32) (100mg, 0.20mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1166] 수율: 21.0mg, 18%, Mass(M+H)⁺: 597

[1167] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.30-8.20(br, 2H), 7.80-7.00(m, 10H), 6.70-6.50(m, 2H), 5.30(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.7-3.6(br, 3H), 3.40(m, 4H), 3.3(br, 2H), 3.1(m, 4H), 2.90-2.50(m, 7H)



[1168]

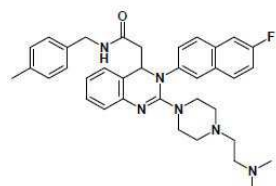
[1169] **실시예 149.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1170] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(6-fluoro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1171] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 6: 실시예 32) (98mg, 0.194mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1172] 수율: 36.0mg, 31%, Mass(M+H)⁺: 593

[1173] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.26-8.19(m, 2H), 7.67-7.61(m, 2H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.14-6.95(m, 4H), 6.64-6.62(m, 2H), 5.30(m, 1H), 4.55(m, 2H), 4.20(m, 4H), 3.37-3.31(br, 3H), 3.40(m, 4H), 3.1(m, 4H), 2.40-2.30(m, 8H)



[1174]

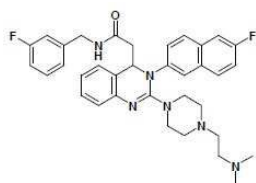
[1175] **실시예 150.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1176] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(3-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(6-fluoro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(3-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1177] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 6: 실시예 32) (106mg, 0.21mmole)과 3-플루오로벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(3-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1178] 수율: 21.0mg, 17%, Mass(M+H)⁺: 597

[1179] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.37-8.22(m, 2H), 7.71-6.94(m, 10H), 6.70-6.40(m, 2H), 5.30m, 1H), 4.60(m, 2H), 4.20(m, 4H), 3.37-3.31(br, 3H), 3.40(m, 4H), 3.1(m, 4H), 2.40-2.30(m, 5H)



[1180]

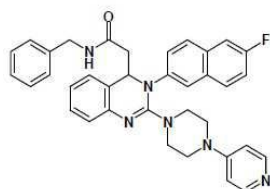
[1181] **실시예 151.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1182] N-벤질-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[3-(6-fluoro-naphthalene-2-yl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1183] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 7: 실시예 33) (100mg, 0.196mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1184] 수율: 25.6mg, 22%, Mass(M+H)⁺: 585

[1185] ¹HNMR (400MHz, CDC13) 8.20(d, 2H), 7.60-6.90(m, 15H), 6.58(d, 2H), 5.14(m, 1H), 4.25(m, 2H), 3.57(br, 4H), 3.23(br, 4H), 2.81(m, 1H), 2.58(m, 1H)



[1186]

[1187] **실시예 152.** (실시예 62와 동일한 방법)

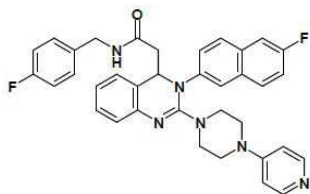
[1188] N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-fluoro-benzyl)-2-[3-(6-fluoro-naphthalene-2-yl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1189] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 7: 실시예 33) (99mg, 0.194mmole)과 4-

플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1190] 수율: 14.4mg, 12%, Mass(M+H)⁺: 602

[1191] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.21(d, 2H), 7.95-7.20(m, 14H), 6.75(d, 2H), 5.14(m, 1H), 4.30(m, 2H), 3.57(br, 4H), 3.23(br, 4H), 2.81(m, 1H), 2.45(m, 1H)



[1192]

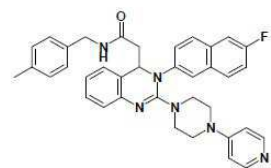
[1193] **실시예 153.** (실시예 61와 동일한 방법)

[1194] 2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[3-(6-fluoro-naphthalene-2-yl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1195] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 7: 실시예 33) (107mg, 0.21mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-(6-플루오로-나프탈렌-2-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1196] 수율: 13.0mg, 10%, Mass(M+H)⁺: 599

[1197] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.21(d, 2H), 7.65-6.90(m, 15H), 6.58(d, 2H), 5.14(m, 1H), 4.30(m, 2H), 3.57(br, 4H), 3.23(br, 4H), 2.81(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.45(s, 3H)



[1198]

[1199] **실시예 154.** (실시예 62와 동일한 방법)

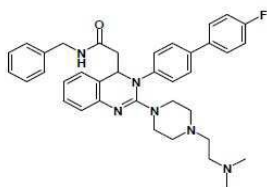
[1200] N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1201] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 2: 실시예 28) (95mg, 0.179mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1202] 수율: 82.0mg, 76%, Mass(M+H)⁺: 605

[1203] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.49(m, 2H), 7.41(d, 2H), 7.28(m, 5H), 7.20(m, 3H), 7.12(m, 3H), 6.98(m, 2H), 6.73(br, 1H), 5.27(m, 1H), 4.50(m, 2H), 3.30(br, 4H), 2.58(m, 1H), 2.50(br, 1H), 2.44(m, 1H), 2.35(s,

4H), 2.22(s, 6H), 2.16(br, 3H)



[1204]

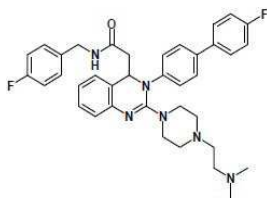
[1205] **실시예 155.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1206] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1207] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 2: 실시예 28) (101mg, 0.19mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1208] 수율: 60.5mg, 51%, Mass(M+H)⁺: 623

[1209] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.49(m, 2H), 7.41(d, 2H), 7.30-7.20(m, 5H), 7.11(m, 3H), 7.10(br, 1H), 6.96(m, 4H), 5.24(m, 1H), 4.43(m, 2H), 3.30(br, 4H), 2.76(br, 4H), 2.58(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.36(s, 4H), 2.22(s, 6H)



[1210]

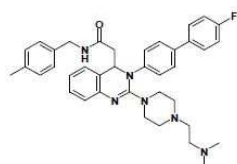
[1211] **실시예 156.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1212] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1213] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 2: 실시예 28) (100mg, 0.188mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1214] 수율: 84.1mg, 72%, Mass(M+H)⁺: 618

[1215] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.50(m, 2H), 7.41(d, 2H), 7.25-7.10(m, 10H), 6.99-6.93(m, 2H), 5.27(m, 1H), 4.46(m, 2H), 3.31(br, 4H), 2.56(m, 1H), 2.30(m, 5H), 2.23(s, 6H), 2.16(br, 4H)



[1216]

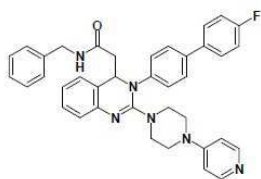
[1217] **실시예 157.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1218] N-벤질-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1219] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 4: 실시예 30) (102mg, 0.19mmole) 과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1220] 수율: 56.2mg, 48%, Mass(M+H)⁺: 611

[1221] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.13(d, 2H), 7.33-7.15(m, 11H), 7.10-6.93(m, 8H), 6.80(d, 2H) 5.13(m, 1H), 4.30(m, 2H), 3.70-3.50(br, 4H), 3.47-3.20(m, 4H), 2.71(m, 1H), 2.35(m, 1H)



[1222]

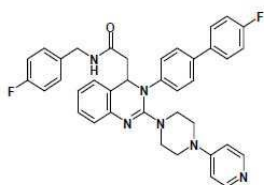
[1223] **실시예 158.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1224] N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-fluoro-benzyl)-2-[3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1225] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 4: 실시예 30) (105mg, 0.196mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-플루오로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1226] 수율: 61.0mg, 50%, Mass(M+H)⁺: 629

[1227] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.13(d, 2H), 7.75-7.30(m, 10H), 7.20-7.01(m, 8H), 6.83(d, 2H) 5.17(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.70-3.50(br, 4H), 3.47-3.20(m, 4H), 2.71(m, 1H), 2.35(m, 1H)



[1228]

[1229] **실시예 159.** (실시예 62와 동일한 방법)

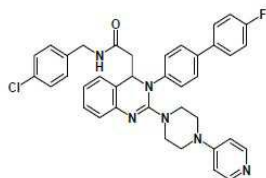
[1230] N-(4-클로로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-chloro-benzyl)-2-[3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1231] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 4: 실시예 30) (101mg, 0.188mmole)

e)과 4-클로로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-클로로-벤질)-2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1232] 수율: 52.1mg, 43%, Mass(M+H)⁺: 645

[1233] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.11(d, 2H), 7.65-7.30(m, 10H), 7.18-6.98(m, 8H), 6.83(d, 2H) 5.17(m, 1H), 4.25(m, 2H), 3.70-3.50(br, 4H), 3.47-3.20(m, 4H), 2.71(m, 1H), 2.35(m, 1H)



[1234]

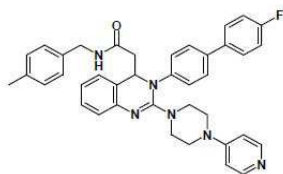
[1235] **실시예 160.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1236] 2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1237] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 4: 실시예 30) (100mg, 0.186mmol e)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1238] 수율: 56.2mg, 48%, Mass(M+H)⁺: 625

[1239] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.11(d, 2H), 7.35-7.15(m, 10H), 7.10-6.90(m, 8H), 6.81(d, 2H) 5.15(m, 1H), 4.25(m, 2H), 3.70-3.50(br, 4H), 3.47-3.20(m, 4H), 2.60(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.30(s, 3H)



[1240]

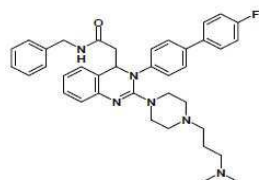
[1241] **실시예 161.** (실시예 3과 동일한 방법)

[1242] N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1243] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 3: 실시예 29) (101mg, 0.186mmol e)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1244] Yields: 46.8mg, 41%, Mass(M+H)⁺: 619

[1245] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.70-7.25(m, 9H), 7.20-7.06(m, 6H), 6.90(m, 2H), 5.14(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.49(br, 4H), 2.78(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.39(m, 6H), 2.20(s, 6H), 1.75(m, 2H)



[1246]

[1247]

실시예 162. (실시예 62와 동일한 방법)

[1248]

2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1249]

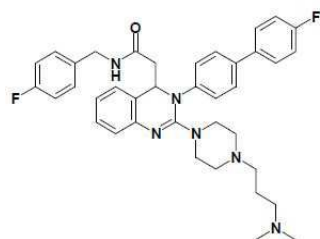
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 3: 실시예 29) (103mg, 0.189mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1250]

수율: 41.0mg, 34%, Mass(M+H)⁺: 637

[1251]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.00-7.22(m, 8H), 7.20-7.06(m, 6H), 6.91(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.49(br, 4H), 2.78(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.38(m, 6H), 2.20 (s, 6H), 1.77(m, 2H)



[1252]

[1253]

실시예 163. (실시예 62와 동일한 방법)

[1254]

N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-chloro-benzyl)-2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1255]

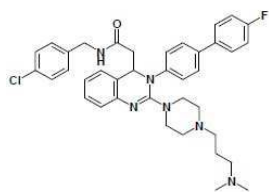
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 3: 실시예 29) (98mg, 0.180mmole)과 4-클로로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1256]

수율: 33.5mg, 29%, Mass(M+H)⁺: 653

[1257]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.99-7.25(m, 8H), 7.20-7.06(m, 6H), 6.87(m, 2H), 5.13(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.49(br, 4H), 2.78(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.38(m, 6H), 2.21(s, 6H), 1.78(m, 2H)



[1258]

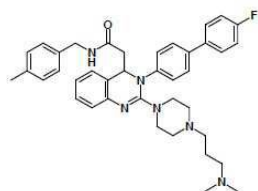
[1259] **실시예 164.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1260] 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1261] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸에스터 (에스터 중간체 3: 실시예 29) (102mg, 0.188mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1262] 수율: 54.2mg, 46%, Mass(M+H)⁺: 633

[1263] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.75-7.30(m, 8H), 7.25-7.10(m, 6H), 6.95(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.50(br, 4H), 2.85(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.39(m, 6H), 2.32(s, 3H), 2.21(s, 6H), 1.80(m, 2H)



[1264]

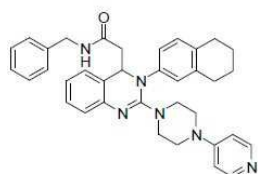
[1265] **실시예 165.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1266] N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1267] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익스이드 메틸 에스터 (에스터 중간체 34: 실시예 60) (100mg, 0.20mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1268] 수율: 35.4mg, 31%, Mass(M+H)⁺: 571

[1269] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.22(m, 2H), 7.91-7.16(m, 8H), 6.99-6.84(m, 4H), 6.48(m, 2H), 5.22(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.38(m, 1H), 3.35(br, 4H), 2.97(br, 4H), 2.69(br, 4H), 2.60(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.76(m, 4H)



[1270]

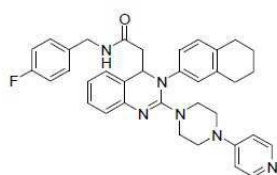
[1271] **실시예 166.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1272] N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-fluoro-benzyl)-2-[2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1273] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 34: 실시예 60) (97mg, 0.196mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-플루오로-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1274] 수율: 60.8mg, 53%, Mass(M+H)⁺: 589

[1275] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.33(s, 1H), 8.26(m, 2H), 7.76(m, 2H), 7.29-6.78(m, 10H), 6.42(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.29(br, 4H), 2.97(br, 4H), 2.65(br, 4H), 2.35(m, 1H), 1.72(m, 5H)



[1276]

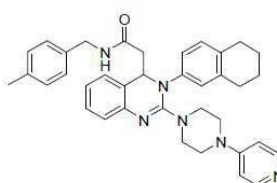
[1277] **실시예 167.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1278] N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-(4-methyl-benzyl)-2-[2-(4-pyridine-4-yl-piperazine-1-yl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1279] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 34: 실시예 60) (101mg, 0.20mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-메틸-벤질)-2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1280] 수율: 30.2mg, 26%, Mass(M+H)⁺: 585

[1281] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 8.23(m, 2H), 7.79-7.65(m, 1H), 7.40-6.83(m, 10H), 6.45(m, 2H), 5.22(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.35(br, 4H), 2.96(br, 4H), 2.70(br, 4H), 2.59(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.35(m, 3H), 1.76(m, 4H)



[1282]

[1283] **실시예 168.** (실시예 62와 동일한 방법)

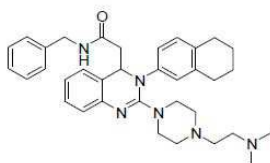
[1284] N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드(N-benzyl-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1285] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터

중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 33: 실시예 59) (104mg, 0.21mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아마이드를 수득하였다.

[1286] 수율: 68.4mg, 58%, Mass(M+H)⁺: 565

[1287] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.35-7.20(m, 5H,), 6.92-6.68(m, 7H), 5.19-5.05(m, 1H), 4.47-4.40(m, 2H), 3.50(br, 6H), 2.68(br, 4H), 2.39(br, 4H), 2.28-2.20(m, 10H), 1.76(m, 4H)



[1288]

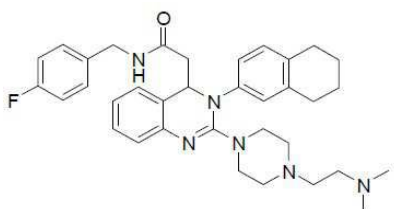
[1289] **실시예 169.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1290] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1291] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 33: 실시예 59) (100mg, 0.20mmole)과 4-플루오로벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다.

[1292] 수율: 74.2mg, 64%, Mass(M+H)⁺: 583

[1293] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.79(m, 1H), 7.21-6.68(m, 10H,), 5.19-5.05(m, 1H), 4.46-4.33(m, 2H), 3.50(br, 6H), 2.82(m, 2H), 2.68(br, 6H), 2.54(m, 1H), 2.39(br, 4H), 2.28-2.20(m, 5H), 1.76(m, 4H)



[1294]

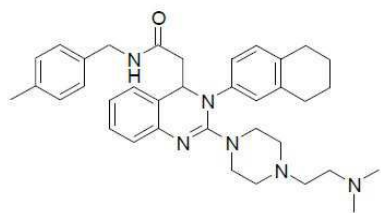
[1295] **실시예 170.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1296] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드(2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1297] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 33: 실시예 59) (101mg, 0.20mmole)과 4-메틸벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아마이드를 수득하였다. .

[1298] 수율: 50.3mg, 43%, Mass(M+H)⁺: 579

[1299] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.45-7.20(m, 7H,), 7.10-6.68(m, 4H), 5.19(m, 1H), 4.47-4.40(m, 2H), 3.50(br, 6H), 2.80(m, 1H), 2.68(br, 4H), 2.39(br, 4H), 2.28-2.20(m, 15H), 1.76(m, 4H)



[1300]

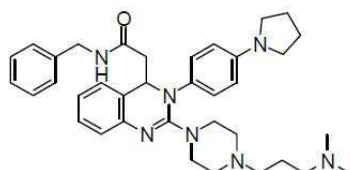
[1301] **실시예 171.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1302] N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드(N-benzyl-2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1303] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 31: 실시예 57) (98mg, 0.189mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

[1304] 수율: 45mg, 40%, Mass(M+H)⁺: 594

[1305] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.82(m, 1H), 7.45-7.100(m, 10H,), 6.39(m, 2H) 5.13(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.50-3.20(m, 6H), 2.63(m, 4H), 2.45-2.20(m, 10H), 2.00(m, 4H), 1.60(m, 2H)



[1306]

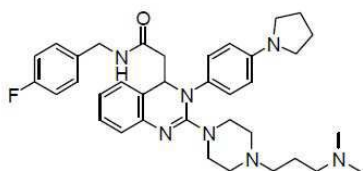
[1307] **실시예 172.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1308] 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드(2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1309] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 31: 실시예 57) (102mg, 0.197mmole)과 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드를 수득하였다.

[1310] 수율: 54mg, 45%, Mass(M+H)⁺: 612

[1311] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.40-6.98(m, 10H,), 6.39(m, 2H) 5.12(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.47-3.20(m, 7H), 2.59(m, 1H), 2.45-2.39(m, 4H), 2.26-2.18(m, 12H), 1.99(m, 4H), 1.60(m, 2H)



[1312]

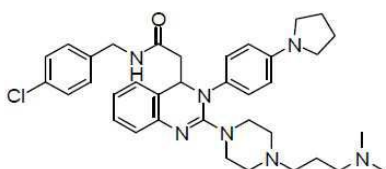
[1313] **실시예 173.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1314] N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드(N-(4-chloro-benzyl)-2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1315] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 31: 실시예 57) (99mg, 0.191mmole)과 4-클로로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

[1316] 수율: 67mg, 56%, Mass(M+H)⁺: 629

[1317] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.74-7.02(m, 10H,), 6.39(m, 2H) 5.11(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.47-3.20(m, 7H), 2.59(m, 1H), 2.45-2.2.39(m, 4H), 2.26-2.18(m, 12H), 1.99(m, 4H), 1.60(m, 2H)



[1318]

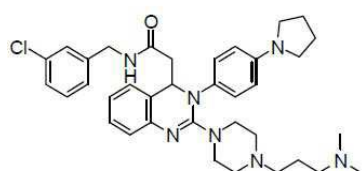
[1319] **실시예 174.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1320] N-(3-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드(N-(3-chloro-benzyl)-2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetmaide)의 합성

[1321] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 31: 실시예 57) (100mg, 0.193mmole)과 3-클로로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(3-클로로-벤질)-2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

[1322] 수율: 46mg, 38%, Mass(M+H)⁺: 629

[1323] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.74-6.98(m, 10H,), 6.39(m, 2H) 5.11(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.55-3.20(m, 7H), 2.62(m, 1H), 2.43-2.39(m, 4H), 2.26-2.18(m, 12H), 1.99(m, 4H), 1.60(m, 2H)



[1324]

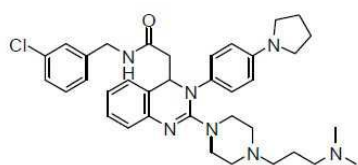
[1325] **실시예 175.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1326] 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드(2-[2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1327] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 31: 실시예 57) (104mg, 0.20mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(3-다이메틸아미노-프로필)-피페라진-1-일]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드를 수득하였다.

[1328] 수율: 63mg, 51%. Mass(M+H)⁺: 608

[1329] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.74-6.98(m, 10H,), 6.39(m, 2H) 5.11(m, 1H), 4.52-4.31(m, 2H), 3.55-3.20(m, 7H), 2.62(m, 1H), 2.43-2.39(m, 4H), 2.26-2.18(m, 15H), 1.99(m, 4H), 1.60(m, 2H)



[1330]

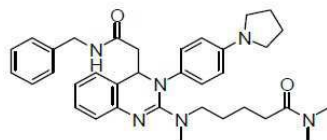
[1331] **실시예 176.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1332] 5-([4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드 (5-([4-(benzylcarbamoyl-methyl)-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino}-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[1333] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 29: 실시예 55) (101mg, 0.20mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-([4-(벤질카바모일-메틸)-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드를 수득하였다.

[1334] Yields: 52mg, 45%, Mass(M+H)⁺: 581

[1335] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.44-6.86m, 11H,), 6.43(m, 2H) 5.15(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.40-3.20(m, 6H), 3.00-2.70(m, 11H), 2.38(m, 2H), 2.30(br, 2H), 1.98(m, 6H), 1.81(m, 1H), 1.57-1.27(m, 4H)



[1336]

[1337] **실시예 177.** (실시예 62와 동일한 방법)

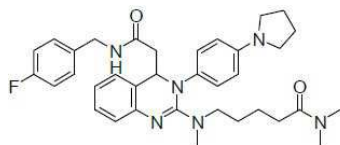
[1338] 5-([4-(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드(5-([4-([4-fluoro-benzylcarbamoyl)-methyl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino}-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[1339] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 29: 실시예 55) (100mg, 0.197mmole)과 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을

사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-{[4-[(4-플루오로-벤질 카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드를 수득하였다.

[1340] 수율: 46mg, 40%, Mass(M+H)⁺: 589

[1341] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.44-6.86m, 10H,), 6.40(m, 2H) 5.13(m, 1H), 4.53(m, 1H), 4.32(m, 1H), 3.40-3.23(m, 6H), 2.90(s, 2H), 2.80(s, 2H), 2.72-2.60(m, 4H), 2.40-2.36(m, 3H), 2.00(m, 6H), 1.57-1.27(m, 4H)



[1342]

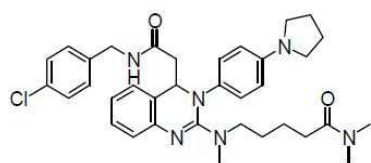
[1343] **실시예 178.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1344] 5-{[4-[(4-클로로-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드(5-{[4-[(4-chloro-benzylcarbamoyl)-methyl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-methyl-amino}-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[1345] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 29: 실시예 55) (102mg, 0.20mmole)과 4-클로로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-{[4-[(4-클로로-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-메틸-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드를 수득하였다.

[1346] 수율: 37mg, 30%, Mass(M+H)⁺: 616

[1347] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.40-6.86m, 10H,), 6.41(m, 2H) 5.14(m, 1H), 4.53(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.40-3.20(m, 6H), 2.90(s, 2H), 2.80(s, 2H), 2.74-2.70(m, 4H), 2.40-2.36(m, 3H), 1.98(m, 6H), 1.57-1.27(m, 4H)



[1348]

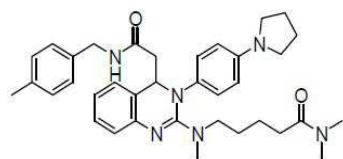
[1349] **실시예 179.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1350] 5-{메틸-[4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드 (5-{methyl-[4-[(4-methyl-benzylcarbamoyl)-methyl]-3-(4-pyrrolidine-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-2-yl]-amino}-pentanoic acid dimethylamide)의 합성

[1351] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[(4-다이메틸카바모일-부틸)-메틸-아미노]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 29: 실시예 55) (105mg, 0.208mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 5-{메틸-[4-[(4-메틸-벤질카바모일)-메틸]-3-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-2-일]-아미노}-펜타노익 산 다이메틸아미드를 수득하였다.

[1352] 수율: 63mg, 51%, Mass(M+H)⁺: 595

- [1353] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.40-6.86m, 10H, 6.43(m, 2H) 5.14(m, 1H), 4.53(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.36-3.20(m, 6H), 2.90(s, 2H), 2.80(s, 2H), 2.74-2.70(m, 4H), 2.40-2.36(m, 6H), 1.98(m, 6H), 1.57-1.27(m, 4H)



[1354]

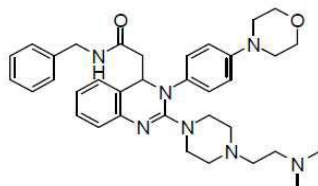
[1355] **실시예 180.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1356] N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드(N-benzyl-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-morpholine-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1357] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 14: 실시예 40) (100mg, 0.192mmole)과 벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

[1358] 수율: 69mg, 60%, Mass(M+H)⁺: 596

[1359] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.82-7.22(m, 7H), 7.02-6.78(m, 6H), 6.80(m, 2H), 5.12(m, 1H), 4.54(m, 6H), 3.87(m, 4H), 3.36(m, 5H), 3.20-3.15(m, 5H), 3.10(m, 2H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.00(s, 3H)



[1360]

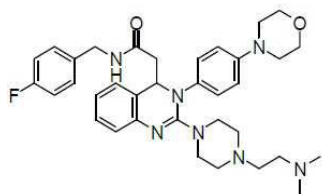
[1361] **실시예 181.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1362] 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드 (2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-morpholine-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1363] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세틱엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 14: 실시예 40) (95mg, 0.182mmole)과 4-플루오로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 3과 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드를 수득하였다.

[1364] 수율: 76mg, 68%, Mass(M+H)⁺: 614

[1365] ¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.95(m, 2H), 7.30(m, 2H), 7.20-7.00(m, 8H), 5.17(m, 1H), 4.64(m, 6H), 3.89(m, 4H), 3.37(m, 9H), 3.20-3.06(m, 5H), 2.60(s, 3H), 2.00(s, 3H)



[1366]

[1367]

실시예 182. (실시예 62와 동일한 방법)

[1368]

N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드 (N-(4-chloro-benzyl)-2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-morpholine-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-acetamide)의 합성

[1369]

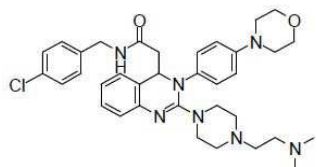
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 14: 실시예 40) (101mg, 0.194mmole)과 4-클로로-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-(4-클로로-벤질)-2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

[1370]

수율: 75mg, 61%, Mass(M+H)⁺: 631

[1371]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.80-6.80(m, 12H), 5.15(m, 1H), 4.42(m, 6H), 3.75(m, 4H), 3.32(m, 9H), 3.21-3.08(m, 5H), 2.70(s, 3H), 2.33(s, 3H)



[1372]

[1373]

실시예 183. (실시예 62와 동일한 방법)

[1374]

2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드 (2-[2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazine-1-yl]-3-(4-morpholine-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-quinazoline-4-yl]-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide)의 합성

[1375]

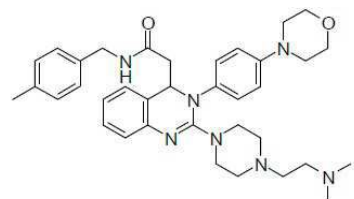
[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 [2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트익시드 메틸에스터 (에스터 중간체 14: 실시예 40) (103mg, 0.198mmole)과 4-메틸-벤질아민(0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-[2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-(4-모폴린-4-일-페닐)-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메틸-벤질)-아세트아미드를 수득하였다.

[1376]

수율: 84mg, 70%, Mass(M+H)⁺: 610

[1377]

¹HNMR(400MHz, CDC13) 7.70-6.80(m, 12H), 5.10(m, 1H), 4.40(m, 6H), 3.85(m, 4H), 3.32(m, 9H), 3.21-3.08(m, 5H), 2.60(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.00(s, 3H)



[1378]

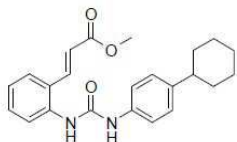
[1379] 실시예 184

[1380] 우레아 중간체 13

[1381] (E)-3-{2-[3-(4-사이클로헥실-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 ((E)-3-{2-[3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylic acid methyl ester) 의 합성

[1382] 4-플루오로 벤조익엑시드 대신 4-사이클로헥실벤조익엑시드 (2.04g, 10mmole)을 사용하여 상기 우레아 중간체1의 제조 방법(실시예 3)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식의 (E)-3-{2-[3-(4-사이클로헥실-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 를 획득하였다.

[1383] 수율: 2.65g, 70%, Mass(M+H)⁺: 379, ¹HNMR (400MHz, DMSO): 8.89(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.75(m, 2H), 7.37(m, 3H), 7.14(m, 3H), 6.59(d, 1H), 3.74(s, 3H), 1.78(m 5H), 1.36(m, 6H)



[1384]

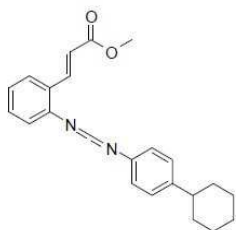
[1385] 실시예 185

[1386] 다이이미드 중간체 13

[1387] (E)-3-[2-(4-사이클로헥실-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸 에스터 ((E)-3-[2-(4-Cyclohexyl-phenyliminomethyleneamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester)의 합성

[1388] (E)-3-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 대신 (E)-3-{2-[3-(4-사이클로헥실-페닐)-우레도]-페닐}-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (1.90g, 5mmole)를 사용하여 상기 다이이미드 중간체1의 제조 방법(실시예 15)과 동일한 반응을 이용하여 흰색 결정의 하기 화학식으로 표시되는 (E)-3-[2-(4-사이클로헥실-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸 에스터를 획득하였다.

[1389] 수율: 1.41g, 78%, Mass(M+H)⁺: 361 ¹HNMR (400MHz, DMSO): 8.03(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.45(m, 3H), 7.24(m, 6H), 6.72(d, 1H), 3.73(s, 3H), 1.77(m 5H), 1.36(m, 6H)



[1390]

[1391] 실시예 186

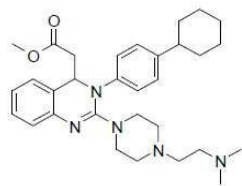
[1392] 에스터 중간체 35

[1393] {3-(4-사이클로헥실-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트릭 엑시드 메틸 에스터 ({3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[1394] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(4-사이클로헥실-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸 에스터 (505mg, 1.39mmole) 및 2-다이메틸아미노에틸-피페라진(439mg, 2.78mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {2-[(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트릭 엑시드 메틸 에스터를 획득하였다.

[1395] 수율: 682mg, 85%, Mass(M+H)⁺: 578

- [1396] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-6.88 (m, 8H), 5.20 (m, 1H), 3.32 (br, 4H), 2.58-2.33 (m, 2H), 2.35(s, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.17 (br, 4H), 1.85-1.80(m, 4H), 1.74-1.71(d, 1H), 1.37-1.34(m, 4H), 1.28-1.20(m, 2H)



[1397]

[1398] **실시예 187**

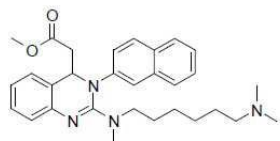
[1399] 에스터 중간체 36

[1400] {2-[(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 메틸 에스터 ({2-[(6-Dimethylamino-hexyl)-methyl-amino]-3-naphthalen-2-yl-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetic acid methyl ester)의 합성

[1401] (E)-3-[2-(4-플루오로-페닐이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 및 1-피리딘-4-일-피페라진 대신 (E)-3-[2-(나프탈렌-2-일이미노메틸렌아미노)-페닐]-아크릴릭 엑시드 메틸에스터 (502mg, 1.53mmole)와 1-[6-(다이메틸아미노-헥실)-메틸아민 (484mg, 3.06mmole)을 사용하여 상기 에스터 중간체1 합성방법(실시예 27)과 동일한 반응을 이용하여 하기 화학식으로 표시되는 {2-[(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 를 수득하였다.

[1402] 수율: 559mg (75 %), $\text{Mass}(\text{M}+\text{H})^+$: 487

[1403] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.17 (m, 10H, aromatic), 6.98 (m, 1H, aromatic), 5.36 (m, 1H), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 2.73 (br, 3H, -NCH₃), 3.62 (br, 1H), 3.04 (br, 1H), 2.75-2.63 (dd, 1H, -CO-CH₂-), 2.55-2.48 (dd, -CO-CH₂-), 2.23 (br, 2H), 2.17 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 1.48 (br, 2H), 1.39 (br, 2H), 1.23 (br, 4H)



[1404]

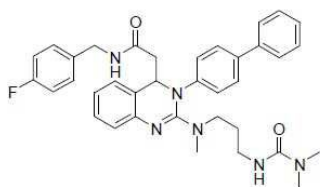
[1405] **실시예 188** (실시예 62와 동일한 방법)

[1406] 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드 (2-(3-Biphenyl-4-yl-2-{[3-(3,3-dimethyl-ureido)-propyl]-methyl-amino}-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl)-N-(4-fluoro-benzyl)-acetamide)의 합성

[1407] [2-(4-아세트-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 대신 (3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-아세트엑시드 메틸에스터 (에스터 중간체 19: 실시예45) (107mg, 0.208mmole)과 4-플루오로벤질아민 (0.2mL)을 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-(3-바이페닐-4-일-2-{[3-(3,3-다이메틸-우레도)-프로필]-메틸-아미노}-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일)-N-(4-플루오로-벤질)-아세트아미드 를 수득하였다.

[1408] Yields: 107mg, 86%, $\text{Mass}(\text{M}+\text{H})^+$: 607

[1409] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-6.85 (m, 17H, aromatic), 5.50 (br, 1H, Bn-NHCO), 5.28 (dd, J = 4.4 and 10.4 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.43 (m, 2H, PhCH₂-NH-), 3.48 (s, 3H, -NCH₃), 3.40 (br, 1H, -NHCH₃), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 6H, -N(CH₃)₂) 2.60-2.53 (dd, 1H, J= 10.8 and 14.8, -CO-CH₂-), 2.48 (br, 2H) 2.44-2.39 (dd, 1H, J= 4.8 and 14.8, -CO-CH₂-), 1.77 (br, 2H)



[1410]

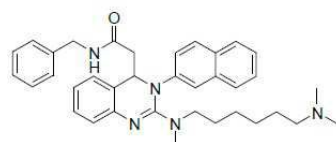
[1411] **실시예 189.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1412] N-벤질-2-{2-[(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드 (N-Benzyl-2-{2-[(6-dimethylamino-hexyl)-methyl-amino]-3-naphthalen-2-yl-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetamide)의 합성

[1413] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {2-[(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 36: 실시예 187) (103mg, 0.21mmole)과 벤질아민 (0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{2-[(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드 를 수득하였다.

[1414] Yields: 105mg, 89%, Mass(M+H)⁺: 562

[1415] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.70 (m, 3H, aromatic), 7.45-7.17 (m, 11H, aromatic), 6.96 (m, 1H, aromatic), 6.90-6.86 (m, 1H, aromatic), 6.21 (br, 1H, Bn-NHCO), 5.36 (dd, J = 4.0 and 8.8 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.54-4.43 (m, 2H), 2.74 (br, 3H, -NCH₃), 3.62 (br, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.74-2.64 (dd, 1H, J= 8.8 and 14.0, -CO-CH₂-), 2.54-2.48 (dd, 1H, J= 6.4 and 14.4, -CO-CH₂-), 2.22 (br, 2H), 2.18 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 1.48 (br, 2H), 1.39 (br, 2H), 1.23 (br, 4H)



[1416]

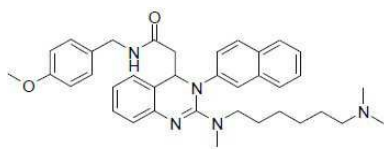
[1417] **실시예 190** (실시예 62와 동일한 방법)

[1418] 2-{2-[(6-(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노)-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드 (2-{2-[(6-Dimethylamino-hexyl)-methyl-amino]-3-naphthalen-2-yl-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide)의 합성

[1419] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {2-[(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노]-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 36: 실시예 187) (101mg, 0.21mmole)과 4-메톡시벤질아민 (0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 2-{2-[(6-(6-다이메틸아미노-헥실)-메틸-아미노)-3-나프탈렌-2-일-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일]-N-(4-메톡시-벤질)-아세트아미드 를 수득하였다.

[1420] Yields: 103mg, 83%, Mass(M+H)⁺: 592

[1421] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.71 (m, 3H, aromatic), 7.45-7.35 (m, 4H, aromatic), 7.22-7.14 (m, 4H, aromatic), 6.97-6.79 (m, 4H, aromatic), 6.02 (br, 1H, Bn-NHCO), 5.35 (dd, J = 6.4 and 8.8 Hz, 1H, -CH₂-CH-N-), 4.42-4.38 (m, 2H), 3.78 (s, 3H, -NCH₃), 3.60 (br, 1H), 3.10 (br, 1H), 2.75 (br, 2H), 2.74-2.67 (dd, 1H, J= 9.2 and 14.4, -CO-CH₂-), 2.53-2.48 (dd, 1H, J= 6.4 and 14.4, -CO-CH₂-), 2.23 (s, 8H), 1.49 (br, 2H), 1.43 (br, 2H), 1.25 (br, 4H)



[1422]

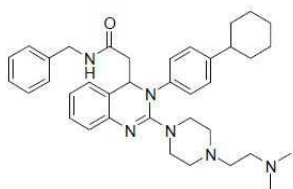
[1423] **실시예 191.** (실시예 62와 동일한 방법)

[1424] N-벤질-2-{3-(4-사이클로헥실-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드 (N-Benzyl-2-{3-(4-cyclohexyl-phenyl)-2-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}-acetamide)의 합성

[1425] [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-바이페닐-4-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 산 메틸에스터(에스터 중간체 17) 및 4-플루오로벤질아민 대신 {3-(4-사이클로헥실-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트 엑시드 메틸 에스터 (에스터 중간체 35: 실시예 186) (101mg, 0.18mmole)과 벤질아민 (0.2mL)을 각각 사용하여 실시예 62와 실질적으로 동일한 방법으로 하기 화학식으로 표시되는 표제의 N-벤질-2-{3-(4-사이클로헥실-페닐)-2-[4-(2-다이메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3,4-다이하이드로-퀴나졸린-4-일}-아세트아미드 를 수득하였다.

[1426] Yields: 80.1mg, 75%, Mass(M+H)⁺: 593

[1427] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-6.88 (13H, m, aromatic), 5.8 (1H, CONH), 5.19 (1H, dd, J = 4.8 Hz and 10.8 Hz, COCH₂CH), 4.47-4.39 (2H, m, PhCH₂-), 3.31 (4H, br, N-CH₂), 2.58-2.33 (2H, m), 2.34(4H, s), 2.21 (6H, s, N-CH₃), 2.17 (4H, br, -NCH₂), 1.82-1.80(4H, m), 1.74-1.71(1H, d), 1.36-1.34(4H, m), 1.28-1.21(2H, m)



[1428]

[1429] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실험예를 제시한다. 그러나 상기의 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실험예에 의하여 본 발명이 내용이 한정되는 것은 아니다.

[1430] 실험예 1: 칼슘 채널 차단 효과 확인

[1431] T-타입 칼슘채널 차단효과는 T-타입 칼슘채널 유전자중, 신경세포에 주로 발현되는 1G 가 선택적으로 발현된 포유류의 (사람의 신장암세포로부터 유래된) HEK293 세포주를 사용한 전기생리학적 세포 패치클램프 법에 따라 대한민국특허 No. 0610731 와 Monteil, A., et al., *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 6090-6100 에 알려진 방법에 따라 실험하였다.

[1432] 1) inhibition 측정

[1433] HEK293 세포는 돌베코 개질 이글 배지 (Dulbecco's modified Eagle's medium: DMEM)에 10% 소의 태아 혈장 (fetalbovine serum: FBS), 1% 페니실린 (penicillin)/스트렙토마이신 (streptomycin) (v/v)을 넣어 만들어 진 배양용액에서 온도 36.5 °C의 95% 공기/ 5% CO₂의 습한 조건의 인큐베이터 (incubator)에서 배양하였다. 배양용액은 3-4일에 새로운 배지로 한번씩 바꾸어주고 세포는 일주일마다 분주(sub-culture)해주었다. 이 때 배양용액은 G-418 (0.5 mg/ml) 용액으로 처리하여 1G T-형 칼슘채널을 발현시킨 세포 (HEK 293) 만을 자라게 하였다. T-형 칼슘채널 활성 측정법에 사용된 세포들은 매번 분주할 때 폴리-L-리신 (0.5 mg/ml)으로 코팅 처리한 커버슬립에 배양하고 칼슘채널의 활성은 배양 후 2-7일 사이에 기록하였다.

[1434] 단일세포 수준에서 T-형 칼슘채널의 전류는 EPC-9 증폭기 (amplifier, HEKA, German)를 사용하여 전기생리학적 전세포 패치 클램프 방법으로 측정하였다. 이 때, 세포 외부용액[NaCl 140 mM, CaCl₂ 2 mM, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2'-에탄술포산) (HEPES) 10 mM (pH 7.4)]과 세포 내부용액 [KCl 130 mM, HEPES 10 mM, EGTA

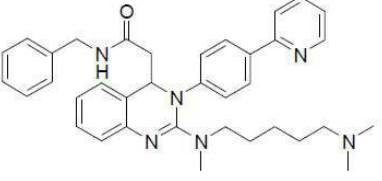
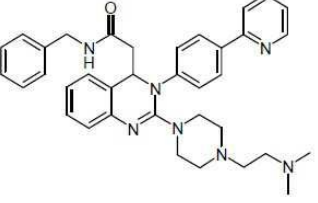
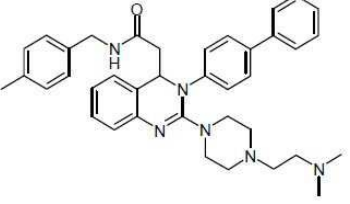
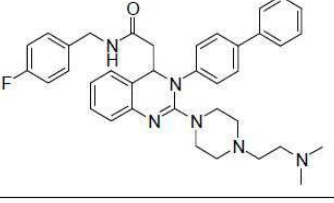
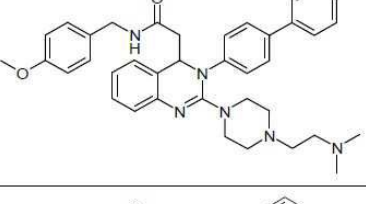
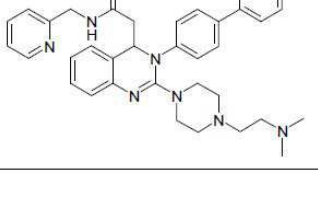
(에틸렌 글리콜 테트라아세트 산) 11 mM, MgATP 5 mM (pH 7.4)을 사용하였다. 낮은 전압에서 활성화되는 T-형 칼슘채널 활성 프로토콜로는 위에서 만든 세포 내부용액을 넣은 3-4 MΩ 저항의 미세유리 전극을 단일세포에 찔러 전세포 기록 (whole-cell recording) 모드가 되게 한 후 세포막 전위를 -100 mV로 고정하고 매 10초마다 -30 mV (50 ms 지속시간)로 저분극 시켰을 때의 T-형 칼슘채널 활성으로 인한 내향전류의 크기를 측정하였다. 한편, 저분극시키다가 상기 세포내부용액을 첨가한 후 본원발명의 화합물을 1 μM로 처리한 후 처리전과 비교하여 차단 퍼센트(inhibition%)를 측정, 계산하였고 그 결과를 하기 표1에 나타내었다.

[1435] 2) IC50 측정

[1436] HEK293 세포는 돌베코 개질 이글 배지 (Dulbecco's modified Eagle's medium: DMEM)에 10% 소의 태아 혈장 (fetalbovine serum: FBS), 1% 페니실린 (penicillin)/스트렙토마이신 (streptomycin) (v/v)을 넣어 만들어 진 배양용액 에서 온도 36.5 °C의 95% 공기/ 5% CO₂의 습한 조건의 인큐베이터 (incubator)에서 배양하였다. 배양 용액은 3-4일에 새로운 배지로 한번씩 바꾸어주고 세포는 일주일마다 분주(sub-culture)해주었다. 이 때 배양용액은 G-418 (0.5 mg/ml) 용액으로 처리하여 1G T-형 칼슘채널을 발현시킨 세포 (HEK 293) 만을 자라게 하였다. T-형 칼슘채널 활성 측정법에 사용된 세포들은 매번 분주할 때 폴리-L-리신 (0.5 mg/ml)으로 코팅 처리한 커버 슬립에 배양하고 칼슘채널의 활성은 배양 후 2-7일 사이에 기록하였다.

[1437] 단일세포 수준에서 T-형 칼슘채널의 전류는 EPC-9 증폭기 (amplifier, HEKA, German)를 사용하여 전기생리학적인 전세포 패치 클램프 방법으로 측정하였다. 이 때, 세포 외부용액[NaCl 140 mM, CaCl₂ 2 mM, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N' -(2' -에탄술포산) (HEPES) 10 mM (pH 7.4)]과 세포 내부용액 [KCl 130 mM, HEPES 10 mM, EGTA (에틸렌 글리콜 테트라아세트 산) 11 mM, MgATP 5 mM (pH 7.4)을 사용하였다. 낮은 전압에서 활성화되는 T-형 칼슘채널 활성 프로토콜로는 위에서 만든 세포 내부용액을 넣은 3-4 MΩ 저항의 미세유리 전극을 단일세포에 찔러 전세포 기록 (whole-cell recording) 모드가 되게 한 후 세포막 전위를 -100 mV로 고정하고 매 10초마다 -30 mV (50 ms 지속시간)로 저분극 시켰을 때의 T-형 칼슘채널 활성으로 인한 내향전류의 크기를 측정하였다. 한편, 저분극시키다가 상기 세포내부용액을 첨가한 후 본원발명의 화합물을 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 및 20 μM의 농도로 각각 첨가한 후, T-형 칼슘채널 활성으로 인한 내향전류의 크기를 측정함으로써 칼슘채널의 50%를 억제하는 화합물 농도(IC50)를 확인하여 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[1438] 표1: Inhibition

	실시예	% inhibition
68		46.8 ± 1.4
69		30.9 ± 0.9
70		32.3 ± 2.8
71		57.8 ± 2.8
72		81.0 ± 2.5
73		75.9 ± 2.2

[1439]

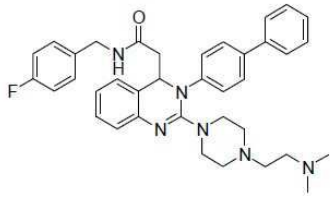
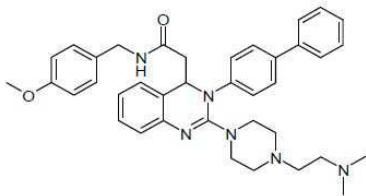
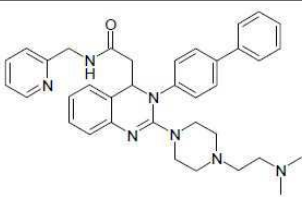
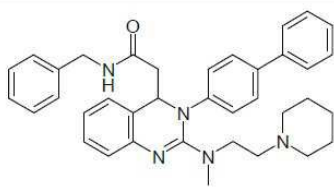
74		43.9 ± 1.7
75		66.7 ± 2.3
123		38.1 ± 2.9
124		71.2 ± 7.9
125		96.0 ± 0.2
126		75.7 ± 3.2
127		52.6 ± 1.8

[1440]

128		74.9 ± 2.9
129		64.1 ± 1.5

[1441]

[1442] 표 2: IC50

실시예		IC50
71		0.46 ± 0.13
72		0.32 ± 0.03
73		0.31 ± 0.07
75		0.55 ± 0.13

[1443]

[1444] 실험예 2: 암세포 주에 대한 성장억제 효과 확인

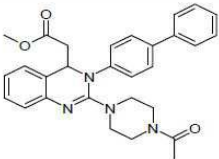
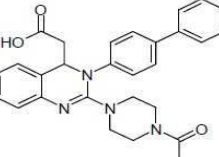
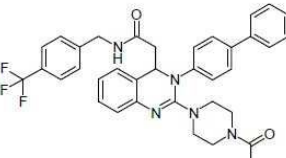
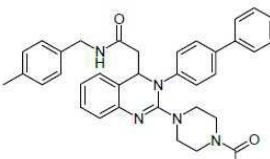
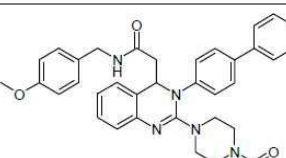
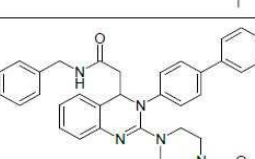
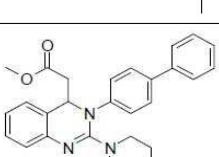
[1445] 암세포주에 대한 성장억제 효과는 Skehan, P. et al., *J. Natl Cancer Inst.* **1990**, 82, 1107-1112 에서 공개된 sulforhodamine B (SRB) 에세이법을 사용하였다.

[1446] 본 특허에서 제시된 화합물의 4종의 암세포 주, 폐암종 [human lung carcinoma (A-549)], 전립선암 [prostatecancer (DU 145)], 대장암 [colon cancer (HT-29)], 자궁암 [human ovarian cancer (SK-OV-3)]에 대한 성장억제 효과를 SRB 분석법 (sulforhodamine B assay)으로 측정하였다.

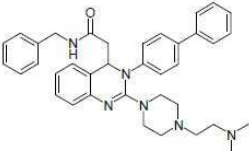
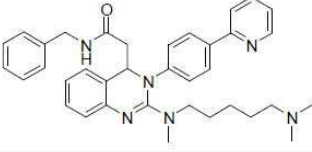
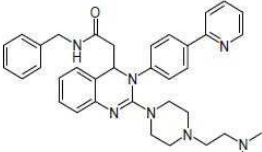
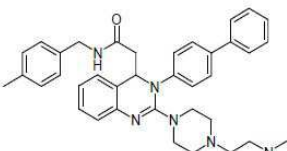
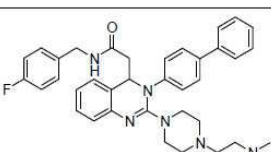
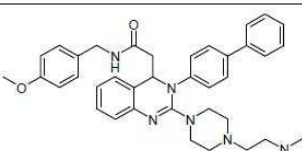
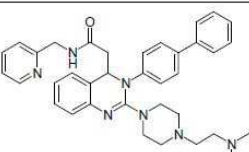
[1447] 모든 세포주는 암세포를 10% (V/V) 가열 불활성화된 소태아 혈청 (heat inactivated fetal bovine serum: FBS)을 함유하는 RPMI 1640 (Gibco BRL)의 배양용액에서 5% CO₂의 습한 조건에서 37 °C에서 배양하였다. 이 세포들을 96-웰 플레이트에 옮겨 심었다. 다양한 농도의 상기 실시예의 화합물을 각각의 웰에 3배수로 처리하고 5% CO₂ 조건의 온도 37 °C에서 암세포가 충분히 성장 할 수 있도록 72시간 배양하였다. 배양 후, 100 μL의 포르말린 용액을 마이크로플레이트의 각 웰에 천천히 가하였다. 마이크로플레이트를 상온에서 30분간 놓아둔 후 수돗물로 5회 세척하였다. 100 μL의 0.4 % SRB (sulforhodamine B) 용액을 각 플레이트의 웰에 가하고 상온에서 30분간 유지하였다. SRB 용액을 제거하고 공기 중에서 건조하기 전에 1%의 초산으로 플레이트를 5번 세척하였다. 결합된 SRB를 10 mM 농도의 비완충 트리스-염기 (Tris-base) 용액 (Sigma) 100 μL에 녹이고, 플레이트를 최소 10분간 플레이트 셰이커에 놓아두었다. 마이크로플레이트 리더 (Microplate reader; Versamax, Molecular Devices)를 사용하여 520 nm의 파장에서 광학 밀도 (optical density)를 측정하고 성장억제 농도 (growth inhibition concentration)를 GI50(μM)으로 나타 내었다.

[1448] 본 발명의 화합물들의 T-형 칼슘채널 차단효과와 암세포 성장억제 효과를 표 3에 나타내었다.

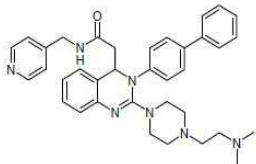
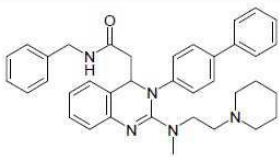
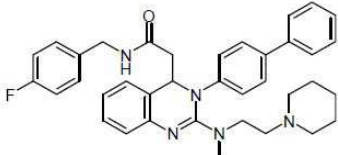
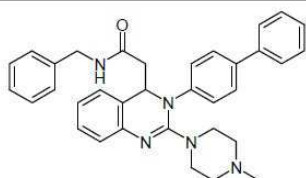
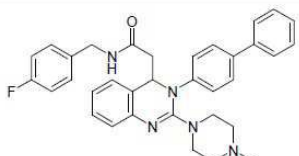
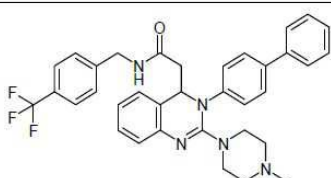
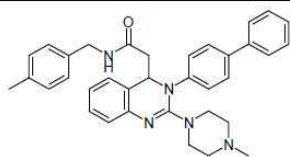
[1449] 표 3. 화합물의 항암 효과 (GI50: μ M)

실시예		A549	HT29	DU145	SK-OV-3
43		23.60	19.34	23.23	18.23
61		47.76	43.29	62.05	38.44
63		18.89	14.92	19.70	14.17
64		18.41	17.62	41.09	18.17
65		36.92	20.67	56.79	21.18
66		19.17	20.21	27.46	19.49
49		38.51	24.61	43.82	36.22

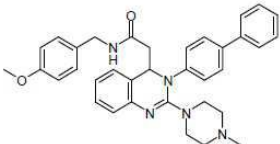
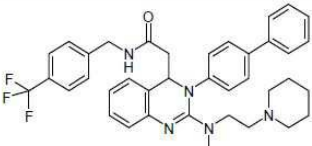
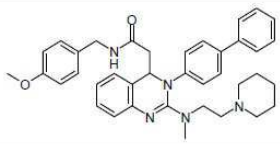
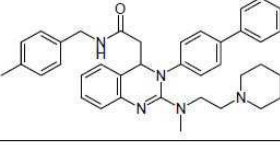
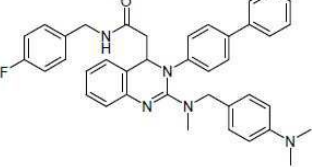
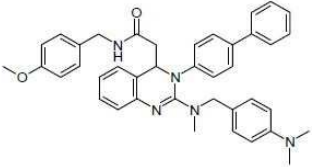
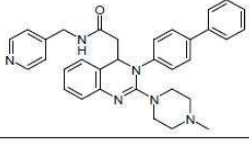
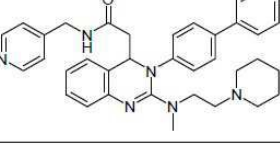
[1450]

67		77.33	23.39	89.84	40.02
68		86.18	45.28	-	64.99
69		-	85.59	-	-
70		2.94	1.40	6.42	2.33
71		4.91	2.67	10.35	3.09
72		4.39	1.53	8.67	3.09
73		6.86	4.47	21.73	5.08

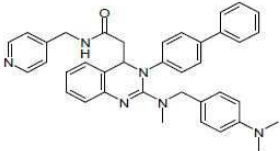
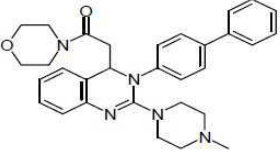
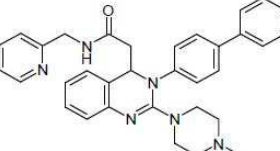
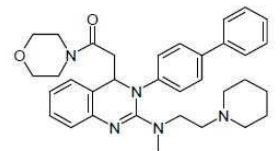
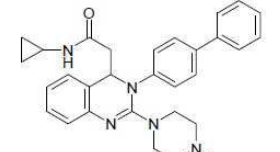
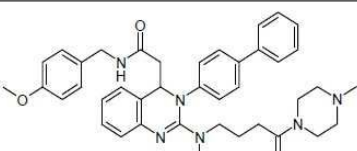
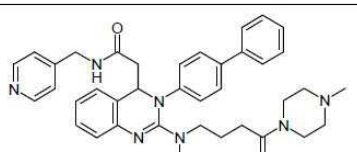
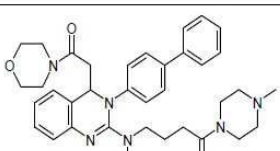
[1451]

74		19.43	10.81	42.28	11.73
75		37.53	29.27	39.30	34.38
76		22.31	17.45	20.35	20.02
77		18.92	11.20	19.93	18.86
78		19.24	11.25	19.32	18.65
79		21.99	15.04	15.42	18.76
80		37.40	11.13	19.46	29.93

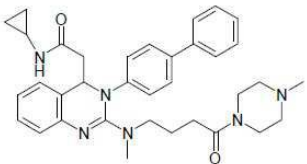
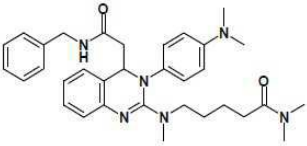
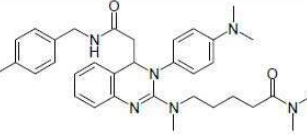
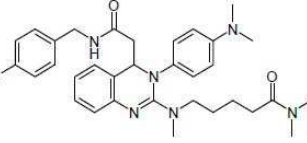
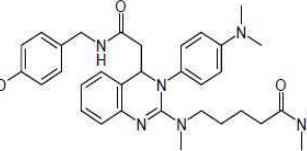
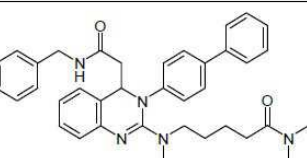
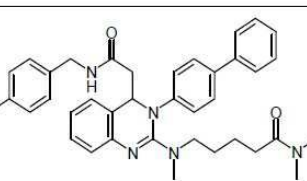
[1452]

81		36.33	11.71	30.82	23.96
82		18.54	10.82	15.77	14.02
83		19.58	12.06	19.38	17.87
84		18.47	13.85	11.87	15.63
86		-	83.70	-	87.47
87		-	88.66	-	-
88		88.48	-	-	71.83
89		59.71	42.40	42.22	23.33

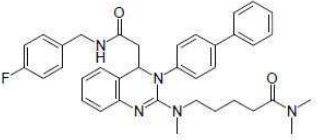
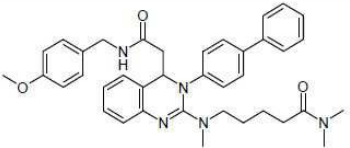
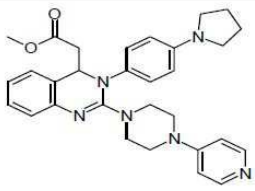
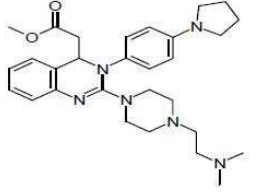
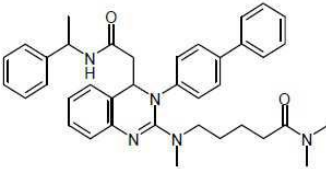
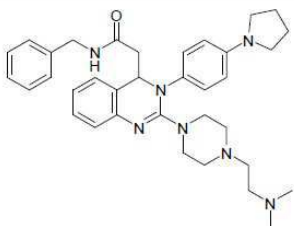
[1453]

90		62.84	41.48	41.46	41.27
93		–	48.29	48.13	48.59
94		83.42	52.79	53.73	56.11
95		65.35	48.04	47.13	43.36
96		–	48.58	49.05	44.60
97		33.76	11.56	11.55	22.60
98		71.18	39.86	39.20	38.66
99		59.30	43.97	46.02	39.75

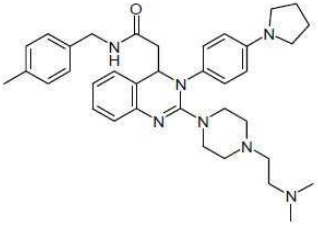
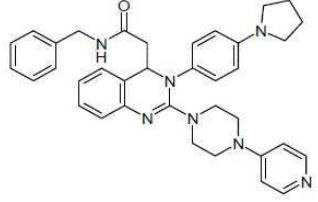
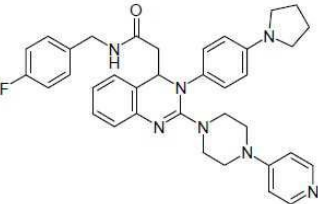
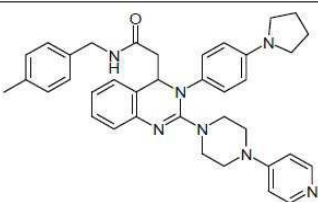
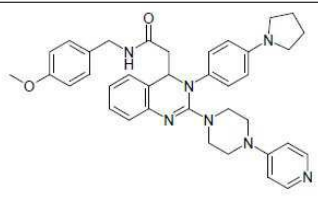
[1454]

100		61.50	23.40	23.80	33.29
101		-	40.54	-	-
102		71.55	23.14	49.37	52.09
103		-	21.15	52.98	59.39
104		69.06	29.20	43.69	55.26
105		17.90	9.87	13.05	16.90
106		17.56	6.43	18.75	11.29

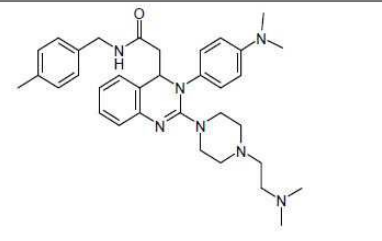
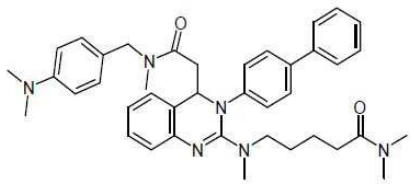
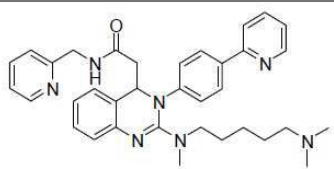
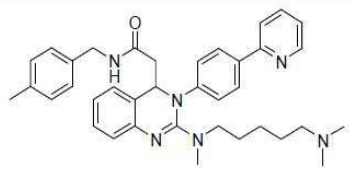
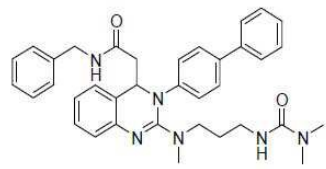
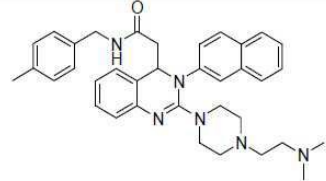
[1455]

107		14.16	5.35	9.90	10.54
108		18.04	5.42	19.08	12.80
58		12.20	10.89	23.85	12.87
56		20.73	10.04	-	20.26
109		22.96	12.27	23.65	19.86
110		31.67	19.42	40.08	27.00

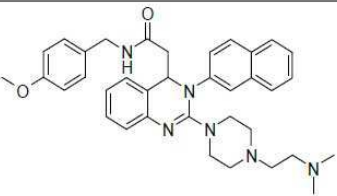
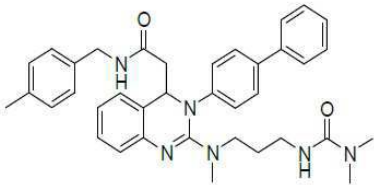
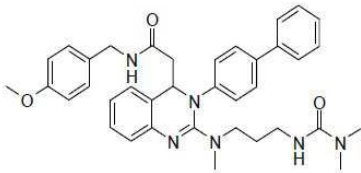
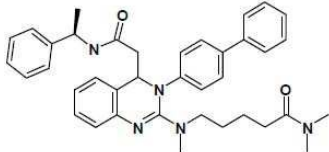
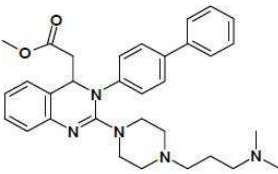
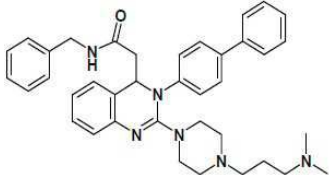
[1456]

111		77.39	74.96	-	80.63
113		5.86	2.95	-	5.14
114		9.42	3.29	-	5.09
115		5.14	2.38	-	4.40
116		10.00	5.16	-	8.42

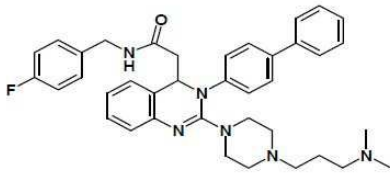
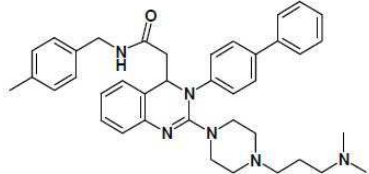
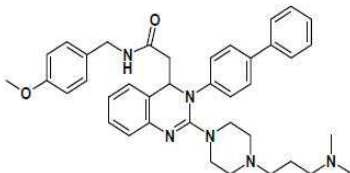
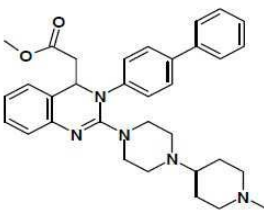
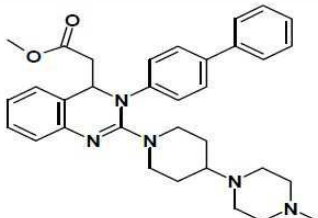
[1457]

119		65.27	65.73	-	72.67
121		22.95	11.93	-	20.56
122		60.85	36.86	-	73.85
123		5.86	4.40	22.18	5.80
124		10.80	6.05	12.27	9.76
125		3.97	2.41	9.60	2.99

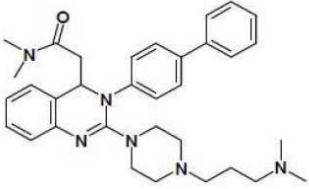
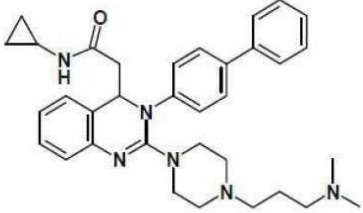
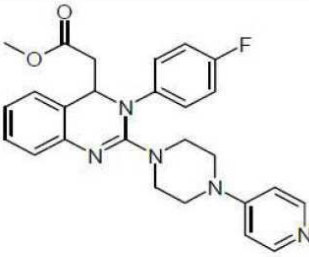
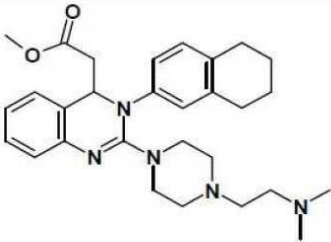
[1458]

126		9.89	5.75	24.28	9.88
127		11.82	6.65	13.68	10.66
128		19.24	9.00	22.06	17.45
129		19.90	7.83	-	17.40
53		5.99	2.92	-	9.13
130		4.97	2.07	-	4.96

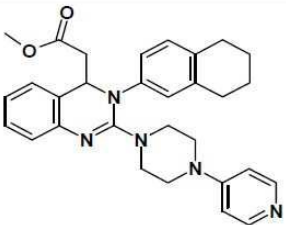
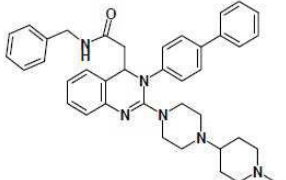
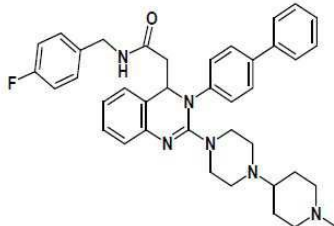
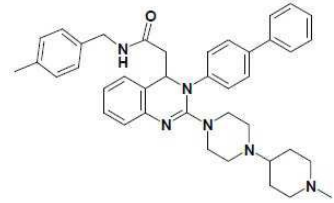
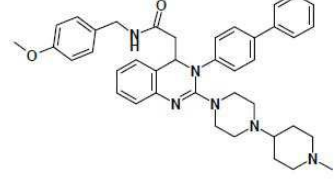
[1459]

131		4.86	2.55	-	5.04
132		9.85	5.08	-	10.43
133		13.30	5.67	-	11.79
50		9.20	6.23	-	10.26
47		9.51	5.83	-	10.99

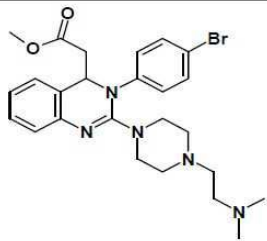
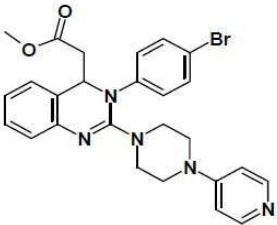
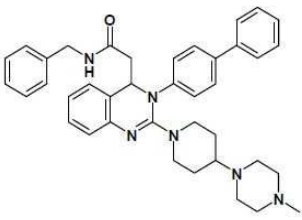
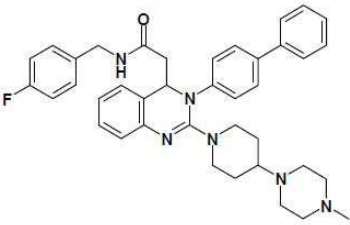
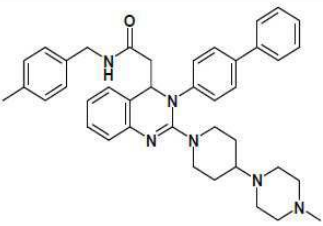
[1460]

134		43.17	27.20	-	41.98
135		41.82	24.67	-	36.14
27		-	40.95	-	-
59		19.99	10.24	-	17.60

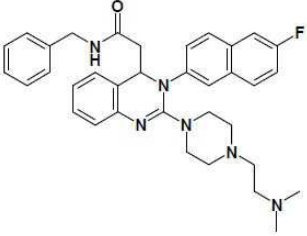
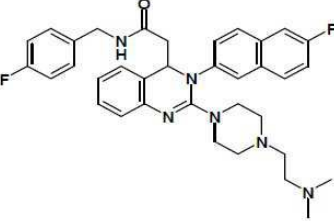
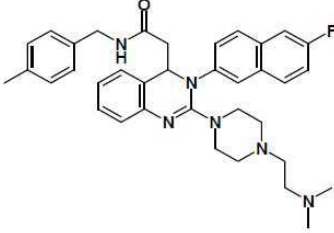
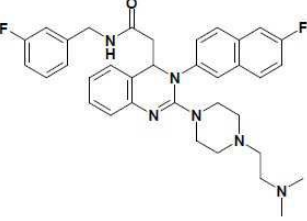
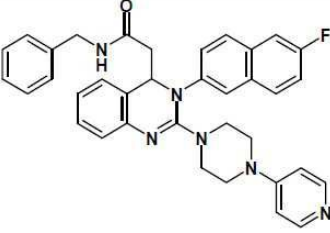
[1461]

60		10.97	5.85	-	11.08
136		9.80	7.86	-	9.95
137		27.56	11.97	-	18.99
138		10.81	10.41	-	17.24
139		11.79	10.86	-	18.15

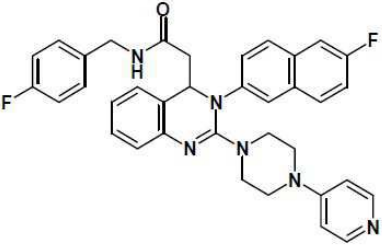
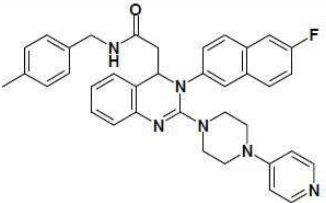
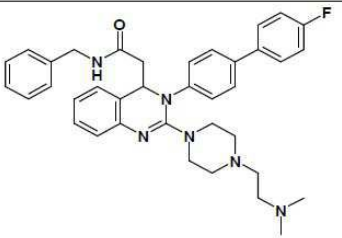
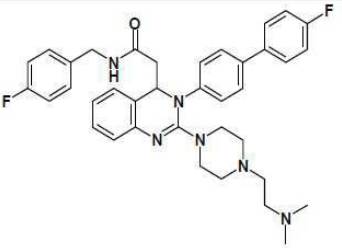
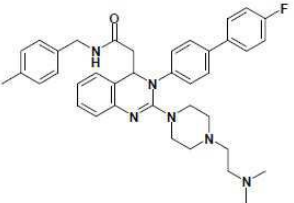
[1462]

37		16.46	8.12	-	17.97
38		34.77	18.91	-	24.40
140		21.65	10.07	-	19.36
141		9.76	5.12	-	9.11
142		9.49	2.87	-	4.72

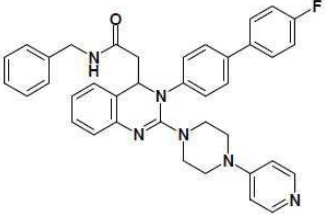
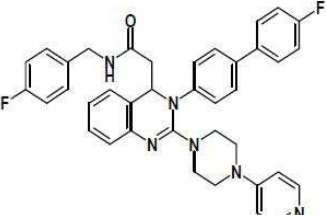
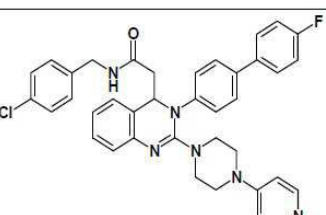
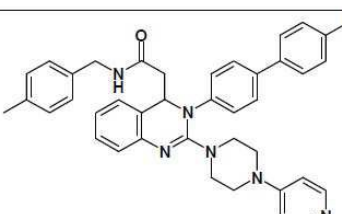
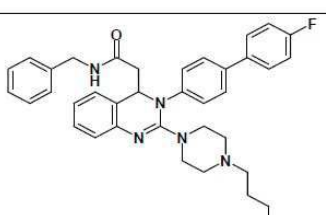
[1463]

147		26.11	19.82	-	31.40
148		31.61	21.72	-	35.67
149		37.05	33.29	-	38.70
150		21.78	18.07	-	23.16
151		20.12	15.98	-	20.19

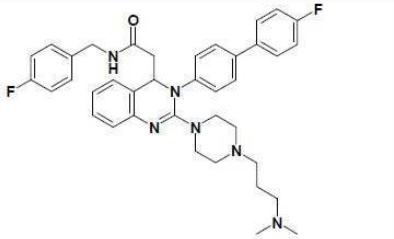
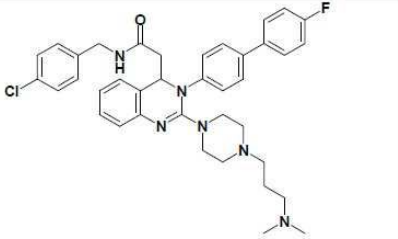
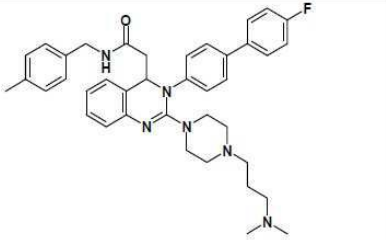
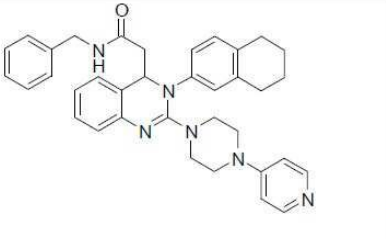
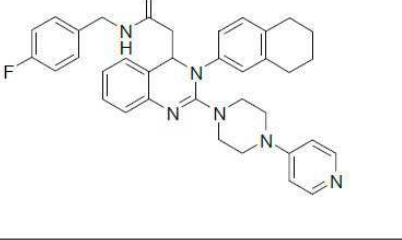
[1464]

152		36.89	24.36	-	34.00
153		35.82	30.10	-	35.64
154		9.05	6.53	-	8.04
155		9.25	7.90	-	8.39
156		6.66	8.24	-	9.00

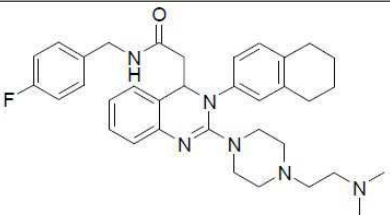
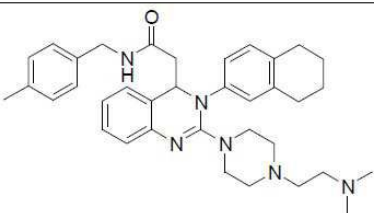
[1465]

157		18.97	11.98	-	17.54
158		18.85	18.76	-	20.48
159		36.44	32.25	-	36.19
160		18.71	11.99	-	16.34
161		36.44	24.81	-	35.75

[1466]

162		19.02	12.64	-	18.04
163		17.97	11.44	-	16.87
164		34.94	23.16	-	33.24
165		6.44	4.28	-	6.30
166		9.42	5.94	-	9.73

[1467]

167		5.90	4.27	-	6.12
168		9.81	8.76	-	10.61
169		9.50	8.95	-	10.42
170		9.27	5.70	-	8.65

[1468]