



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0024494
(43) 공개일자 2010년03월05일

(51) Int. Cl.

C07D 239/90 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7001013

(22) 출원일자 2008년06월19일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년01월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/067571

(87) 국제공개번호 WO 2009/002808

국제공개일자 2008년12월31일

(30) 우선권주장

60/945,838 2007년06월22일 미국(US)

(71) 출원인

아르켈 인코포레이티드

미국 매사추세츠 01801 워번 프레지덴셜 웨이 19

(72) 발명자

리우, 지펑

미국 01890 매사추세츠 윈체스터 나타니엘 로드 23

알리, 시드, 엠.

미국 01845 매사추세츠 노스 앤도버 웨이벌리 로드 409

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

남상선

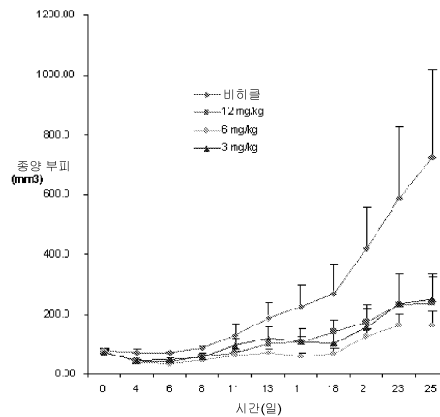
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 퀴나졸리논 화합물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 퀴나졸리논 화합물, 및 이들 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 퀴나졸리논 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 세포 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 피검체에게 치료 유효량의 본 발명의 퀴나졸리논 화합물을 투여함으로써, 암과 같은 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

에쉬웰, 마크, 에이.

미국 01741 매사추세츠 칼라일 힐드 로드 8

이, 핑

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 디어링 애비뉴 27

관, 유성

미국 01862 매사추세츠 노쓰 빌러리카 팔몬트 파크
154

웅, 시-칭

미국 92129 캘리포니아 샌디에고 올비도 스트리트
9666

펠마, 로시오

미국 01845 매사추세츠 노쓰 앤도버 #10 로얄 크레
스트 드라이브 11

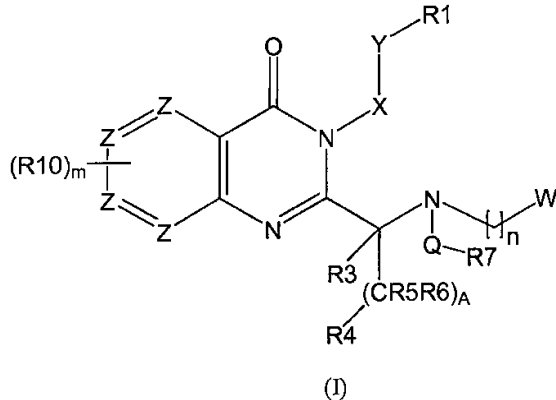
요하네스, 댄

미국 02139 매사추세츠 캠브리지 살렘 스트리트 12

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

m, n 및 A는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R1은 H, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 할로아릴, 바이-아릴, 또는 비스-아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 할로알킬, 및 퍼플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

Y는 결합, -C=O, -S=O, 및 -S(O)₂로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X는 NR₂, O, S 및 CHR₂로 이루어진 군으로부터 선택되며; R1 및 R2는 함께 고리를 형성하고, X가 CHR₂인 경우, R4는 알키닐, 또는 알케닐이고;

R2는 수소; 저급 알킬을 포함하는 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 퍼플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R3는 H, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 퍼플루오로알킬, 알케닐, 및 알키닐로부터 선택되고;

R4는 H, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 및 S-알킬로부터 선택되고;

각각의 R5 및 각각의 R6은 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, 질소, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알킬옥시; 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설폰, 아릴설폰, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르보닐, 및 알킬설폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Q는 존재하지 않거나, -CO, -COO, -CONR₁₁, -C(=S), -CH₂, -SO, 및 -SO₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R7는 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W는 H 또는 NR₈R₉로부터 선택되고; R8 및 R9는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, COR₁₃, -CO₂R₁₃, -CONR₁₄R₁₄, -SOR₁₃, -SO₂R₁₃, -C(=S)R₁₄, -C(=NH)R₁₄ 및 -C(=S)NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R8 및 R9는 이들이 결합되는 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하거나 형성하지 않으며;

각각의 Z는 독립적으로 N 및 C로 이루어진 군으로부터 선택되며; 모든 Z가 N인 경우에 m은 0이고,

각각의 R10은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알킬옥시; 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설폰, 아릴설폰, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르보닐, 및 알킬설폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R11, R12, R13, R14, 및 R15는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 옥사알킬, 옥사알킬아릴, 및 치환된 옥사알킬아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제 1항에 있어서, A가 0, 1, 또는 2인 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서, A가 1 또는 2이고, R5 및 R6이 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, 질소, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알킬옥시; 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르보닐, 및 알킬설폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, A는 1이고, R5 및 R6은 H인 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서, m이 1인 화합물.

청구항 6

제 1항에 있어서, n이 4인 화합물.

청구항 7

제 1항에 있어서, n이 2인 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, R8 및 R9가 H인 화합물.

청구항 9

제 1항에 있어서, X가 NR₂인 화합물.

청구항 10

제 1항에 있어서, X가 NH₂인 화합물.

청구항 11

제 1항에 있어서, X가 O 또는 S인 화합물.

청구항 12

제 1항에 있어서, X가 CHR₂인 화합물.

청구항 13

제 1항에 있어서, X가 에틸닐인 화합물.

청구항 14

제 1항에 있어서, Y가 결합인 화합물.

청구항 15

제 1항에 있어서, R1이 페닐인 화합물.

청구항 16

제 1항에 있어서, R2가 H인 화합물.

청구항 17

제 1항에 있어서, R3가 H인 화합물.

청구항 18

제 1항에 있어서, R4가 에틸, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 3차-부틸인 화합물.

청구항 19

제 1항에 있어서, R5 및 R6이 H인 화합물.

청구항 20

제 1항에 있어서, Q가 CO, CH₂, CHR₂, 또는 SO₂인 화합물.

청구항 21

제 1항에 있어서, R7이 비치환되거나 치환된 페닐인 화합물.

청구항 22

제 1항에 있어서, W가 H인 화합물.

청구항 23

제 1항에 있어서, R8 및 R9가 H인 화합물.

청구항 24

제 1항에 있어서, 화합물이 N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-6-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드, 2-{(R)-1-[(3-아미노-프로필)-벤질-아미노]-프로필}-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온, 2-{(R)-1-[(3-아미노-프로필)-(4-메틸-벤질)-아미노]-부트-3-이닐}-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온, N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-클로로-2-플루오로벤즈아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-3-메틸설파닐-프로필]-4-피라졸-1-일-벤즈아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-4-메틸-벤젠설포아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-프로필]-3-플루오로-벤젠설포아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)헨틸]-4-메틸벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3,3-디메틸부틸]-4-브로모벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-6-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페녹시-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드, 및 N-(3-아미노프로필)-N-[(1R)-1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-설포아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2,3,5,6-테트라플루오로-벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3,4,5-테트라플루오로벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)헨트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2,3-디플루오로-4-메틸-벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로-6-메톡시벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로-4-메톡시벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-4-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,6-디플루오로-벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-3,5-디플루오로벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-

N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3,5-트리플루오로벤즈아미드, 및
(R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로벤즈아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

제 1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약제 조성물.

청구항 26

제 25항에 있어서, 제 2 화학치료제를 추가로 포함하는 약제 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 제 2 화학치료제가 타목시펜(tamoxifen), 랄록시펜(raloxifene), 아나스트로졸(anastrozole), 엑제메스탄(exemestane), 레트로졸(letrozole), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 시클로포스파미드, 로바스타틴(lovastatin), 미노신(minosine), 겐시타빈(gemcitabine), araC, 5-플루오로우라실, 메토틱세이트(methotrexate), 도세탁셀(docetaxel), 고세렐린(goserelin), 빈크리스틴(vincristin), 빈블라스틴(vinblastin), 노코다졸(nocodazole), 테니포시드(teniposide), 에토포시드(etoposide), 에포틸론(epothilone), 나벨빈(navelbine), 캄토테신(camptothecin), 다우노미비신(daunorubicin), 닥티노마이신(dactinomycin), 미톡산트론(mitoxantrone), 암사크린(amsacrine), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 이마타니브(imatinib), 게피티니브(gefitinib), 에롤로티니브(erlotinib), 소라페니브(sorafenib), 서니티니브 말레이트(sunitinib malate), 트라스투주마브(trastuzumab), 리툭시마브(Rituximab), 세툭시마브(cetuximab), 및 베바시주마브(bevacizumab)로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 28

치료 유효량의 제 1항에서 정의된 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug) 또는 대사물질을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 세포 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 피검체에게 투여하여 치료하는 것을 포함하여, 세포 증식성 질환을 치료하는 방법.

청구항 29

제 28항에 있어서, 상기 세포 증식성 질환이 전암 병변(precancerous condition)인 방법.

청구항 30

제 28항에 있어서, 상기 세포 증식성 질환이 암인 방법.

청구항 31

제 28항에 있어서, 상기 암이 샘암종(adenocarcinoma), 편평상피암종(squamous carcinoma), 육종(sarcoma), 림프종(lymphoma), 다발 골수종(multiple myeloma), 또는 백혈병(leukemia)인 방법.

청구항 32

제 28항에 있어서, 상기 암이 폐암, 결장암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 다발 흑색종(multiple melanoma), 난소암, 악성 교종(malignant glioma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 간암(hepatoma), 또는 두경부암(head and neck cancer)인 방법.

청구항 33

제 28항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 프로드러그 또는 대사물질이 제 2 화학치료제와 함께 투여되는 방법.

청구항 34

제 33항에 있어서, 상기 제 2 화학치료제가 타목시펜, 랄록시펜, 아나스트로졸, 엑제메스탄, 레트로졸, 시스플

라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 시클로포스파미드, 로바스타틴, 미노신, 겐시타빈, araC, 5-플루오로우라실, 메토틱세이트, 도세탁셀, 고세렐린, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 노코다졸, 테니포시드, 에토포시드, 에포틸론, 나벨빈, 캄토테신, 다우노미신, 닥티노마이신, 미톡산트론, 암사크린, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 이마타니브, 게피티니브, 에를로티니브, 소라페니브, 서니티니브 말레이트, 트라스투주마브, 리톡시마브, 세톡시마브, 및 베바시주마브로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 35

제 28항에 있어서, 상기 암 치료가 종양 크기의 감소, 종양 성장의 지연, 환자의 생존율 개선, 또는 환자의 삶의 질 개선을 포함하는 방법.

청구항 36

제 28항에 있어서, 암이 일차 암 또는 전이성 암인 방법.

청구항 37

제 1항에 있어서, 화합물의 입체화학이 "R" 배열인 화합물.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 그 전체 내용이 본원에 참조로 통합되는 2007년 6월 22일자 출원된 미국 가출원 제 60/945,838호의 권익을 청구한다.

배경 기술

[0003] 암은 미국에서 심장 질환에 이어서 두번째 사망 원인이다(Cancer Facts and Figures 2005, American Cancer Society, Inc.). 암의 진단과 치료에 대한 최근의 진보에도 불구하고, 암이 초기에 발견되는 경우에는 수술과 방사선치료가 치료방법이지만, 전이성 암에 대한 현재의 약물 치료는 경감되며 장시간 치료를 제공하지 못하고 있다. 의료계에 소개되고 있는 새로운 화학요법에도 불구하고, 내성 종양의 치료에서 단일요법, 또는 기존의 작용제와 병용치료에서의 1차 요법, 및 2차 및 3차 요법으로서 효과적인 신규 약물이 여전히 요구되고 있다.

[0004] 암 치료에 사용되는 시제의 특이성을 개선시키는 것은 이러한 시제의 투여와 관련된 부작용이 감소될 수 있는 경우에 실현될 수 있는 치료적 이점으로 인해 상당히 주목된다. 암 치료를 위한 한 방법은 포유동물 세포의 유사분열 과정을 표적화하는 것이다. 유사분열을 표적화하는 치료제의 예로는 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제의 캄토테신(camptothecin) 부류 및 타산류(taxane)가 포함된다.

[0005] 암 치료를 위해 부각되는 표적 부류는 유사분열 카네신(mitotic kinesin)이다. 유사분열 카네신은 유사분열 스핀들(spindle)의 회합 및 작용을 위해 필수적인 효소이지만, 일반적으로 신경 과정에서와 같이 다른 미세소관 구조의 일부는 아니다. 유사분열 키네신은 유사분열의 모든 단계 동안에 필수적인 역할을 한다. 이들 효소는 ATP의 가수분해에 의해 방출되는 에너지를, 미세소관을 따라 세포 물질을 직접적으로 이동하게 하는 기계적 힘으로 변환시키는 "분자 모터(molecular motor)"이다. 이러한 일을 충족시키는 촉매 도메인은 대략 340개의 아미노산으로 된 작은 구조이다. 유사분열 동안, 키네신은 미세소관을 유사분열 스핀들인 양극성 구조로 구성시킨다. 키네신은 유사분열의 특정 단계와 관련된 유사분열 스핀들에서의 구조적 변화 뿐만 아니라 스핀들 미세소관을 따른 염색체의 이동을 매개한다. 유사분열 키네신 기능의 실험적 섭동(experimental perturbation)은 유사분열 스핀들의 변형 또는 기능장애를 초래하고, 이것은 흔히 세포 사이클 정지 및 세포 치사를 초래한다.

[0006] 유사분열 키네신 중에서 확인된 것은 KSP이다(또한, Eg5로 지칭됨). KSP는 역평행 호모다이머(antiparallel homodimer)로 구성된 양극성 호모테트라머로 회합되는 플러스-엔드-배향된 미세소관 모터(plus-end-directed microtubule motor)의 진화적으로 보존된 키네신의 서브패밀리(subfamily)에 속한다. 유사분열 동안 KSP는 유사분열 스핀들의 미세소관과 결합한다. KSP에 대한 항체의 인간 세포로의 미량주사는 전중기(prometaphase) 동안에 스핀들의 극 분리를 방지하여, 단극성 스핀들을 야기시키고, 유사분열 정지 및 프로그래밍된 세포 치사의 유도를 초래한다. 비인간 유기체에서의 KSP 및 이와 관련된 키네신은 역평행 미세소관의 다발을 형성시켜서 이를 서로에 대해 활주시킴으로써, 두개의 스핀들 극을 강제로 떼어놓는다. 또한, KSP는 후기 B 스핀들 신장과

스핀들 극에서의 미세소관 집중을 매개할 수 있다.

[0007] 인간 KSP(또한, HsEg5로 지칭됨)가 문헌(Blangy, et al., Cell, 83:1159-69(1995); Whitehead, et al., Arthritis Rheum., 39:1635-42(1996); Galgio et al., J. Cell Biol., 135:339-414(1996); Blangy, et al., J. Biol. Chem., 272:19418-24(1997); Blangy, et al., Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82(1998); Whitehead and Rattner, J. Cell Sci., 111:2551-61(1998); Kaiser, et al., JBC 274:18925-31(1999); 진뱅크 수탁 번호(GenBank accession number): X85137, NM004423 및 U37426)에 기술되어 있으며, KSP 유전자의 단편(TRIP5)이 문헌(Lee, et al., Mol Endocrinol., 9:243-54(1995); 진뱅크 수탁 번호 L40372)에 기술되어 있다. 제노푸스(Xenopus) KSP 동족체(Eg5), 및 드로소필라(Drosophila) K-LP61 F/KRP 130은 보고되어 있다.

[0008] 특정 퀴나졸리논은 최근 KSP의 억제제인 것으로 개시되어 있다(PCT 공개번호 WO 01/30768, 2001.5.3; PCT 공개번호 WO 01/98278, 2001.12.27.; PCT 공개번호 WO 01/30768, 2001.5.3.; PCT 공개번호 WO 03/039460, 2003.5.15.; PCT 공개번호 WO 03/043995, 2003.5.30.; PCT 공개번호 WO 03/070701, 2003.8.28.; PCT 공개번호 WO 03/097053, 2003.11.27.; 및 PCT 공개번호 WO 04/009036, 2004.1.29.).

[0009] 퀴나졸리논 유도체는 진정최면제인 메타쿠알론, 진해제인 클로로쿠알론, 및 경련억제제인 피리쿠알론과 같은 많은 생물학적 활성 화합물에 존재하는 특별한 구조체이다. 퀴나졸리논 및 유도체는 최면, 진통, 경련억제, 진해 및 항염증 활성과 같은 매우 광범위한 생물학적 특성을 지닌다.

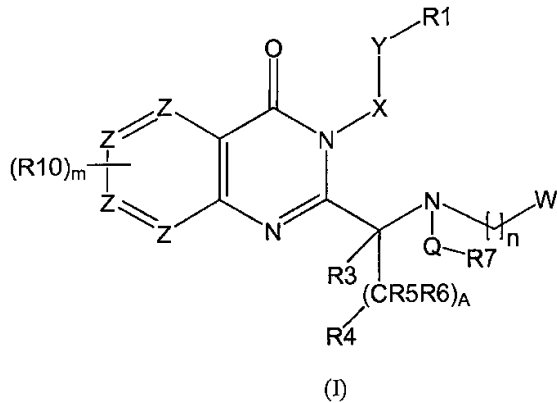
[0010] 퀴나졸리논 유도체에 대한 특수한 생물학적 용도가 개시되어 있는 문헌으로는 기관지확장 활성을 지닌 2-(치환된 페닐)-4-옥소퀴나졸린-3-일이 기술되어 있는 U.S. 특허 제5,147,875호가 포함된다. U.S. 특허 제3,723,432호, 제3,740,442호, 및 제3,925,548호에는 항염증제로서 유용한 1-치환된-4-아릴-2(1H)-퀴나졸리논 유도체가 기술되어 있다. 유럽 특허 공개 EP 0 056 637 B1은 고혈압을 치료하기 위한 4(3H)-퀴나졸리논 유도체를 청구하고 있다. 유럽 특허 공개 EP 0 884 319 A1는 신경계, 항정신성, 및 약물 및 알코올로 인한 중추 및 말초 신경계 질환의 치료에 사용되는 퀴나졸린-4-온 유도체의 약제 조성물을 기술하고 있다.

[0011] 퀴나졸리논 유도체는 암을 포함하는 세포 증식성 질환의 치료에 사용되는, 많아지고 있는 일련의 치료제 중 하나이다. 이러한 분야에서, 예를 들어, PCT WO 96/06616는 혈관 평활근 세포 증식을 억제하기 위한 퀴나졸리논 유도체를 함유하는 약제 조성물을 기술하고 있다. PCT WO 96/19224는 이와 동일한 퀴나졸리논 유도체를 혈관사이 세포(mesangial cell) 증식을 억제하기 위해 사용한다. U.S. 특허 제4,981,856호, 제5,081,124호, 및 제5,280,027호는 데옥시우리딘 모노포스페이트의 메틸화에 촉매작용하여 DNA 합성에 필요한 티미딘 모노포스페이트를 생성시키는 효소인, 티미딜레이트 합성효소를 억제하는 퀴나졸리논 유도체의 용도를 기술하고 있다. U.S. 특허 제5,747,498호 및 제5,773,476호는 티로신 수용체 키나제의 과활성 또는 부적합한 활성에 의해 특징되는 암을 치료하기 위해 사용되는 퀴나졸리논 유도체를 기술하고 있다. U.S. 특허 제5,037,829호는 상피 세포에서 발생하는 암종을 치료하기 위한 (1H-아졸-1-일메틸) 치환된 퀴나졸리논 조성물을 기술하고 있다. PCT WO 98/34613는 신혈관신생을 약화시키고, 악성종양을 치료하는데 유용한 퀴나졸리논 유도체를 함유하는 조성물을 기술하고 있다. U.S. 특허 제5,187,167호는 항종양 활성을 지닌 퀴나졸린-4-온 유도체를 포함하는 약제 조성물을 기술하고 있다.

[0012] 본원에 인용된 상기 문헌들은 본 발명의 종래 기술인 것으로 인정되지 않는다.

[0013] **발명의 요약**

[0014] 본 발명은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] m, n 및 A는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0018] R1은 H, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 할로아릴, 바이-아릴, 또는 비스-아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 할로알킬, 및 퍼플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0019] Y는 결합, -C=O, -S=O, 및 -S(O)₂로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0020] X는 NR₂, O, S 및 CHR₂로 이루어진 군으로부터 선택되며; R1 및 R2는 함께 고리를 형성하고, X가 CHR₂인 경우, R4는 알키닐, 또는 알케닐이고;

[0021] R2는 수소; 저급 알킬을 포함하는 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 퍼플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R3는 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 퍼플루오로알킬, 알케닐, 및 알키닐로부터 선택되고;

[0023] R4는 H, 알킬, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 및 S-알킬로부터 선택되고;

[0024] 각각의 R5 및 각각의 R6은 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, 질소, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알킬옥시; 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설폰, 아릴설폰, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르보닐, 및 알킬설폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] Q는 존재하지 않거나, -CO-, -COO-, -CONR₁₁, -C(=S)-, -CH₂-, -SO-, 및 -SO₂-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] R7는 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] W는 H 또는 NR₈R₉로부터 선택되고; R8 및 R9는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, COR₁₃, -CO₂R₁₃, -CONR₁₄R₁₄, -SOR₁₃, -SO₂R₁₃, -C(=S)R₁₄, -C(=NH)R₁₄, -C(=O)NR₁₅R₁₅, 및 -C(=S)NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R8 및 R9는 이들이 결합되는 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하거나 형성하지 않으며;

[0028] 각각의 Z는 독립적으로 N 및 C로 이루어진 군으로부터 선택되며; 모든 Z가 N인 경우에 m은 0이고,

[0029] 각각의 R10은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알킬옥시; 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설폰, 아릴설폰, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르보닐, 및 알킬설폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] R11, R12, R13, R14, 및 R15는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 옥사알킬, 옥사알킬아릴, 및 치환된 옥사알킬아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 일 구체예에서, 화합물의 입체 화학은 "R" 배열이다.

[0032] 본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 약제 조성물은 제 2 화학치료제를 추가로 포함한다.

[0033] 본 발명은 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 이 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 피검자에게 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug) 또는 대사물질을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여하는 것을 포함하여 상기 세포 증식성 질환을 치료하는 것을 포함한다.

[0034] 일 구체예에서, 세포 증식성 질환은 전암병변(precancerous condition)이다. 또 다른 구체예에서, 세포 증식성 질환은 암이다. 추가의 구체예에서, 암은 샘암종(adenocarcinoma), 편평상피암종(squamous carcinoma), 육종(sarcoma), 림프종(lymphoma), 다발 골수종(multiple myeloma), 또는 백혈병(leukemia)이다. 다르게는, 암은 폐암, 결장암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 다발 흑색종(multiple melanoma), 난소암, 악성 교종(malignant glioma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 간암(hepatoma), 또는 두경부암(head and neck cancer)이다. 상기 암은 일차 암 또는 전이성 암일 수 있다.

[0035] 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 프로드러그 또는 대사물질은 제 2 화학치료제와 함께 투여된다.

[0036] 그 밖의 본 발명의 특징 및 이점은 여러 실시예를 포함하는 본원에 제공되는 추가의 기재로부터 명백하다. 제시된 실시예는 본 발명을 실시하는 데 유용한 여러 성분 및 방법을 예시한다. 실시예는 청구되는 발명을 제한하지 않는다. 본 명세서에 기초하여 당업자들은 본 발명을 실시하는데 유용한 그 밖의 성분 및 방법을 확인하고 사용할 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1a 및 1b는 PACA-2 이종이식 모델에 대한 N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드의 효과를 나타낸 것이다.

도 2는 MDA-MB-231 이종이식 모델에 대한 N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드의 효과를 나타낸 것이다.

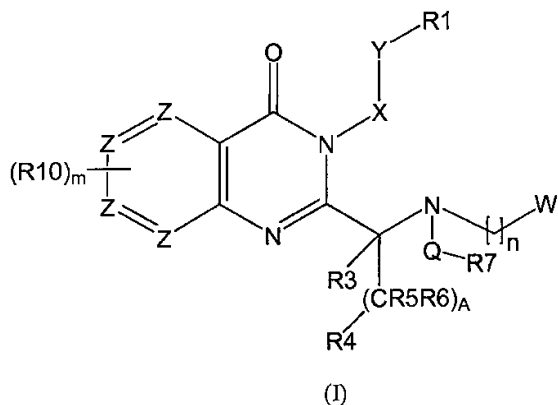
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 발명은 퀴나졸리논 유도체에 관한 것이다. 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 유사분열 키네신, 특히 유사분열 키네신 KSP의 억제제이다. 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 암을 포함하는 세포 증식성 질환을 치료하는데 유용하다.

[0039] 1. 아릴 퀴나졸리논 유도체

[0040] 본 발명은 세포 증식성 질환, KSP 키네신 활성화와 관련된 질병을 치료하고, KSP 키네신을 억제하는데 사용될 수 있는 신규한 아릴 퀴나졸리논 유도체, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 및 프로드러그에 관한 것이다.

[0041] 일 구체예에서, 아릴 퀴나졸리논 유도체는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0042]

- [0043] 상기 식에서,
- [0044] m, n 및 A는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0045] R1은 H, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 할로아릴, 바이-아릴, 또는 비스-아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 할로알킬, 및 퍼플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0046] Y는 결합, -C=O, -S=O, 및 -S(O)₂로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0047] X는 NR₂, O, S 및 CHR₂로 이루어진 군으로부터 선택되며; R1 및 R2는 함께 고리를 형성하고, X가 CHR₂인 경우, R4는 알키닐, 또는 알케닐이고;
- [0048] R2는 수소; 저급 알킬을 포함하는 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 퍼플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0049] R3는 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 퍼플루오로알킬, 알케닐, 및 알키닐로부터 선택되고;
- [0050] R4는 H, 알킬, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 및 S-알킬로부터 선택되고;
- [0051] 각각의 R5 및 각각의 R6은 독립적으로 H, 할로젠, 히드록실, 질소, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알킬옥시; 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르보닐, 및 알킬설포나미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0052] Q는 존재하지 않거나, -CO-, -COO-, -CONR₁₁, -C(=S)-, -CH₂-, -SO-, 및 -SO₂-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0053] R7는 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0054] W는 H 또는 NR₈R₉로부터 선택되고; R8 및 R9는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, COR₁₃, -CO₂R₁₃, -CONR₁₄R₁₄, -SOR₁₃, -SO₂R₁₃, -C(=S)R₁₄, -C(=NH)R₁₄, -C(=O)NR₁₅R₁₅, 및 -C(=S)NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R8 및 R9는 이들이 결합되는 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하거나 형성하지 않으며;
- [0055] 각각의 Z는 독립적으로 N 및 C로 이루어진 군으로부터 선택되며; 모든 Z가 N인 경우에 m은 0이고,
- [0056] 각각의 R10은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알킬옥시; 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르보닐, 및 알킬설포나미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0057] R11, R12, R13, R14, 및 R15는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 옥사알킬, 옥사알킬아릴, 및 치환된 옥사알킬아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0058] 일 구체예에서, A는 0, 1, 또는 2이다.
- [0059] 일 구체예에서, A는 1이고, R5 및 R6은 H이다.
- [0060] 일 구체예에서, m은 1이다.
- [0061] 일 구체예에서, n은 3이다.
- [0062] 일 구체예에서, n은 2이다.
- [0063] 일 구체예에서, R8 및 R9는 H이다.
- [0064] 일 구체예에서, X는 NR₂이다. 추가의 구체예에서, X는 NH₂이다. 또 다른 구체예에서, X는 O 또는 S이다.
- [0065] 또 다른 구체예에서, X는 CHR₂이다. 추가의 구체예에서, X는 에틸닐이다.
- [0066] 일 구체예에서, Y는 결합이다.
- [0067] 일 구체예에서, R1은 페닐이다.

- [0068] 일 구체예에서, R2는 H이다.
- [0069] 일 구체예에서, R3은 H이다.
- [0070] 일 구체예에서, R4는 에틸, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 3차-부틸이다.
- [0071] 일 구체예에서, R5 및 R6는 H이다.
- [0072] 일 구체예에서, Q는 존재하지 않는다.
- [0073] 일 구체예에서, Q는 CO, CH₂, CHR₁₂, 또는 SO₂이다.
- [0074] 일 구체예에서, R7는 비치환되거나 치환된 페닐이다.
- [0075] 일 구체예에서, W는 H이다.
- [0076] 일 구체예에서, R8 및 R9는 H이다.
- [0077] 몇몇 대표적인 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다: N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-6-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드, 2-{(R)-1-[(3-아미노-프로필)-벤질-아미노]-프로필}-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온, 2-{(R)-1-[(3-아미노-프로필)-(4-메틸-벤질)-아미노]-부트-3-이닐}-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온, N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-클로로-2-플루오로벤즈아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-3-메틸설파닐-프로필]-4-피라졸-1-일-벤즈아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-4-메틸-벤젠설폰아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-프로필]-3-플루오로-벤젠설폰아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)펜틸]-4-메틸벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3,3-디메틸부틸]-4-브로모벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-6-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-N-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페녹시-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드, 및 N-(3-아미노프로필)-N-[(1R)-1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2,3,5,6-테트라플루오로-벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3,4,5-테트라플루오로벤즈아미드, N-(3-아미노프로필)-3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)펜트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미드, N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2,3-디플루오로-4-메틸-벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로-6-메톡시벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로-4-메톡시벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-4-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,6-디플루오로-벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-3,5-디플루오로벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3,5-트리플루오로벤즈아미드, (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로벤즈아미드.
- [0078] 본 발명의 대표적인 화합물은 또한 실시예에 기재된다.
- [0079] 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본원에서 다르게 명시되지 않는 한 본 발명이 속하는 당해 통상의 기술자들에게 보편적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 용어에 대한 논쟁이 있을 경우에는, 본 내용에 의해 좌우된다.
- [0080] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실), 분지쇄 알킬기(예를 들어, 이소프로필, 3차-부틸, 이소부틸)을 포함하는 포화 지방족기를 포함한다. "알킬"은 추가로 하나 또는 그 초과와 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 수소 대신에 산소, 질소 또는 황원자를 갖는 알킬기를 포함한다. 특정 구체예에서, 직쇄 또는 분지된 알킬은 그 골격에 6개 또는 그 미만의 탄소

원자(예를 들어, 직쇄에 대해 C_1-C_6 , 분지쇄에 대해 C_3-C_6), 및 보다 바람직하게는 4개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는다.

[0081] 용어 "알킬"은 또한 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 모두를 포함하며, 후자는 탄화수소 골격의 하나 또는 그 초과와 탄소 상의 수소 대신에 치환기를 갖는 알킬 부분을 나타낸다. 이러한 치환기에는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키카르복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜에이트, 설펜모일($S(O)_2NH_2$), 아민설펜사이드($NHS(O)$ 또는 $S(O)NH$), 설펜아미드($NHS(O)_2$ 또는 $S(O)_2NH$), 니트로, $-CF_3$, 할로젠, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분이 포함된다. "알킬아릴" 또는 아르알킬 부분은 아릴(예를 들어, 메틸페닐(벤질))로 치환된 알킬 부분이다. 또한 "알킬"은 천연 및 비천연 아미노산의 측쇄를 포함한다.

[0082] 아릴은 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5-원 및 6원 "비컨쥬게이트된" 방향족기 또는 단일 고리 방향족기 및 "컨쥬게이트된" 방향족기, 또는 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 다중고리 시스템을 포함하는, 방향성을 지닌 기를 포함한다. 아릴기의 예에는 페닐, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 및 피리미딘 등이 포함된다. 추가로, 용어 "아릴"에는 다중고리기, 예를 들어, 트리스클릭, 바이시클릭, 예를 들어, 나프탈렌, 벤즈옥사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 메틸렌디옥시페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프티딘, 인돌, 벤조푸란, 푸린, 벤조푸란, 데아자푸린, 또는 인돌리진이 포함된다. 고리 구조에 헤테로원자를 갖는 아릴기는 또한 "아릴 헤테로사이클", "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"으로서 언급될 수 있으며, 예를 들어, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 푸란, 이속사졸, 이미다졸[2,1,b]티아졸, 트리아졸, 피라진, 벤조티오펜, 이미다졸, 또는 티오펜이 포함된다.

[0083] 아릴 고리는 하나 또는 그 초과와 고리 위치에서 상기 기술된 바와 같은 치환기, 예를 들어, 할로젠, 히드록실, 알킬, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오키카르보닐, 카르복시알킬, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키카르복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜에이트, 설펜모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분에 의해 치환될 수 있다. 아릴기는 또한 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합되거나 브릿징되어 다중고리 시스템(예를 들어, 테트라린, 메틸렌디옥시페닐)을 형성할 수 있다.

[0084] "알케닐"은 상기 기술된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하나, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐기(예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐), 분지된 알케닐기, 시클로알케닐(예를 들어, 지환족) 기(예를 들어, 시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 시클로알케닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알케닐기를 포함한다. 또한, 용어 "알케닐"은 하나 또는 그 초과와 탄화수소 골격 탄소 원자 대신에 산소, 질소 또는 황을 포함하는 알케닐기를 포함한다. 특정 구체예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기는 그 골격에 6개 또는 그 미만의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄에 대해 C_2-C_6 , 분지쇄에 대해 C_3-C_6)를 갖는다. 유사하게, 시클로알케닐기는 그 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 그 고리 구조에 5개 또는 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 용어 " C_2-C_6 "은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다.

[0085] 또한, 용어 "알케닐"은 "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐" 둘 모두를 포함하며, 후자는 하나 또는 그 초과와 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 수소 대신에 치환기를 갖는 알케닐 부분을 나타낸다. 이러한 치환기에는, 예를 들어, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아

미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설펜에이트, 설펜모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 페닐, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분이 포함될 수 있다.

[0086] "알킬닐"은 상기 기술된 알킬과 길 및 가능한 치환이 유사하나, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족기를 포함한다. 예를 들어, "알킬닐"은 직쇄 알킬닐기(예를 들어, 에틸닐, 프로필닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥실닐, 헵틸닐, 옥틸닐, 노닐닐, 데실닐), 분지쇄 알킬닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된알킬닐기를 포함한다. 추가로, 용어 "알킬닐"은 하나 또는 그 초과와 탄화수소 골격 탄소 대신에 산소, 황 또는 인 원자를 갖는 알킬닐기를 포함한다. 특정 구체예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기는 그 골격에 6개 또는 그 미만의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄에 대해 C₂-C₆, 측쇄에 대해 C₃-C₆)를 갖는다. 용어 "C₂-C₆"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기를 포함한다.

[0087] 또한, 용어 "알킬닐"은 "비치환된 알킬닐" 및 "치환된 알킬닐" 둘 모두를 포함하며, 후자는 하나 또는 그 초과와 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 수소 대신에 치환기를 갖는 알킬닐 부분을 나타낸다. 이러한 치환기에는, 예를 들어, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설펜에이트, 설펜모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분이 포함될 수 있다.

[0088] 탄소의 수는 다르게 명시되지 않는 한, "저급 알킬"은 그 골격 구조에 1 내지 10개, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 포함한다. "저급 알케닐" 및 "저급 알킬닐"은 예를 들어, 2-5개의 탄소 원자의 사슬 길이를 갖는다.

[0089] 본원에서 사용되는 "아민" 또는 "아미노"는 질소 원자가 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자에 공유 결합되어 있는 화합물을 포함한다. "알킬아미노"는 질소가 하나 이상의 추가의 알킬기에 결합되어 있는 화합물의 군이다. 알킬아미노기의 예에는 벤질아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 및 페네틸아미노가 포함된다. "디아릴아미노"는 질소 원자가 두개 이상의 추가의 알킬기에 결합되어 있는 기를 포함한다. 디알킬아미노기의 예에는 디메틸아미노 및 디에틸아미노가 포함된다. "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"는 하나 이상 또는 두개의 아릴기 각각에 질소가 결합되어 있는 기를 포함한다. "알킬아릴아미노," "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"은 하나 이상의 알킬기 및 하나 이상의 아릴기에 결합되어 있는 아미노기를 나타낸다. "아미노알킬"은 알킬기에 결합되어 있는 질소 원자에 결합된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐기를 나타낸다.

[0090] 용어 "아미드" 또는 "아미노카르복시"는 카르보닐 또는 티오카르보닐기에 결합되는 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 부분을 포함한다. 상기 용어는 카르복시기에 결합된 아미노기에 결합된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐기를 포함하는 "알킬아미노카르복시"기를 포함한다. 상기 용어는 카르보닐 또는 티오카르보닐기의 탄소에 결합되어 있는 아미노기에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 부분을 포함하는 아릴아미노카르복시를 포함한다. 용어 "알킬아미노카르복시," "알케닐아미노카르복시," "알킬닐아미노카르복시" 및 "아릴아미노카르복시"는 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 및 아릴 부분이 질소 원자에 결합되어 있고, 이것이 카르보닐기의 탄소에 결합되어 있는 부분을 포함한다. 아미드는 직쇄 알킬, 분지된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클과 같은 치환기로 치환될 수 있다. 아미드기에 대한 치환기는 추가로 치환될 수 있다.

[0091] "아실"은 아실 라디칼(CH₃CO-) 또는 카르보닐기를 함유하는 화합물 및 부분을 포함한다. "치환된 아실"은 하나 또는 그 초과와 수소 원자가 예를 들어, 알킬기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설펜에이트, 설펜모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분에 의해 치환

되는 아실기를 포함한다.

[0092] "아실아미노"는 아실 부분이 아미노기에 결합되어 있는 부분을 포함한다. 예를 들어, 상기 용어는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도기를 포함한다.

[0093] 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유 결합되어 있는 치환된 알킬 및 비치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐기를 포함한다. 알콕시기(또는 알콕실 라디칼)의 예에는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시기가 포함된다. 치환된 알콕시기의 예에는 할로젠화된 알콕시기가 포함된다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜에이트, 설펜아미도, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분과 같은 기로 치환될 수 있다. 할로젠 치환된 알콕시기의 예에는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 및 트리클로로메톡시가 포함되나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0094] 용어 "시클로알킬"은 포화된 비환식기(acyclic groups)(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸)를 포함한다. 바람직한 시클로알킬은 그 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는, 고리 구조에 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬은 "비치환된 시클로알킬" 및 "치환된 시클로알킬" 둘 모두를 포함하며, 후자는 고리 구조내 하나 또는 그 초과와 탄소 상의 수소가 치환되는 것을 나타낸다. 이러한 치환기에는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜에이트, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분이 포함될 수 있다.

[0095] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭기"는 폐쇄된 고리 구조, 예를 들어, 하나 또는 그 초과와 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 10원, 또는 4- 내지 7원 고리를 포함한다. "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 포함한다. 헤테로원자의 예에는 질소, 산소, 또는 황이 포함된다.

[0096] 헤테로시클릭기는 포화되거나 불포화될 수 있으며, 피롤리딘, 피라진, 피리미딘, 옥솔란, 1,3-디옥솔란, 티올란, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 피페리딘, 피레라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐, 예컨대, 아제티딘, 및 피롤리딘, 설펜, 및 설펜이 포함된다. 피롤 및 푸란과 같은 헤테로시클릭기는 방향족 특성을 지닐 수 있다. 이들은 퀴놀린 및 이소퀴놀린과 같은 융합된 고리 구조를 포함한다. 그 밖의 헤테로시클릭기의 예에는 피리딘 및 푸린이 포함된다. 헤테로시클릭 고리는 하나 또는 그 초과와 위치에서 상기 기술된 바와 같은 치환기, 예를 들어, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬 아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 설펜에이트, 설펜아미도, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분으로 치환될 수 있다. 헤테로시클릭기는 또한 하나 또는 그 초과와 구성 원자가 예를 들어, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬아미노, 저급 알킬카르복실, 니트로, 히드록실, $-CF_3$, 또는 $-CN$ 등으로 치환될 수 있다.

[0097] 용어 "티오알킬"은 황 원자에 연결된 알킬기를 함유하는 화합물 또는 부분을 포함한다. 티오알킬기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 카르복시산, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴

아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분과 같은 기로 치환될 수 있다.

[0098] 용어 "카르보닐" 또는 "카르복시"는 산소 원자에 대한 이중 결합에 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 부분을 포함한다. 카르보닐을 함유하는 부분의 예에는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 아마이드, 에스테르, 무수물(anhydride) 등이 포함되나 이로 제한되는 것은 아니다.

[0099] 용어 "티오키아르보닐" 또는 "티오키아르복시"는 황 원자에 대한 이중 결합된 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 부분을 포함한다.

[0100] 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 또는 -O⁻를 갖는 기를 포함한다 .

[0101] 용어 "할로겐"은 불소, 브롬, 염소, 요오드 등을 포함한다. 용어 "퍼할로겐화된"은 일반적으로 모든 수소가 할로겐 원자에 의해 치환된 부분을 나타낸다.

[0102] 용어 "C1-C6"은 1 내지 6개의 탄소 원자(C1, C2, C3, C4, C5 또는 C6)를 포함한다. 용어 "C2-C6"은 2 내지 6개의 탄소 원자(C2, C3, C4, C5 또는 C6)를 포함한다. 용어 "C3-C6"은 3 내지 6개의 탄소 원자(C3, C4, C5 또는 C6)를 포함한다. 용어 "C3-C8"은 3 내지 8개의 탄소 원자(C3, C4, C5, C6, C7 또는 C8)를 포함한다. 용어 "C5-C8"은 5 내지 8개의 탄소 원자(C5, C6, C7 또는 C8)를 포함한다.

[0103] 충족되지 않는 원자를 갖는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자는 원자를 충족시키기 위해 수소 원자를 갖는 것으로 추정된다.

[0104] 본원에 기술된 화합물은 비대칭 중심을 지닐 수 있다. 비대칭 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 라세미 형태의 분해에 의해서 또는 광학 활성 개시 물질로부터의 합성에 의해서와 같이 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당해 널리 공지되어 있다. 올레핀의 다수의 기하 이성질체, C=N 이중 결합 등이 또한 본원에 기술된 화합물 중에 존재할 수 있으며, 그러한 모든 안정한 이성질체가 본원에 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기술되며, 이성질체의 혼합물로서 또는 개별 이성질체 형태로서 분리될 수 있다. 특정 입체 화학 또는 이성질 형태가 구체적으로 명시되어 있지 않는 한, 그러한 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미, 및 기하 이성질체 형태가 의도된다. 기술된 모든 호변이성질체(tautomer) 또한 본 발명의 일부인 것으로 간주된다.

[0105] 따라서, 이러한 비대칭으로부터 발생하는 이성질체(예를 들어, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 다르게 명시되지 않는 한, 본 발명의 범위내에 포함된다. 이러한 이성질체는 통상적인 분리 기술에 의해, 그리고 입체화학적으로 조절되는 합성법에 의해 실질적으로 순수한 형태로 얻어질 수 있다. 추가로, 본 출원에서 논의된 구조 및 그 밖의 화합물 및 부분은 이들의 모든 호변이성질체를 포함한다. 알켄은 경우에 따라 E- 또는 Z-기하 형태를 포함할 수 있다.

[0106] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 임의의 하나 또는 그 초과 수소가 선택된, 지시된 기에 의해 치환되는 것을 의미하며, 단, 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않고, 그러한 치환이 안정한 화합물을 형성해야 한다. 치환기가 케토(즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 치환된다. 케토 치환기는 방향족 부분 상에는 존재하지 않는다. 본원에 사용되는 고리 이중 결합은 두개의 인접하는 고리 원자(예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N) 사이에 형성되어 있는 이중 결합이다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조체"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로의 분리 및 치료제로의 제형에도 존속되도록 충분히 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0107] 치환기에 대한 결합이 고리 중 두개의 원자를 연결시키는 결합에 대한 것을 나타내는 경우, 이러한 치환기는 고리 중 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 원자(이러한 원자를 통해, 치환기가 제시되는 화학식의 화합물의 나머지 부분에 결합된다)를 지시하지 않고 열거되는 경우, 이러한 치환기는 이러한 치환기중 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 형성할 경우에만 허용된다.

[0108] 명세서에서, 단수형은 또한 문맥상 분명하게 다르게 지시하고 있지 않는 한, 복수형도 포함한다.

[0109] 2. 화합물의 합성

[0110] 본 발명의 화합물은 또한 화학식(I)의 화합물의 합성하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 하기 반

응식 및 실시예에 기재된 프로토콜에 따라 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

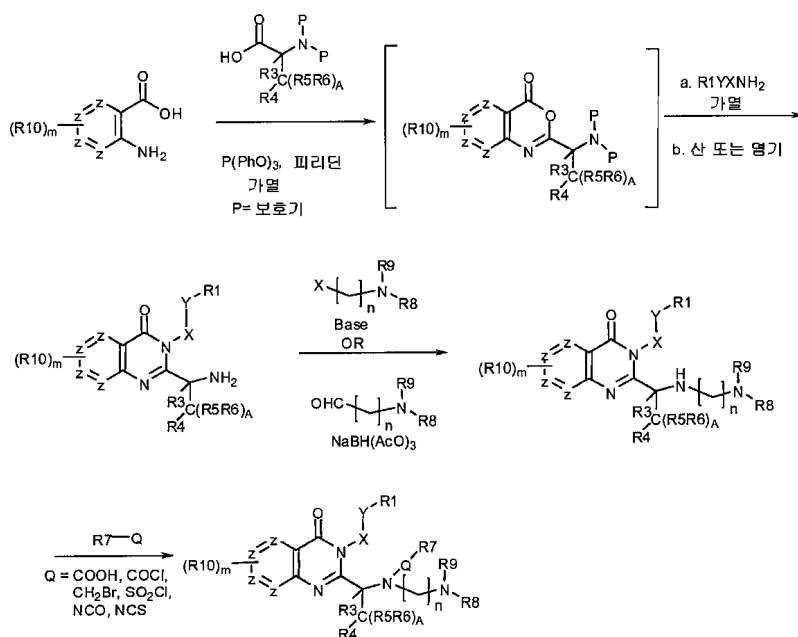
[0111] 조성물이 특정 성분을 지니거나, 포함하는 것으로 기술되는 기재에 대해서는, 조성물의 구체예가 또한 필수적으로 인용된 성분을 포함하거나, 그러한 성분으로 구성될 수 있는 것으로 간주된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 지니거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 공정은 또한 필수적으로 인용된 공정 단계를 포함하거나, 그러한 단계로 구성되는 구체예를 포함할 수 있다. 추가로, 단계의 순서 또는 수행되는 특정 작용을 수행하는 순서는 본 발명이 수행가능하다면 중요하지 않는 것으로 이해해야 한다. 또한, 두개 또는 그 초과 단계 또는 작용은 동시에 수행될 수 있다.

[0112] 본 발명의 합성 공정은 매우 다양한 작용기를 허용할 수 있으며, 이에 따라 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다. 공정은 일반적으로 전체 공정의 말기에 또는 이에 근접하여 요망되는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 예에서는 이 화합물을 추가로 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 프로드러그로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0113] 본 발명의 화합물은 다양한 방법으로 제조될 수 있으며, 이중 일부는 당해 공지되어 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 문헌에 공지되어 있는 화합물인 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터, 또는 이미 제조된 중간체로부터, 당업자들에게 공지되어 있거나, 본원에서 교시하는 바에 비추어 당업자들에게 자명할 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변환 및 조작에 대한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌으로부터, 또는 당 분야 표준 교재로부터 입수될 수 있다. 어느 하나 또는 몇몇 소스(source)로 제한되는 것은 아니지만, 본원에 참조로 통합되는 문헌(Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999)이 당업자들에게 공지된 유기 합성에 대해 유용하고, 인정된 참고 교재이다. 합성 방법에 대한 하기 설명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 절차를 예시하기 위한 것이며, 이로 제한되지 않아야 한다.

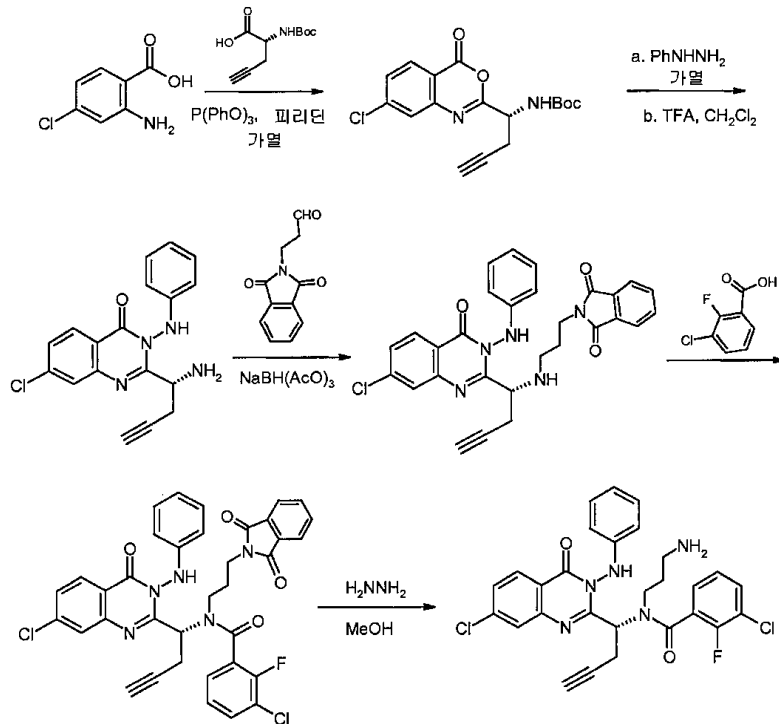
[0114] 일반식(I)을 갖는 본 발명의 화합물은 상업적으로 입수가능한 출발 물질 또는 문헌상의 절차를 사용하여 제조될 수 있는 출발 물질로부터 하기 반응식들에 따라 제조될 수 있다. 이들 반응식은 본 발명의 대표적인 화합물의 제법을 보여준다.

[0115] 일반적인 반응식 1



[0116]

[0117] 일반적인 반응식 2



[0118]

[0119] 본 발명의 화학식(I)의 화합물은 반응식 1 및 2에 도시된 바와 같은 반응을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0120] 본 발명에 포함되는 화합물은 본 발명의 사상 또는 고유 특성에서 벗어나지 않는 상기 또는 그 밖의 합성 과정에 따라 생성될 수 있다. 화합물 등가 범위 및 의의 내에 있는 모든 변경은 본원에 포함되는 것으로 의도된다. 따라서, 당업자들은 본원에 도시된 반응식을 변경하여 화합물에 대해 요망되는 치환 패턴을 생성하고/하거나, 증가되고 감소된 생성물 수율을 생성하고/하거나, 부산물 반응물을 최소화하고/하거나 위험하거나 독성인 화학 반응물의 사용을 제거하고/하거나, 요망되는 양의 생성물을 생성하는 방법(예를 들어, 상업적 제조를 위한 증대된 반응 크기) 등을 인지할 것으로 예상된다.

[0121] 본 발명은 실시예에 기술된 것과 같이 본원에 기술된 합성 방법 중 어느 하나에 의해 제조된 화합물을 추가로 제공한다.

[0122] 3. 치료 방법

[0123] 본 발명은 또한 세포 증식성 질환의 치료가 필요한 포유 동물에게 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 포유 동물의 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 세포 증식성 질환의 치료에 유용한 의약의 제조를 위한, 화학식(I)의 화합물의 용도를 추가로 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 암 또는 전암 병변의 치료가 필요한 포유 동물에게 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 포유 동물의 암 또는 전암 병변을 치료하는 방법을 제공한다. 포유 동물은 임의의 포유 동물, 예를 들어, 인간, 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 돼지일 수 있다. 예를 들어, 포유 동물은 인간이다.

[0124] 화학식(I)의 화합물의 유효량이 포유 동물의 정상 세포에 영향을 미치지 않으면서 포유 동물의 세포 증식성 질환을 치료하는 방법에 사용된다. 예를 들어, 화학식(I)의 화합물의 치료 유효량은 포유 동물의 정상 세포에 영향을 미치지 않으면서 암 세포의 세포 치사를 유도함으로써 포유 동물의 암을 치료하는 방법에 사용된다. 세포 치사는 아포토시스(apoptosis) 또는 괴사(necrosis) 메커니즘에 의해 일어날 수 있다. 또 다른 실시예에서, 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물의 투여는 정상 세포의 세포 치사를 유도하지 않으면서 비정상 증식 세포의 세포 치사를 유도한다.

[0125] 또한, 본 발명은 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포유 동물에게 투여함으로써 포유 동물의 세포 증식성 세포에 대해 보호하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 세포 증식성 질환의 예방에 유용한 의약을 제조하기 위한 화학식(I)의 화합물의 용도를 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 포유 동물에 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 포유 동물의 암을 예방하는 것을 제공한다.

- [0126] 본 발명의 화합물은 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이 약제 조성물의 형태로 투여될 수 있다.
- [0127] 본원에서 사용되는 "피검체"는 임의의 포유 동물, 예를 들어, 인간, 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 낙타일 수 있다. 바람직한 일면에서, 피검체는 인간이다.
- [0128] 본원에서 사용되는 "이러한 치료를 필요로 하는 피검체"는 세포 증식성 질환이 있는 피검체, 또는 일반 집단에 대해 세포 증식성 질환의 위험이 증가되어 있는 피검체(예를 들어, 유전적 또는 환경적 위험 인자를 갖는 것으로 진단된 환자)이다. 일 양태에서, 이러한 치료를 필요로 하는 피검체는 전암 병변을 앓고 있다. 바람직한 양태에서, 이러한 치료를 필요로 하는 피검체는 암을 앓고 있다.
- [0129] 본원에서 사용되는 용어 "세포 증식성 질환"은 조절되지 않고/않거나 비정상적인 세포의 성장이 원치 않는 상태 또는 질병을 유도할 수 있는 상태를 나타내며, 이는 암 또는 비암, 예를 들어, 건선 병변일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "건선 병변"은 케라티노사이트 과증식, 염증성 세포 침윤 및 시토킨 변경과 관련된 질환을 나타낸다.
- [0130] 일 구체예에서, 세포 증식성 질환은 암이다. 본원에서 사용되는 용어 "암"은 고형 종양, 예컨대, 폐, 유방, 결장, 난소, 전립선, 악성 흑색종, 비흑색종 피부암, 및 혈액 종양 및/또는 악성 종양(malignancies), 예컨대, 소아 백혈병, 림프종, 다발 골수증(multiple myeloma), 호지킨병(Hodgkin's disease), 림프구 및 피부 기원의 림프종, 급성 및 만성 백혈병, 예컨대, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 또는 만성 골수성 백혈병, 형질 세포 신생물(plasma cell neoplasm), 림프 신생물 및 AIDS 관련 암을 포함한다.
- [0131] 건선 병변 이외에, 본 발명의 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 증식성 질환의 유형은 표피 및 진피 낭종(epidermic and dermoid cysts), 지방종(lipomas), 선종(adenomas), 모세혈관종 및 피부 혈관종(capillary and cutaneous hemangiomas), 림프관종(lymphangiomas), 모반 병변(nevi lesions), 기형종(teratomas), 콩팥종(nephromas), 근섬유종증(myofibromatosis), 골형성 종양(osteoplastic tumors), 및 그 밖의 이형성 물질(dysplastic masses) 등이다. 일 구체예에서, 증식성 질환은 이형성증 및 이와 유사한 질병을 포함한다.
- [0132] 본원에서 사용되는 "단일요법"은 이러한 치료를 필요로 하는 피검체에게 단일의 활성 또는 치료 화합물을 투여하는 것을 나타낸다. 바람직하게는 단일요법은 치료 유효량의 활성 화합물을 투여하는 것을 포함할 것이다. 예를 들어, 암 단일요법은 본 발명의 일 구체예에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사물질, 유사체 또는 유도체를 암의 치료를 필요로 하는 피검체에 투여하는 것이다. 단일요법은, 바람직하게는 조합물의 각 성분이 치료 유효량으로 존재하는 다수의 활성 화합물의 조합물이 투여되는 병용 요법과 대비될 수 있다. 일 양태에서, 본 발명의 화합물에 의한 단일요법은 요망되는 생물학적 효과를 유도함에 있어서 병용 요법보다 더욱 효과적이다.
- [0133] 본원에서 사용되는 "치료하는"은 질환, 병변, 또는 질병에 대항하기 위해 환자에게 조치를 취하고 보살피는 것을 기술한 것이며, 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 질환, 병변 또는 질병을 사라지게 하기 위해 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0134] 일 양태에서, 암 치료는 종양 크기의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 종양 부피의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 종양 수의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 일차 종양 부위와 떨어져 있는 다른 조직 또는 기관에서의 전이성 병변의 수의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 담체 만이 투여된 집단과 비교하여 치료된 피검체의 집단의 평균 생존 시간의 증가를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 비치료된 피검체의 집단과 비교하여 치료된 피검체의 집단의 평균 생존 시간의 증가를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사물질, 유사체 또는 유도체가 아닌 약물에 의해 단일요법이 이루어진 집단과 비교하여 치료된 피검체의 평균 생존 시간의 증가를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 담체 만이 투여된 집단과 비교하여 치료된 피검체의 집단의 치사율의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 비치료된 피검체의 집단과 비교하여 치료된 피검체의 집단의 치사율의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사물질, 유사체 또는 유도체가 아닌 약물에 의해 단일요법이 이루어진 집단과 비교하여 치료된 피검체의 치사율의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 종양 성장 속도의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 암 치료는 종양 재성장의 감소를 초래한다.
- [0135] 또 다른 양태에서, 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방은 세포 증식 속도의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방은 증식성 세포의 비율의 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방은 세포 증식 면적 또는 구역의 크기 감소를 초래한다. 또 다른 양태에서, 세포 증

식성 질환의 치료 또는 예방은 비정상 출현 또는 형태를 갖는 세포의 수 또는 비율의 감소를 초래한다.

[0136] 추가의 양태에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 대사물질, 유사체 또는 유도체는 화학치료제와 함께 투여될 수 있다. 세포 증식성 질환에 대해 활성을 갖는 화학치료제의 예는 당해 통상의 기술자들에게 공지되어 있으며, 하기와 같은 참조 문헌에서 찾아볼 수 있다[참조: the Physician's Desk Reference, 59th Edition, Thomson PDR(2005)]. 예를 들어, 화학치료제는 타산, 아로마타제(aromatase) 억제제, 안트라시클린(anthracycline), 미세소관 표적 약물(microtubule targeting drug), 토포아이소머라제 독소 약물(topoisomerase poison drug), 표적화된 모노클로날 또는 폴리클로날 항체, 표적 분자 또는 효소의 억제제(예를 들어, 키나제 억제제), 또는 시티딘 유사체 약물일 수 있다. 바람직한 양태에서, 화학치료제는 타목시펜(tamoxifen), 랄록시펜(raloxifene), 아나스트로졸(anastrozole), 엑제메스탄(exemestane), 레트로졸(letrozole), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), TAXOL®(파클리탁셀(paclitaxel)), 시클로포스파미드, 로바스타틴(lovastatin), 미노신(minosine), GEMZAR®(젬시타빈(gemcitabine) HCl), araC, 5-플루오로우라실(5-FU), 메토틱렉세이트(methotrexate)(MTX), TAXOTERE®(도세탁셀(docetaxel), ZOLADEX®(고세렐린(goserelin)), 빈크리스틴(vincristin), 빈블라스틴(vinblastin), 노코다졸(nocodazole), 테니포시드(teniposide), 에토포시드(etoposide), 에포틸론(epothilone), 나벨빈(navelbine), 캄토테신(camptothecin), 다우노미비신(daunorubicin), 닥티노마이신(dactinomycin), 미토잔트론(mitoxantrone), 암사크린(amsacrine), 독소루비신(doxorubicin)(아드리아마이신(adriamycin)), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 또는 GLEEVEC®(이마타니브(imatinib)), IRESSA®(게피티니브(gefitinib)), TARCEVA®(에롤로티니브(erlotinib)), NEXAVAR®(소라페니브(sorafenib)), SUTENT®(서니티니브 말레이트(sunitinib malate)), HERCEPTIN®(트라스투주마브(trastuzumab)), RITUXAN®(리툭시마브(Rituximab)), ERBITUX®(세톡시마브(cetuximab)), AVASTIN®(베바시주마브(bevacizumab)), 또는 http://www.cancer.org/d/croot/cdg/cdg_0.asp에 열거되어 있는 제제일 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다. 또 다른 양태에서, 화학치료제는 시토카인, 예컨대 G-CSF(과립구 콜로니 자극 인자(granulocyte colony stimulating factor))일 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 대사물질, 유사체 또는 유도체는 방사선 요법과 병용하여 투여될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 대사물질, 유사체 또는 유도체는 예컨대 CMF(시클로포스파미드, 메토틱렉세이트 및 5-플루오로우라실), CAF(시클로포스파미드, 아드리아마이신 및 5-플루오로우라실), AC(아드리아마이신 및 시클로포스파미드), FEC(5-플루오로우라실, 에피루비신(epirubicin), 및 시클로포스파미드), ACT 또는 ATC(아드리아마이신, 시클로포스파미드, 및 파클리탁셀), 또는 CMFP(시클로포스파미드, 메토틱렉세이트, 5-플루오로우라실 및 프레드니손(prednisone))와 같은 그러나, 이로 제한되는 것은 아닌 표준 화학요법 병용제와 함께 투여될 수 있다.

[0137] 4. 약제 조성물 및 제형

[0138] 기재된 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염" 또는 "염"은 이온 결합을 함유하는 기재된 화합물의 생성물이며, 일반적으로 기재된 화합물을 피검체에게 투여하기에 적합한 산 또는 염기와 반응시킴으로써 생성된다. 약제학적으로 허용되는 염은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 설페이트, 히드로겐 설페이트, 알킬설포네이트, 아릴설포네이트, 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 석시네이트, 락테이트, 및 타르트레이트와 같은 산부가염; Na, K, Li와 같은 알칼리 금속 양이온, Mg 또는 Ca와 같은 알칼리 토금속 염, 또는 유기 아민 염을 포함할 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0139] "약제 조성물"은 기재된 화합물을 피검체에게 투여하기에 적합한 형태로 함유하는 제형이다. 일 구체예에서, 약제 조성물은 벌크 또는 단위투여형으로 존재한다. 단위 투여형은 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프, 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태중 어느 하나이다. 조성물의 단위 용량중 활성 성분의 양(예를 들어, 기재된 화합물 또는 염의 제형)은 유효량이며, 관련된 특정 치료에 따라 달라진다. 당업자들은 상기 양이 때로는 환자의 연령 및 상태에 따라서 용량에 대해 통상적으로 변경이 이루어질 필요가 있음을 인지할 것이다. 용량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근내, 복강내, 비내 등을 포함하는 다양한 경로가 고려된다. 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패취, 생분해성 임플란트 및 흡입제를 포함한다. 일 구체예에서, 활성 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체와, 그리고, 임의의 방부제, 완충제, 또는 필요한 추진제와 함께 멸균 상태에서 혼합된다.

[0140] 또한, 본 발명은 화학식(I)의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 포함하는 약제 제형을 제공한다. 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제 투여에 적합성인 임의의 모든 용매, 분산매질, 코팅, 향균제 및 향진균제, 등장제 및 흡수 지연제

등을 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 담체는 본원에 참조로 통합되는 문헌("Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentieth Edition," Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.)에 기술되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 예에는 물, 염수, 링거액, 텍스트로스 용액, 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 고정유(fixed oil)와 같은 비수성 비히클 및 리포솜 또한 사용될 수 있다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물에 비적합성인 것을 제외하는 한, 그것들의 조성물에서의 사용이 고려된다. 보충적인 활성 화합물 또한 조성물에 혼합될 수 있다.

[0141] 제형 방법은 PCT 국제 출원 PCT/US02/24262(W003/011224), U.S. 특허 출원 공개 제2003/0091639호 및 U.S. 특허 출원 공개 제2004/0071775호에 기술되어 있으며, 각각의 문헌은 본원에 참조로 통합된다.

[0142] 화학식(I)의 화합물은 치료 유효량(예를 들어, 종양 성장의 억제, 종양 세포의 치사, 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방 등을 통해 요망되는 치료 효과를 달성하기에 충분한 효능있는 수준)의 화학식(I)의 화합물(활성 성분으로서)을 통상적인 절차(즉, 본 발명의 약제 조성물을 생성시킴으로써)에 따라 표준 약제학적 담체 또는 희석제와 배합시킴으로써 제조된 적합한 투여형태로 투여된다. 이러한 절차는 요망되는 제조물을 달성하도록 경우에 따라 성분들을 혼합하고, 과립화하고, 압축하거나 용해시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물은 표준 약제학적 담체 또는 희석제 없이 적합한 투여 형태로 투여된다.

[0143] 약제학적으로 허용되는 담체는 고형 담체, 예컨대, 락토스, 백토(terra alba), 수크로스, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함한다. 액체 담체는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 물 등을 포함한다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 당해 공지되어 있는 시간 지연 물질, 예컨대, 글리세롤 모노스테아레이트, 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로, 또는 왁스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸메타크릴레이트 등과 함께 포함할 수 있다. 당해 공지되어 있는 그 밖의 충전제, 부형제, 향미제, 및 그 밖의 첨가제 또한 본 발명에 따른 약제 조성물에 포함될 수 있다.

[0144] 본 발명의 활성 화합물을 함유하는 약제 조성물은 일반적으로 공지되어 있는 방식으로, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-형성(dragee-making), 연화(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 엔트랩핑(entrapping) 또는 동결 과정에 의해 제조될 수 있다. 약제 조성물은, 활성 화합물이 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공되는 것을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 또는 그 초과와 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형될 수 있다. 물론, 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따른다.

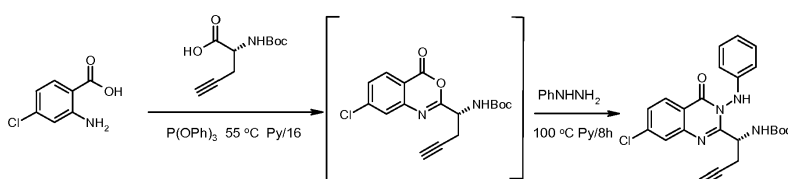
[0145] 본 발명의 화합물 또는 약제 조성물은 화학치료제 치료에 최근 사용되는 다수의 널리 공지된 방법으로 피검체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 암 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 종양에 직접 주입되거나, 혈류 또는 체강에 주입되거나, 경구적으로 투여되거나 패치에 의해 피부를 통해 적용될 수 있다. 건선 병변의 치료를 위해, 전신 투여(예를 들어, 경구 투여), 또는 발병된 피부 영역으로의 국소적 투여가 바람직한 투여 경로이다. 선택되는 투여량은 효과적인 치료를 구성하기에 충분해야 하지만 허용되지 않는 부작용을 초래하지 않을 정도로 높아야 한다. 질병 병변(예를 들어, 암, 건선 등)의 상태 및 환자의 건강은 치료후 적절한 기간 동안에 주의깊게 모니터링되어야 한다.

[0146] 실시예

[0147] 실시예가 본 발명의 여러 특징을 추가로 설명하기 위해 하기에 제공된다. 또한, 실시예는 본 발명을 실시하기 위한 유용한 방법을 설명한다. 이들 실시예는 본 발명을 제한하지 않는다.

[0148] 실시예 1: 일반적인 절차 A: N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드(1)의 합성.

[0149] 일반적인 절차 A, 단계 1: [(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르



[0150]

[0151] 무수 피리딘(20ml) 중의 (R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산(5.0 g, 23.5mmol)의 혼합물에 2-아미노

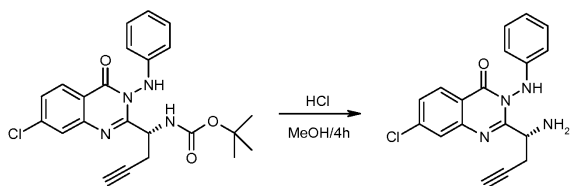
-4-클로로-벤조산(4.03g, 23.5mmol) 및 트리페닐 포스파이트(7.40ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 55℃로 가열하였다. 이 혼합물에 페닐히드라진(2.8ml, 28.2mmol)을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 8시간 동안 100℃에서 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래시 컬럼(헥산:헥산중의 20% 에틸)에 의해 정제하여 [(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르(5.5g, 53.4%)를 오프-화이트(off-white) 고형물로서 수득하였다. M.p.155-157℃.

[LC-

MS]: 439 [M+H]. 400 MHz ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 9.21 and 9.0 (s,s, 1H, rotomers), 8.08 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 3H), 6.89-6.67 (m, 3H), 5.14-4.97 (m, br, 1H), 2.86 (m, br, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

[0152]

실시예 2: 일반적인 절차 A, 단계 2: 2-((R)-1-아미노-부트-3-이닐)-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온.



[0154]

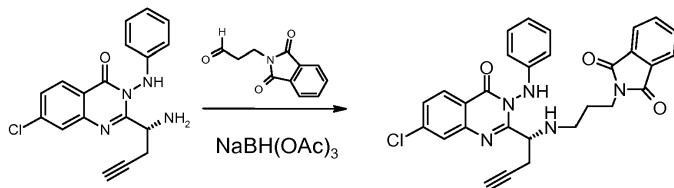
메탄올(65ml) 중의 (R)-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르(5.35g, 12.2mmol)의 혼합물에 디옥산 중의 HCl(4M, 20ml)를 첨가하였다. 형성된 용액을 교반하고, 반응의 완료를 HPLC/LCMS를 사용하여 모니터링하였다. 이후, 용매를 제거하고, 혼합물을 디에틸 에테르로 분쇄시켜 2-((R)-1-아미노-부트-3-이닐)-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온(4.60g, 100%)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. M.p. 175-180℃.

LCMS: m/e 339 [M+H]. ¹H NMR:

(DMSO d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.73 (s, br, 3H), 8.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.0 and 8.4Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0Hz, 2H), 6.92 (t, J = 7.6Hz 1H), 6.68 (m, 2H), 4.90, 4.58 (m, 1H, rotomers), 3.18 (m, 1H), 3.08 (m 2H).

[0156]

실시예 3: 일반적인 절차 A, 단계 3: 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온.



[0158]

디클로로메탄(60ml) 중의 (R)-1-아미노-부트-3-이닐)-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온(4.60g, 12.2mmol) 및 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(5.5ml)의 혼합물에 디클로로메탄(10ml) 중의 3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온알데히드(2.45g, 12.1mmol)의 용액을 첨가하고, 소듐 트리야세톡시 보로하이드라이드(NaBH(OAc)₃)의 용액(디클로로메탄 중의 0.25M, 100ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 반응의 진행을 HPLC/MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 포화된 탄산나트륨 용액(100ml)을 첨가하였다. 형성된 유기층을 수거하고, 염수로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 컬럼에 의해 정제하여 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온(6.1g, 95%)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. M.p. 78-80℃.

[0159]

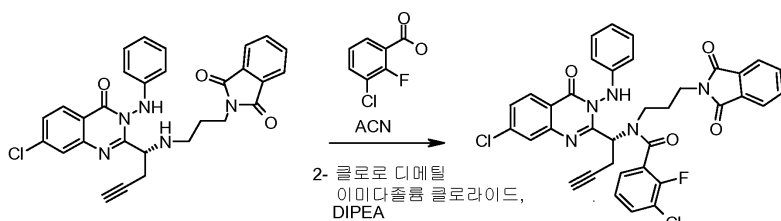
LCMS:

m/e 526 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.09 (s, br, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 5H), 7.58 (dd, J = 8.8 and 2.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (brm, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.1 and 4.0 (s, s, br, 1H, rotomers), 3.6 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (s, br, 1H), 2.67-2.52 (brm, 2H), 2.35 (brm, 2H), 1.67 (brm, 2H).

[0160]

[0161]

실시예 4: 일반적인 절차 A, 단계 4: 3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-N-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로필]-2-플루오로-벤즈아미드.



[0162]

[0163]

아세트니트릴(30ml) 중의 3-클로로-2-플루오로-벤조산(3.2g, 18.3mmol)의 용액에 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸륨 클로라이드(DMC)(3.3g, 19.5mmol)를 첨가한 후, 디이소프로필에틸 아민(6.8ml, 39mmol)을 첨가하였다. 형성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 아세트니트릴(30ml) 중의 2.5M 디이소프로필에틸 아민 용액 중의 (R)-2-{3-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온(6.1g)을 함유하는 플라스크에 옮기었다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 반응의 진행을 HPLC/MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 포화된 탄산나트륨 용액(100ml)을 첨가하였다. 유기 층을 수거하고, 수성층을 EtOAc(2 x 50ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에서 분리시켜 3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-N-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로필]-2-플루오로-벤즈아미드를 오프-화이트 고형물(7.6g, 96%)로서 수득하였다. M.p. 130-132°C.

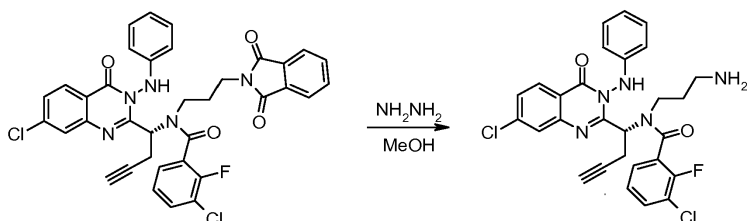
LCMS: m/e 682 [M+H]. ¹H

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 1H).

[0164]

[0165]

실시예 5: 일반적인 절차 A, 단계 5: N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드(1).



[0166]

[0167]

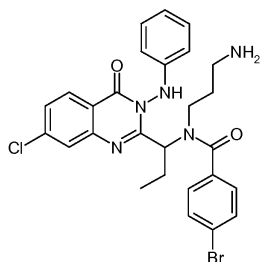
메탄올(10ml) 중의 (R)-3-클로로-N-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-N-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로필]-2-플루오로-벤즈아미드(1.13g, 1.65mmol)의 용액을 N₂로 퍼어지게 하였다. 이 용액에 히드라진(110μl)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반한 후, 반응의 진행을 HPLC/MS에 의해 모니터링하였다. 이후, 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 여액으로부터 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼에 의해 정제하여 N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드(708mg, 91%)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. M.p. 101-103°C.

LCMS: m/e

552 [M+H]. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 4.8 and 2.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.28 (br, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (br, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 2.02 (t, 2.4 Hz, 1H), 1.36 (m, 2H).

[0168]

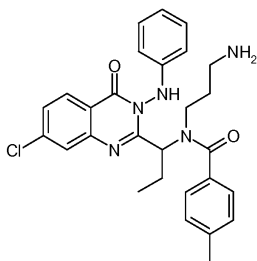
[0169] 실시예 6: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-브로모벤즈아미드(2).



[0170]

[0171] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-브로모 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 570 [M+H].

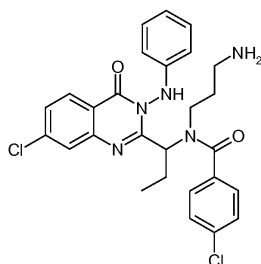
[0172] 실시예 7: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드(3).



[0173]

[0174] 상기 생성물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 505 [M+H].

[0175] 실시예 8: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-클로로벤즈아미드(4).

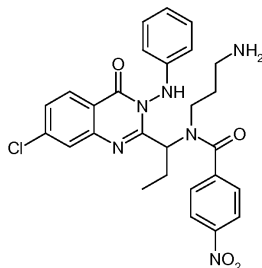


[0176]

[0177] 상기 생성물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-

Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 525 [M+H].

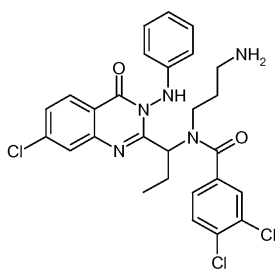
[0178] 실시예 9: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-니트로 벤즈아미드 (5).



[0179]

[0180] 상기 생성물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-니트로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 536 [M+H].

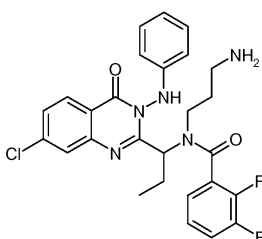
[0181] 실시예 10: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3,4-디클로로벤즈아미드(6).



[0182]

[0183] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,4-디클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 559 [M+H].

[0184] 실시예 11: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-2,3-디플루오로벤즈아미드(7).

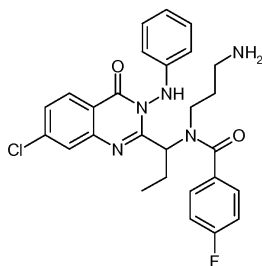


[0185]

[0186] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3-디플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 527 [M+H].

[0187] 실시예 12: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-플루

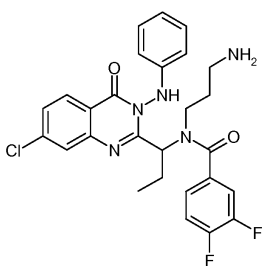
오로벤즈아미드(8).



[0188]

[0189] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 509 [M+H].

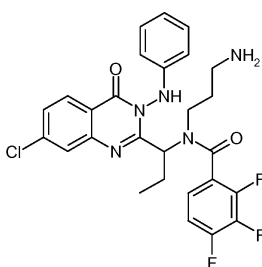
[0190] 실시예 13: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3,4-디플루오로벤즈아미드(9).



[0191]

[0192] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,4-디플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 527 [M+H].

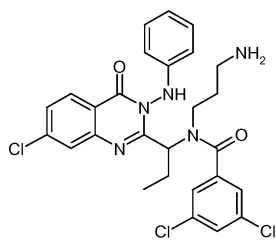
[0193] 실시예 14: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-2,3,4-트리플루오로벤즈아미드(10).



[0194]

[0195] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3,4-트리플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 545 [M+H].

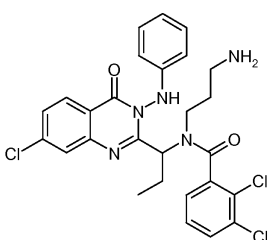
[0196] 실시예 15: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3,5-디클로로벤즈아미드(11).



[0197]

[0198] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,5-디클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 560 [M+H].

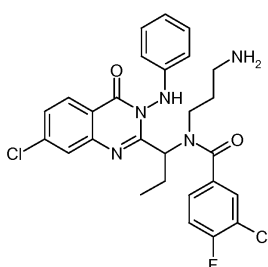
[0199] 실시예 16: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-2,3-디클로로벤즈아미드(12).



[0200]

[0201] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3-디클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 560 [M+H].

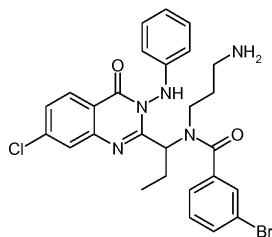
[0202] 실시예 17: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-클로로-4-플루오로벤즈아미드(13).



[0203]

[0204] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-클로로-4-플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 543 [M+H].

[0205] 실시예 18: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-브로모벤즈아미드(14).



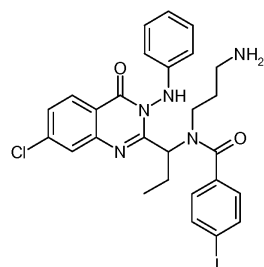
[0206]

[0207]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-브로모 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 570 [M+H].

[0208]

실시예 19: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-요오도벤즈아미드(15).



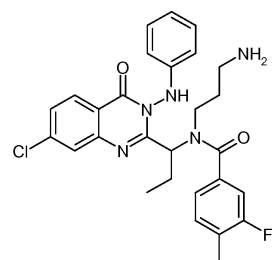
[0209]

[0210]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-요오도 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 617 [M+H].

[0211]

실시예 20: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-플루오로-4-메틸벤즈아미드(16).



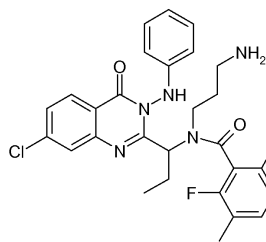
[0212]

[0213]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-플루오로-4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 523 [M+H].

[0214]

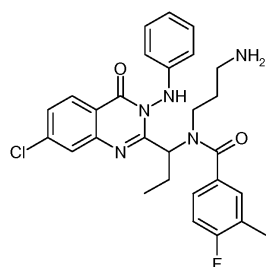
실시예 21: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-2,6-디플루오로-3-메틸벤즈아미드(17).



[0215]

[0216] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,6-디플루오로-3-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 541 [M+H].

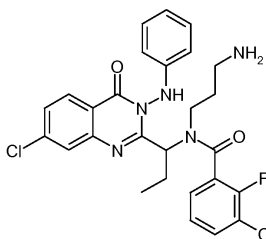
[0217] 실시예 22: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-플루오로-3-메틸벤즈아미드(18).



[0218]

[0219] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-플루오로-3-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 523 [M+H].

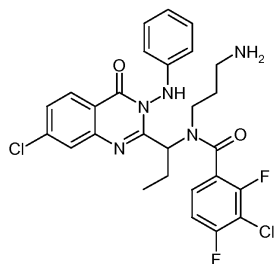
[0220] 실시예 23: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-클로로-2-플루오로벤즈아미드(19).



[0221]

[0222] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 543 [M+H].

[0223] 실시예 24: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-클로로-2,4-디플루오로벤즈아미드(20).



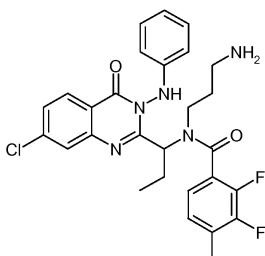
[0224]

[0225]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-클로로-2,4-디플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 561 [M+H].

[0226]

실시예 25: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-2,3-디플루오로-4-메틸벤즈아미드(21).



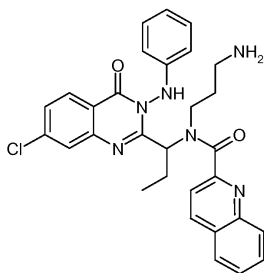
[0227]

[0228]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3-디플루오로-4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 541 [M+H].

[0229]

실시예 26: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]퀴놀린-2-카르복스아미드(22).



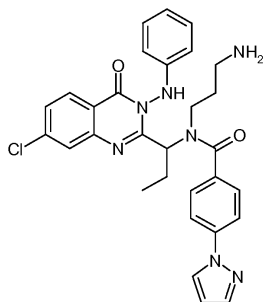
[0230]

[0231]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 퀴놀린-2-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 542 [M+H].

[0232]

실시예 27: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미드(23).



[0233]

[0234]

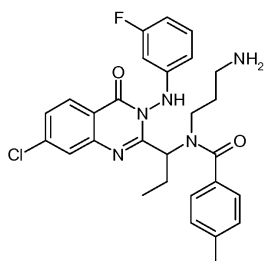
상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-피라졸-일 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 557 [M+H].

[0235]

실시예

28:

N-(3-아미노프로필)-N-(1-{7-클로로-3-[(3-플루오로페닐)아미노]-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일}프로필)-4-메틸벤즈아미드(24).



[0236]

[0237]

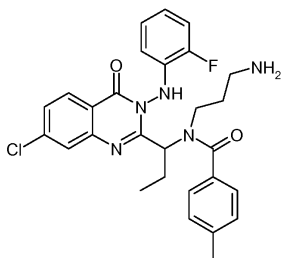
상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 페닐 히드라진 대신에 3-플루오로 페닐 히드라진을 사용하고, (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 523 [M+H].

[0238]

실시예

29:

N-(3-아미노프로필)-N-(1-{7-클로로-3-[(2-플루오로페닐)아미노]-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일}프로필)-4-메틸벤즈아미드(25).



[0239]

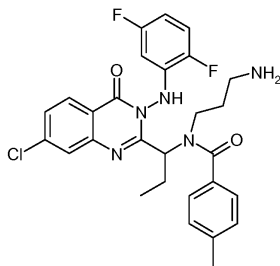
[0240]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 페닐 히드라진 대신에 2-플루오로 페닐 히드라진을 사용하고, (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 523 [M+H].

[0241]

실시예 30: N-(3-아미노프로필)-N-(1-{7-클로로-3-[(2,5-디플루오로페닐)아미노]-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-

2-일}프로필)-4-메틸벤즈아미드(26).



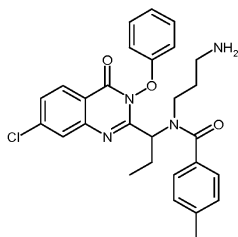
[0242]

[0243]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 페닐 히드라진 대신에 2,5-디플루오로 페닐 히드라진을 사용하고, (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 541 [M+H].

[0244]

실시예 31: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-6-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드(27).



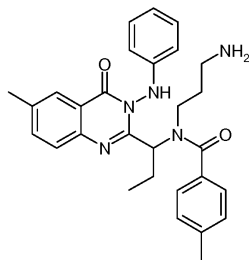
[0245]

[0246]

상기 화합물을 "일반적인 절차 A"에 기술된 바와 같이, 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 2-아미노-4-클로로 벤조산 대신에 2-아미노-5-클로로 벤조산을 사용하고, (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용함으로써 합성하였다. LCMS: m/e 505 [M+H].

[0247]

실시예 32: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-6-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드(28).



[0248]

[0249]

본 화합물을 "일반적인 절차 A"에 기술된 바와 같이, 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 2-아미노-4-클로로 벤조산 대신에 2-아미노-5-메틸 벤조산을 사용하고, (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용함으로써 합성하였다. LCMS: m/e 484 [M+H].

[0250]

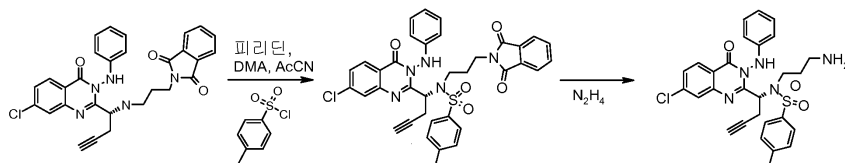
실시예 33: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페녹시-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드(29).

[0251]

[0252] 본 화합물을 "일반적인 절차 A"에 기술된 바와 같은 절차로, 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 페닐 히드라진 대신에 *O*-페닐 히드록실아민을 사용하고, (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 *N*-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용함으로써 합성하였다. LCMS: *m/e* 506 [M+H].

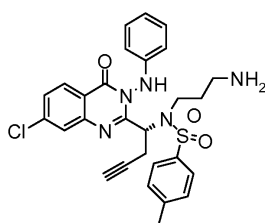
[0253] 실시예 34: 일반적인 절차 B

[0254] 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온의 설폰화 에 이은 탈보호.



[0255]

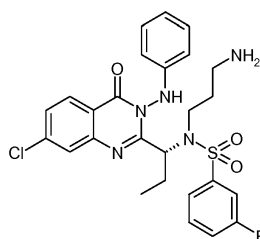
[0256] 실시예 35: *N*-(3-아미노-프로필)-*N*-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-4-메틸-벤젠설폰아미드(30)의 합성.



[0257]

[0258] 피리딘(0.5ml)중의 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온(52.6mg, 0.10 μmol)의 용액을 각각의 설폰일 클로라이드(이 경우에, 4-메틸 벤젠설폰일 클로라이드, DMA/AcCN(1:1) 중의 0.25M 용액, 0.5ml, 0.125 μmol)로 처리하였다. 혼합물을 45°C에서 24h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 MeOH(1.0ml)에 넣고, 히드라진(0.25ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 수득하였다. 수율(10.4mg, 20%). LCMS: *m/e* 551 [M+H].

[0259] 실시예 36: *N*-(3-아미노프로필)-*N*-[(1R)-1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-플루오로벤젠설폰아미드(31).

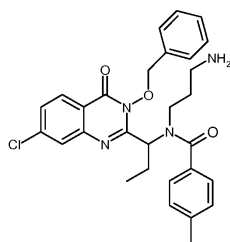


[0260]

[0261] 상기 화합물을 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 *N*-Boc-D-2-아미노 부티르산을 사용하고, 일반적인 절차 B에서 기술된 바와 같이 3-플루오로 벤젠설폰일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: *m/e* 545 [M+H].

[0262] 실시예 37: *N*-(3-아미노프로필)-*N*-{1-[3-(벤질옥시)-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일]프로필}-4-메

틸벤즈아미드(32).



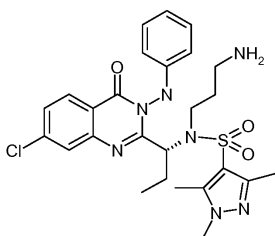
[0263]

[0264]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 페닐 히드라진 대신에 O-벤질 히드록실 아민을 사용함으로써 "일반적인 절차 A"에서 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 520 [M+H].

[0265]

실시예 38: N-(3-아미노프로필)-N-[(1R)-1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드(33).



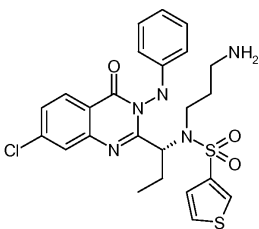
[0266]

[0267]

상기 화합물을 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-D-2-아미노 부티르산을 사용하고, 일반적인 절차 B에 기술된 바와 같이 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-설폰일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 559 [M+H].

[0268]

실시예 39: N-(3-아미노프로필)-N-[(1R)-1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]티오펜-3-설폰아미드(34).



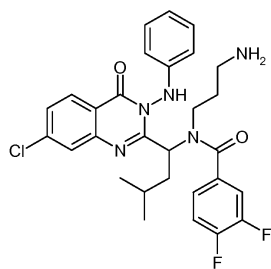
[0269]

[0270]

상기 화합물을 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-D-2-아미노 부티르산을 사용하고, 일반적인 절차 B에서 기술된 바와 같이 티오펜-3-설폰일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, "일반적인 절차 A"에서 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 533 [M+H].

[0271]

실시예 40: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3-메틸부틸]-3,4-디플루오로벤즈아미드(35).

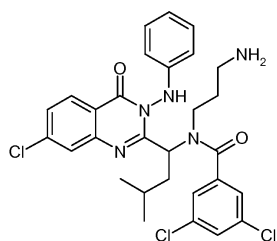


[0272]

[0273] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-류신을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,4-디플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 555 [M+H].

[0274]

실시예 41: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3-메틸부틸]-3,5-디클로로벤즈아미드(36).

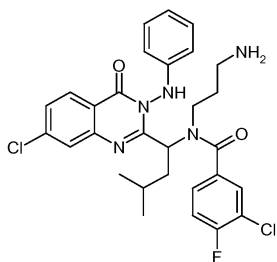


[0275]

[0276] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-류신을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,5-디클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 588 [M+H].

[0277]

실시예 42: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3-메틸부틸]-3-클로로-4-플루오로벤즈아미드(37).

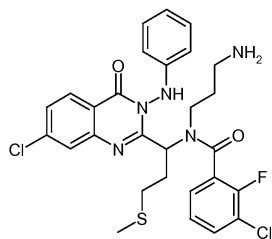


[0278]

[0279] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-류신을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-클로로-4-플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 571 [M+H].

[0280]

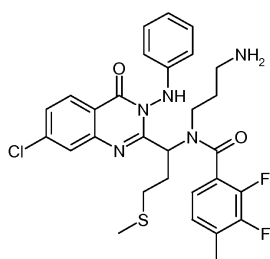
실시예 43: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3-(메틸티오)프로필]-3-클로로-2-플루오로벤즈아미드(38).



[0281]

[0282] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-메티오닌을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 589 [M+H].

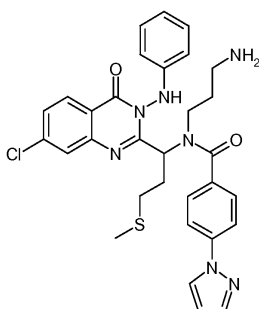
[0283] 실시예 44: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3-(메틸티오)프로필]-2,3-디플루오로-4-메틸벤즈아미드(39).



[0284]

[0285] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-메티오닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3-디플루오로-4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 587 [M+H].

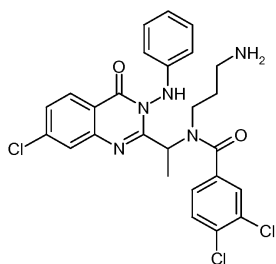
[0286] 실시예 45: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3-(메틸티오)프로필]-4-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미드(40).



[0287]

[0288] 상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-메티오닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-피라졸-1-일-벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 603 [M+H].

[0289] 실시예 46: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)에틸]-3,4-디클로로벤즈아미드(41).



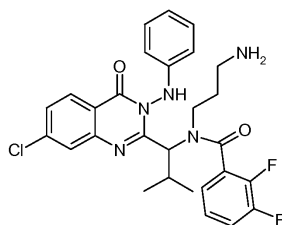
[0290]

[0291]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,4-디클로로-벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 546 [M+H].

[0292]

실시예 47: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸프로필]-2,3-디플루오로벤즈아미드(42).



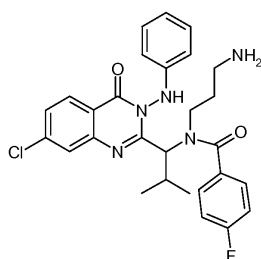
[0293]

[0294]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-발린을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3-디플루오로-벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 541 [M+H].

[0295]

실시예 48: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸프로필]-4-플루오로벤즈아미드(43).



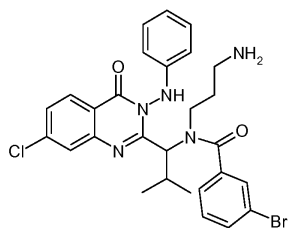
[0296]

[0297]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-발린을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-플루오로-벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 523 [M+H].

[0298]

실시예 49: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸프로필]-3-브로모벤즈아미드(44).



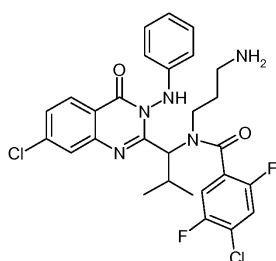
[0299]

[0300]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-발린을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-브로모-벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 584 [M+H].

[0301]

실시예 50: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸프로필]-4-클로로-2,5-디플루오로벤즈아미드(45).



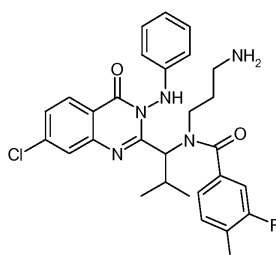
[0302]

[0303]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-발린을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,5-디플루오로-4-클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 575 [M+H].

[0304]

실시예 51: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸프로필]-3-플루오로-4-메틸벤즈아미드(46).



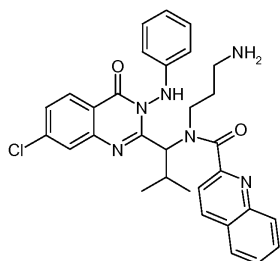
[0305]

[0306]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-발린을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-플루오로-4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 537 [M+H].

[0307]

실시예 52: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸프로필]퀴놀린-2-카르복스아미드(47).



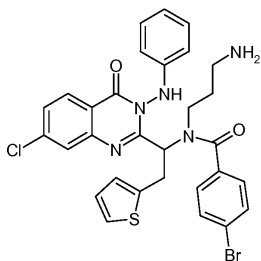
[0308]

[0309]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-발린을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 퀴놀린-2-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 556 [M+H].

[0310]

실시예 53: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(2-티에닐)에틸]-4-브로모벤즈아미드(48).



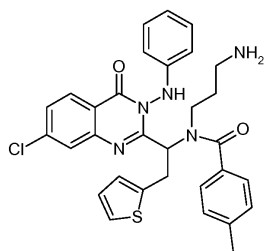
[0311]

[0312]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-베타-(2-티에닐)-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-브로모 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 638 [M+H].

[0313]

실시예 54: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(2-티에닐)에틸]-4-메틸벤즈아미드(49).



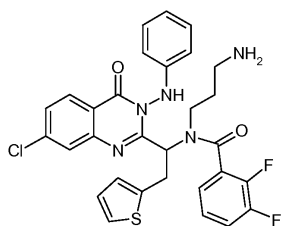
[0314]

[0315]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-베타-(2-티에닐)-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 573 [M+H].

[0316]

실시예 55: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(2-티에닐)에틸]-2,3-디플루오로벤즈아미드(50).



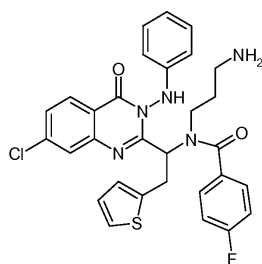
[0317]

[0318]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-베타-(2-티에닐)-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3-디플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 595 [M+H].

[0319]

실시예 56: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(2-티에닐)에틸]-4-플루오로벤즈아미드(51).



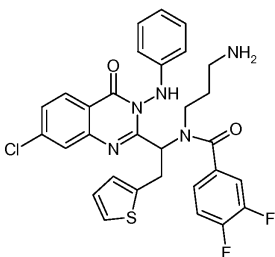
[0320]

[0321]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-베타-(2-티에닐)-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 577 [M+H].

[0322]

실시예 57: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(2-티에닐)에틸]-3,4-디플루오로벤즈아미드(52).



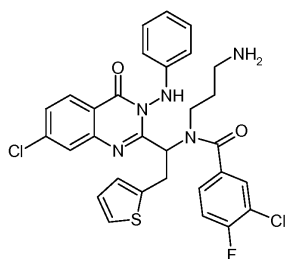
[0323]

[0324]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-베타-(2-티에닐)-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,4-디플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 595 [M+H].

[0325]

실시예 58: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(2-티에닐)에틸]-3-클로로-4-플루오로벤즈아미드(53).



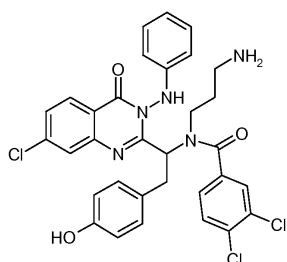
[0326]

[0327]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-베타-(2-티에닐)-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3-클로로-4-플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 611 [M+H]

[0328]

실시예 59: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(4-히드록시페닐)에틸]-3,4-디클로로벤즈아미드(54).



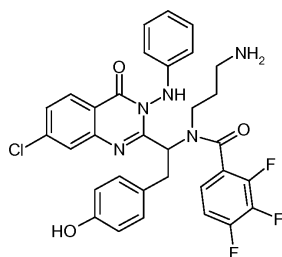
[0329]

[0330]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-티로신을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 3,4-디클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 638 [M+H].

[0331]

실시예 60: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-2-(4-히드록시페닐)에틸]-2,3,4-트리플루오로벤즈아미드(55).



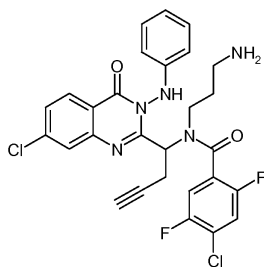
[0332]

[0333]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-티로신을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3,4-트리플루오로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 623 [M+H].

[0334]

실시예 61: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-인-1-일]-4-클로로-2,5-디플루오로벤즈아미드(56).



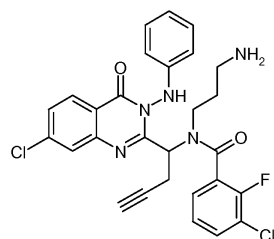
[0335]

[0336]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 DL-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,5,-디플루오로-4-클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 571 [M+H].

[0337]

실시예 62: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-인-1-일]-3-클로로-2-플루오로벤즈아미드(57).



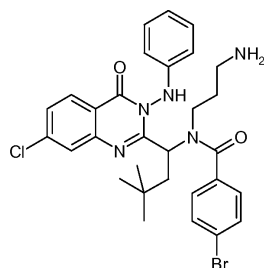
[0338]

[0339]

상기 화합물을 DL-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같이 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 553 [M+H].

[0340]

실시예 63: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)-3,3-디메틸부틸]-4-브로모벤즈아미드(58).



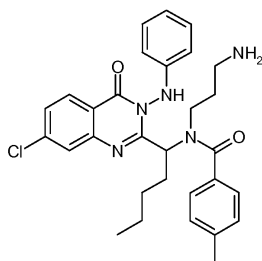
[0341]

[0342]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 베타-3차 부틸-N-Boc-DL-알라닌을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-브로모 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 612 [M+H].

[0343]

실시예 64: N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)펜틸]-4-메틸벤즈아미드(59).



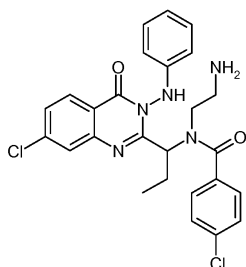
[0344]

[0345]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 2-아미노 헥산산을 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 533 [M+H].

[0346]

실시예 65: N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-클로로 벤즈아미드(60).



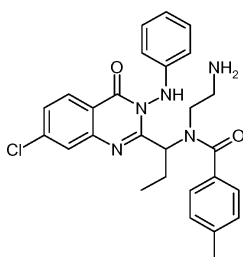
[0347]

[0348]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온알데히드 대신에 (1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세트알데히드를 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-클로로 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 511 [M+H].

[0349]

실시예 66: N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-메틸벤즈아미드(61).



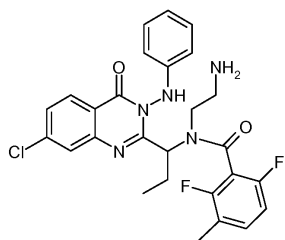
[0350]

[0351]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온알데히드 대신에 (1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세트알데히드를 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 491 [M+H].

[0352]

실시예 67: N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-2,6-디플루오로-3-메틸벤즈아미드(62).



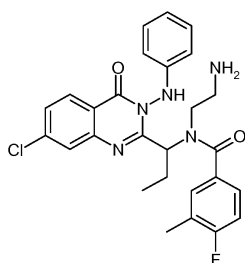
[0353]

[0354]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온알데히드 대신에 (1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세트알데히드를 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,6-디플루오로-3-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 527 [M+H].

[0355]

실시예 68: N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-4-플루오로-3-메틸벤즈아미드(63).



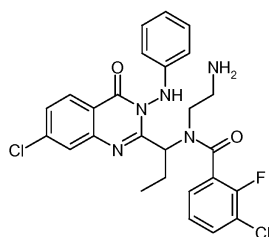
[0356]

[0357]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온알데히드 대신에 (1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세트알데히드를 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 4-플루오로-3-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 509 [M+H].

[0358]

실시예 69: N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-3-클로로-2-플루오로벤즈아미드(64).



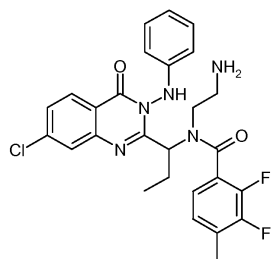
[0359]

[0360]

상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온알데히드 대신에 (1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세트알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 529 [M+H].

[0361]

실시예 70: N-(2-아미노에틸)-N-[1-(3-아닐리노-7-클로로-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)프로필]-2,3-디플루오로-4-메틸벤즈아미드(65).



[0362]

[0363]

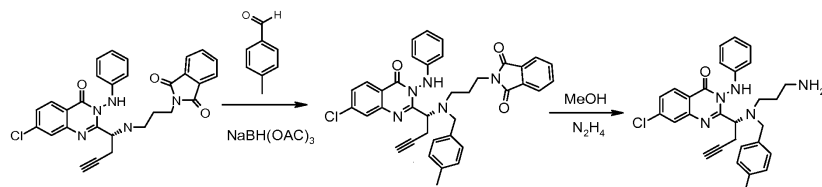
상기 화합물을 일반적인 절차 A에 기술된 바와 같은 (R)-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 N-Boc-DL-2-아미노 부티르산을 사용하고, 3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온알데히드 대신에 (1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세트알데히드를 사용하고, 2-플루오로-3-클로로 벤조산 대신에 2,3-디플루오로-4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 A에서와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 527 [M+H].

[0364]

실시예 71: 일반적인 절차 C

[0365]

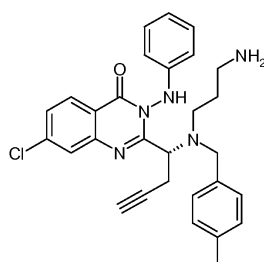
2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온의 환원성 아민화에 이은 탈보호.



[0366]

[0367]

실시예 72: 2-{(R)-1-[(3-아미노-프로필)-(4-메틸-벤질)-아미노]-부트-3-이닐}-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온 (66).



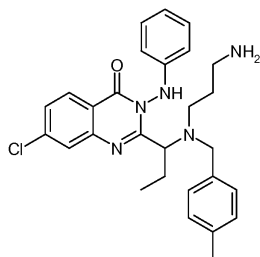
[0368]

[0369]

디클로로에탄(0.5ml) 중의 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온(52.6mg, 0.10 μmol)의 용액을 각각의 알데히드(이 경우에, 4-메틸 벤즈알데히드, DCE 중의 0.25M 용액, 0.8ml, 0.2 μmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 MeOH(1.0ml) 중에 넣고, 히드라진(0.25ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 수득하였다. 수율(14mg, 24%). LCMS: m/e 500 [M+H].

[0370]

실시예 73: 2-{1-[(3-아미노프로필)(4-메틸-벤질)아미노]프로필}-3-아닐리노-7-클로로-3H-퀴나졸린-4-온(67).



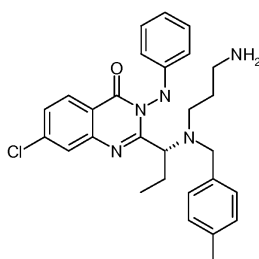
[0371]

[0372]

상기 화합물을 (R)-2-(3-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필)이소인돌린-1,3-디온 대신에 2-{3-[1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-프로필아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 C에 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 491 [M+H].

[0373]

실시예 74: 2-[(R)-1-[(3-아미노-프로필)-(4-메틸-벤질)-아미노]-프로필]-7-클로로-3-페닐아미노-3H-퀴나졸린-4-온(68).



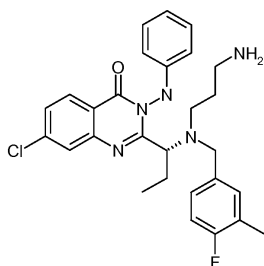
[0374]

[0375]

상기 화합물을 (R)-2-(3-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필)이소인돌린-1,3-디온 대신에 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-프로필아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 C에 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 491 [M+H].

[0376]

실시예 75: 2-[(1R)-1-[(3-아미노프로필)(4-플루오로-3-메틸벤질)아미노]프로필]-3-아닐리노-7-클로로-3H-퀴나졸린-4-온(69).



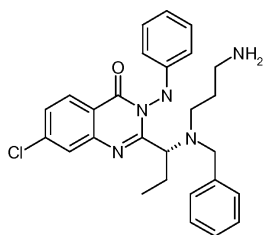
[0377]

[0378]

상기 화합물을 (R)-2-(3-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필)이소인돌린-1,3-디온 대신에 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-프로필아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온을 사용하고, 4-메틸 벤즈알데히드 대신에 4-플루오로-3-메틸 벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 C에 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS: m/e 508.04 [M+H].

[0379]

실시예 76: 2-[(1R)-1-[(3-아미노프로필)(벤질)아미노]프로필]-3-아닐리노-7-클로로-3H-퀴나졸린-4-온(70).



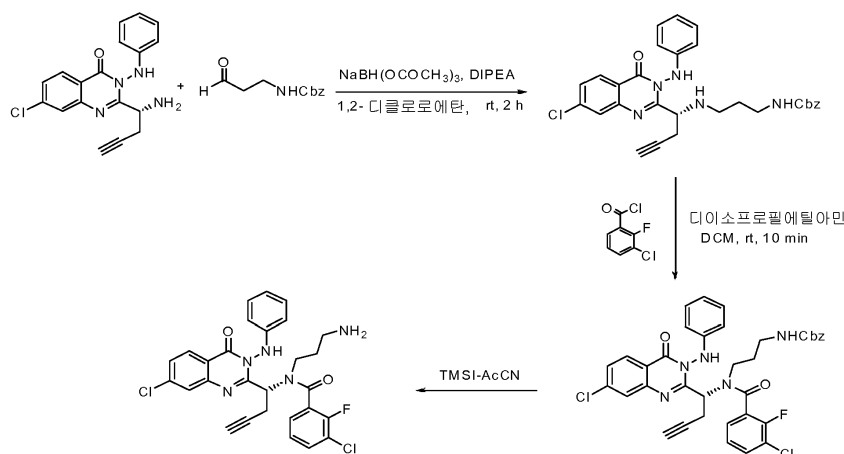
[0380]

[0381]

상기 화합물을 (R)-2-(3-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필)이소인돌린-1,3-디온 대신에 2-{3-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-프로필아미노]-프로필}-이소인돌-1,3-디온을 사용하고, 4-메틸 벤즈알데히드 대신에 벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 C에 기술된 바와 같이 합성하였다. 수율(16 %). LCMS: m/e 477.04 [M+H].

[0382]

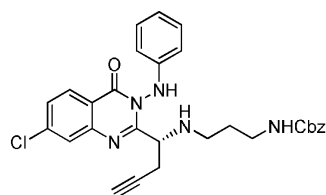
실시예 77: 일반적인 절차 D; (R)-N-(3-아미노프로필)-3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미드(1)의 합성.



[0383]

[0384]

실시예 78: (R)-벤질 3-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필 카르바메이트.



[0385]

[0386]

(R)-2-(1-아미노부트-3-이닐)-7-클로로-3-(페닐아미노)퀴나졸린-4(3H)-온(185mg, 0.54mmol)을 1,2-디클로로에탄(10ml) 중에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(1.62mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 이때 3-N-카르보닐옥시벤질 프로판알데히드(0.59mmol) 및 소듐트리아세톡시하이드라이드(1.18mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반되게 함에 따라 LCMS가 수 시간 후에 출발 물질의 존재를 나타내었다. 완료 시, 반응물을 탄산나트륨 용액으로 켄칭시키고, 100ml의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 제거하여 (R)-벤질 3-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필카르바메이트(>90%)를 수득하였다. M.p. = 63-65℃;

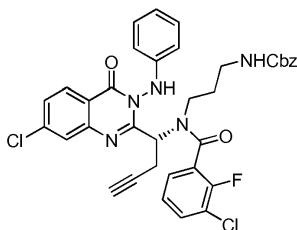
400 MHz ^1H NMR (DMSO-

d_6) δ : 9.09 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$, 1H), 7.83 (s, br, 1H), 7.59-7.56 (dd, $J=2.0$; 6.4, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 6.83 (t, $J=7.6$, 1H), 6.67 (d, $J=8.0$, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.20 (s, br, 1H), 4.00, s, br, 1H), 3.03-2.98 (dd, 2H), 2.75-2.5 (m, 3H), 2.3 (m, br 2H), 1.46 (m, 2H); LCMS: 530 [M+H].

[0387]

[0388]

실시예 79: (R)-벤질 3-(3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미도)프로필 카르바메이트.



[0389]

[0390]

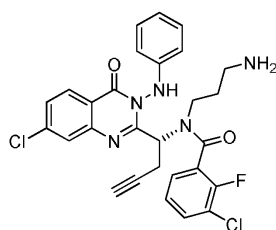
(R)-벤질 3-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐아미도)프로필카르바메이트(0.28g, 0.53mmol)를 디클로로메탄(5ml) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민(0.22ml, 1.60mmol)을 첨가한 후, 2-플루오로-3-클로로벤조일 클로라이드(0.112g, 0.58mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 대기 하에서, 반응이 종결될 때까지(LC/MS)(총 5분) 교반하였다. 혼합물을 추가의 10분 동안 교반하고, 디클로로메탄(50ml)로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액(5ml), 물(5ml X 2) 및 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하여 (R)-벤질 3-(3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미도)프로필-카르바메이트를 오렌지색 고형물(0.31g, 0.45mmol, 84%)로서 수득하였다. mp 103-105°C.

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.41-8.94 (m, 1H), 8.21-5.62 (m, 16H), 5.35-4.80 (m, 2H), 3.46-1.15 (m, 11H). LC/MS: 686 [M+H].

[0391]

[0392]

실시예 80: (R)-N-(3-아미노프로필)-3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미드(1).



[0393]

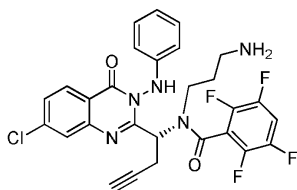
[0394]

ACN(20ml) 중의 (R)-벤질 3-(3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미도) 프로필 카르바메이트(0.62g, 0.90mmol), 1-에티닐시클로헥센(0.478ml, 4.50mmol)에 요오도-트리메틸실란(1.3ml, 9.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 형성된 혼합물을 10% Na_2CO_3 수용액(40ml)으로 켄칭시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 DCM(2 x 30ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수(1 x 40ml)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 고형물(1.2g)을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼(25%-50% EtOAc/Hex) 상에서 분리시켜 (R)-N-(3-아미노프로필)-3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미드(0.24g, 48%)를 수득하였다; mp 175°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.39-8.94 (m, 1H), 8.18-5.90 (m, 11H), 5.00-4.74 (m, 1H), 4.00-0.85 (m, 11H). LC/MS: 552 [M+H].

[0395]

실시예 81: N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일-부트-3-이닐)-2,3,5,6-테트라플루오로-벤즈아미드(71)].



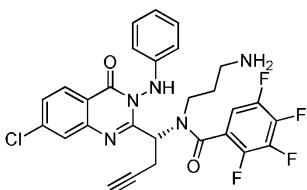
[0397]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 1,2,4,5 테트라플루오로 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. 156-158℃.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.21-9.04 (m, 1H), 8.18-7.52 (m, 4H), 7.31-7.05 (m, 2H), 6.97-6.63 (m, 2H), 6.58-6.22 (m, 1H), 5.02-4.83 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.81-2.84 (m, 4H), 2.93-2.60 (m, 1H), 2.56-1.37 (m, 5H).

[0399]

실시예 82: (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3,4,5-테트라플루오로벤즈아미드(72).



[0401]

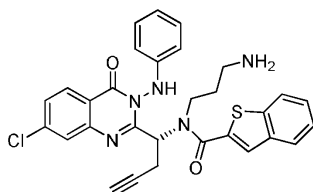
상기 화합물을 2,3,4,5 테트라플루오로 벤조일 클로라이드 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. = 155-158℃;

400

MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.4-4.8 (m,12H), 4.0-0.8 (m, 10H); LCMS: 572 [M+H].

[0403]

실시예 83: (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드(73).



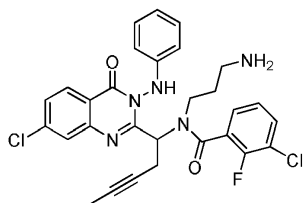
[0405]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. = 103-106℃;

400 MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.3-5.7 (m,16H), 4.1-0.7 (m, 10H); LCMS: 556 [M+H].

[0407]

실시예 84: N-(3-아미노프로필)-3-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)펜트-3-이닐)-2-플루오로벤즈아미드(74).

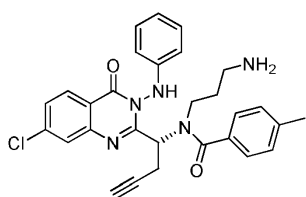


[0409]

[0410] 상기 화합물을 (R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-이노산 대신에 (DL)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-헥스-4-이노산을 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. = 185-190℃;

[0411] ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.4-4.9 (m, 14H), 4.1-1.0 (m, 12H); LCMS: 566 [M+H].

[0412] 실시예 85: N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-4-메틸-벤즈아미드(75).

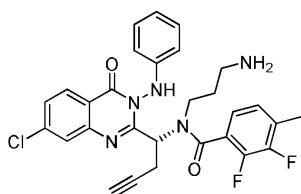


[0413]

[0414] 상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 4-메틸 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. = 130-133℃(Dec.);

[0415] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.2-6.3 (m, 15H), 4.0-0.8 (m, 13H); LCMS: 514 [M+H].

[0416] 실시예 86: N-(3-아미노-프로필)-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2,3-디플루오로-4-메틸-벤즈아미드(76).

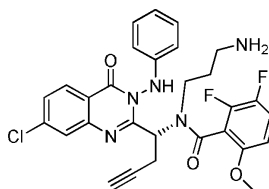


[0417]

[0418] 상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,3-디플루오로-4-메틸 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. = 175-180℃;

[0419] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.7-6.2 (m, 13H), 4.9-1.2 (m, 13H); LCMS: 550 [M+H].

[0420] 실시예 87: (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로-6-메톡시벤즈아미드(77).



[0421]

[0422]

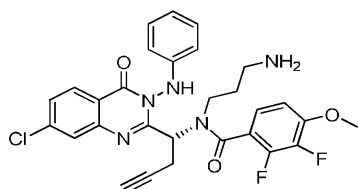
상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,3-디-플루오로-6-메톡시 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. 138-145℃.

¹H NMR 400 MHz (DMSO): δ 9.17-8.9 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.68 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 4H), 7.19-7.04 (m, 3H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.69-6.51 (m, 3H), 6.24-6.18 (m, 1H), 4.89 (d, J=10.56Hz 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.64-3.36 (m, 2H), 3.19-2.88 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H). LCMS: m/e 566 [M+H].

[0423]

[0424]

실시예 88: (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로-4-메톡시벤즈아미드(78).



[0425]

[0426]

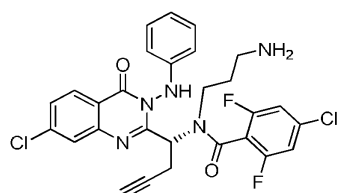
상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,3-디-플루오로-4-메톡시 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. 135-140℃.

¹H NMR (DMSO): δ 9.12-9.00 (m, 1H), 8.14-6.48 (m, 13H), 5.28 (br, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 1H). LCMS: m/e 566.17 [M+H].

[0427]

[0428]

실시예 89: (R)-N-(3-아미노프로필)-4-클로로-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,6-디플루오로-벤즈아미드(79).



[0429]

[0430]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,6-디-플루오로-4-클로로 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. 140-145℃.

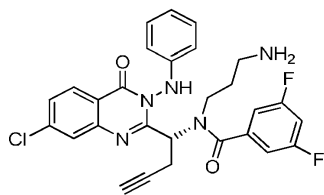
¹H NMR (DMSO): δ 9.09-9.05 (m, 1H), 8.11-07 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 7.35-7.17 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.56-6.54 (d, J=8.22 Hz, 1H), 6.28-6.26 (d, J=8.22Hz, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 3.94-3.62 (m, 2H), 3.16-2.93 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 2H). LCMS: m/e 571 [M+H].

[0431]

[0432]

실시예 90: (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-

이닐)-3,5-디플루오로벤즈아미드(80).



[0433]

[0434]

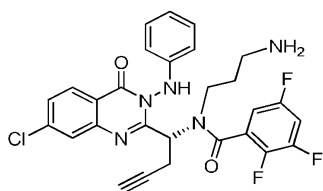
상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 3,5-디-플루오로 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. M.p. 165-167°C.

LCMS: m/e 536 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H).

[0435]

[0436]

실시예 91: (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3,5-트리플루오로벤즈아미드(81).



[0437]

[0438]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,3,5-트리-플루오로 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. m.p. 168-170°C.

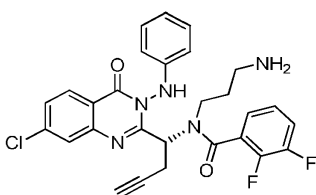
LC-

MS: m/e 554 [M+H]. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.04 (t, J=13.2Hz), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.15 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.97 (br s, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.06 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 1H), 1.26 (m, 1H).

[0439]

[0440]

실시예 92: (R)-N-(3-아미노프로필)-N-(1-(7-클로로-4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로퀴나졸린-2-일)부트-3-이닐)-2,3-디플루오로벤즈아미드(82).



[0441]

[0442]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,3-디-플루오로 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 D에 기술된 바와 같이 합성하였다. m.p. 168-170 °C.

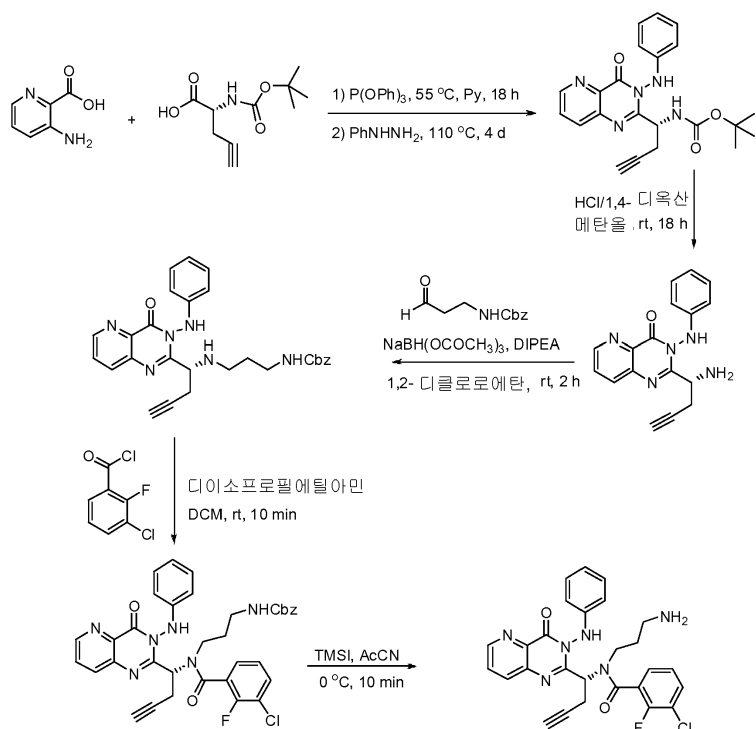
LC-

MS: m/e 536 [M+H]. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.04 (t, J=13.2Hz), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.15 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.97 (br s, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.06 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 1H), 1.26 (m, 1H).

[0443]

[0444]

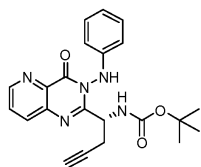
실시예 93: 일반적인 절차 E; (R)-N-(3-아미노프로필)-3-클로로-2-플루오로-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미드(83)의 합성.



[0445]

[0446]

실시예 94: (R)-3차-부틸 1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐카르바메이트.



[0447]

[0448]

피리딘(무수, 50ml) 중의 3-아미노피콜린산(1.94g, 14.06mmol) 및 D-boc-프로파르길글리신의 혼합물에 트리페닐포스파이트(4.43ml, 16.87mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55°C에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 페닐 히드라진(1.66ml, 16.87mmol)을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 110°C에서 4일 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 250ml의 EtOAc 및 80ml의 물을 잔류물에 첨가하였다. 유기층을 분리시킨 후, 염수(80ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 헥산/EtOAc(1:1)로 용리되는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-3차-부틸 1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐카르바메이트(2.12g, 37 %)를 연갈색 고형물로서 수득하였다. M.p. 108-110°C.

LCMS: m/e 406 [M+H]. ¹H NMR, 400MHz (CDCl₃): δ 8.87

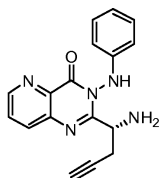
(d, J = 4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H),

6.78 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.10-2.62 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0449]

[0450]

실시예 95: (R)-2-(1-아미노부트-3-이닐)-3-(페닐아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온.



[0451]

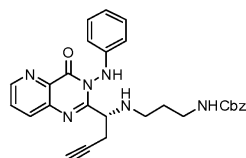
[0452] 메탄올(15ml) 중의 (R)-3차-부틸 1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐카르바메이트(1.20g, 2.96mmol)의 용액에 4.5ml의 HCl(1,4-디옥산 중의 4.0M)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 수행하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 (R)-2-(1-아미노부트-3-이닐)-3-(페닐아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(1.1g)을 연갈색 고형물로서 수득하였다. M.p. 206-208℃.

LCMS: m/e 306 [M+H].

¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆): δ 9.34 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.0 Hz and 3.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, *J* = 8 Hz, 1H), 4.98 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.11 (m, 2H).

[0453]

[0454] 실시예 96: (R)-벤질 3-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필카르바메이트.



[0455]

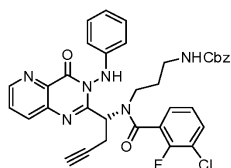
[0456] 1,2-디클로로에탄(20ml) 중의 (R)-2-(1-아미노부트-3-이닐)-3-(페닐아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(500mg, 1.46mmol) 및 디이소프로필에틸아민(638 μl, 3.66mmol)의 용액에 3-[(벤질옥시카르보닐)아미노]프로피온알데히드(303mg, 1.46mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(620mg, 2.93mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 10ml의 탄산나트륨을 첨가하였다. 200ml의 1,2-디클로로에탄 및 40ml의 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수(50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 CH₂Cl₂/CH₃OH(18:1)로 용리되는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-벤질 3-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필 카르바메이트(365mg, 50 %)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. M.p. 75-77℃.

LCMS: m/e 497

[M+H]. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.85 (dd, *J* = 6.4 Hz and 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.03 (m, 4H).

[0457]

[0458] 실시예 97: (R)-벤질 3-(3-클로로-2-플루오로-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미도)프로필카르바메이트.



[0459]

[0460] 디클로로메탄(무수, 2.0ml) 중의 (R)-벤질 3-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐아미노)프로필카르바메이트(130mg, 0.262mmol) 및 디이소프로필에틸아민(50 μl, 0.288mmol)의 용액에 3-클로로-2-플루오로벤조일 클로라이드(55mg, 0.288mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 10분 동안 수행

하였다. 150ml의 디클로로메탄을 반응 혼합물에 첨가한 후, 포화된 NaHCO_3 용액(30ml), 물(30ml), 및 염수(30ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 헥산/EtOAc(1:1)로 용리되는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-벤질 3-(3-클로로-2-플루오로-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미도)프로필카르바메이트(125mg, 74 %)를 담황색 고형물로서 수득하였다. M.p. 100-102°C.

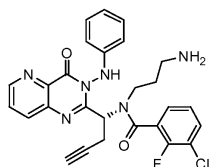
LCMS: m/e 306 [M+H].

^1H NMR (400MHz) (DMSO- d_6): δ 9.34 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0 Hz and 3.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.11 (m, 2H).

[0461]

[0462]

실시예 98: (R)-N-(3-아미노프로필)-3-클로로-2-플루오로-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미드(83).



[0463]

[0464]

아세트니트릴(2ml) 중의 (R)-벤질 3-(3-클로로-2-플루오로-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미도)프로필카르바메이트(100mg, 0.153mmol)의 용액에 요오도트리메틸실란(83 μl , 0.613mmol)을 0°C에서 서서히 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 0.5ml의 포화된 NaHCO_3 용액을 첨가하여 반응을 켜치시켰다. 100ml의 디클로로메탄을 반응 혼합물에 첨가한 후, 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분석용 HPLC에 의해 정제하였다. 형성된 생성물(TFA 염)을 디클로로메탄(100ml) 중에 용해시키고, 포화된 NaHCO_3 용액(20ml), 포화된 NaCl 용액(20ml)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. EtOAc(2ml) 중의 잔류물의 용액에 HCl:EtOAc(3.0 M, 1.0ml)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 농축시켜 (R)-N-(3-아미노프로필)-3-클로로-2-플루오로-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미드(40mg, 44 %, 2HCl)를 담황색 고형물로서 수득하였다. M.p. 198-200°C.

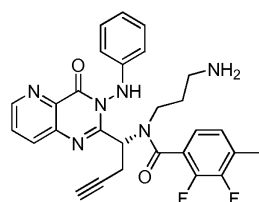
LCMS: m/e 519 [M+H]. ^1H NMR

(CD_3OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.65-2.29 (m, 2H), 2.01-1.59 (m, 2H), 1.19 (m, 4H).

[0465]

[0466]

실시예 99: (R)-N-(3-아미노프로필)-2,3-디플루오로-4-메틸-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미드(84).



[0467]

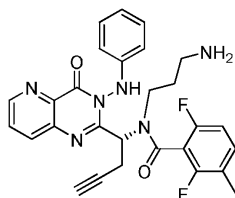
[0468]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,3-디-플루오로-4-메틸 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 E에 기술된 바와 같이 합성하였다(황색 고형물로서). M.p. 185-187°C.

LCMS: m/e 517 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.18 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.67 (m, 2H).

[0469]

실시예 100: (R)-N-(3-아미노프로필)-2,6-디플루오로-3-메틸-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미드(85).



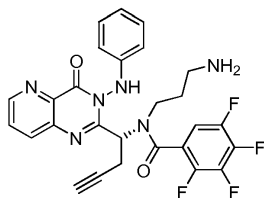
[0471]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,6-디-플루오로-3-메틸 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 E에 기술된 바와 같이 합성하였다(황색 고형물로서). M.p. 198-200°C.

LCMS: m/e 517 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.14 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.38-3.21 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.24 (s, 2H).

[0473]

실시예 101: (R)-N-(3-아미노프로필)-2,3,4,5-테트라플루오로-N-(1-(4-옥소-3-(페닐아미노)-3,4-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)부트-3-이닐)벤즈아미드(86).



[0475]

상기 화합물을 2-플루오로-3-클로로 벤조일 클로라이드 대신에 2,3,4,5-테트라-플루오로 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 일반적인 절차 E에 기술된 바와 같이 합성하였다(담황색 고형물로서). M.p. 180-182°C.

LCMS: m/e 539 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.24 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.96-7.71(m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.94-6.67 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (br, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H).

[0477]

실시예 102: HsEg5 ATP아제 활성 및 화합물 억제에 대한 형광 검출

정제된 HsEg5 모터(motor) 분획을 실온에서 20분 동안 예비성형된 MT 폴리머(Cytoskeleton, Denver, CO)와 혼합하여 활성화시켰다. MT 활성화된 ATP아제 활성을, 커플링된-효소 검정이 ADP의 축적을 검출가능한 레조루핀(resorufin) 신호로 변환시킬 수 있는 ADP 퀘스트(ADP Quest)(DiscoverX, Fremont, CA)를 사용하여 측정하였다(도 1a). 형광은, 월락 빅터 2 플레이트 리더(Wallac Victor 2 plate reader)(Perkin-Elmer Life Sciences, Boston, MA)로 λ_{Ex} = 535nm 및 λ_{Em} = 590nm에서 측정하였다. ADP 퀘스트 키트로부터 시약 A 및 B를 등분하고, 사용 전에 -20°C에서 동결시켰다. 50mM 피페스(Pipes)(pH7.0), 5.0mM MgCl₂, 20 μM의 파클리탁셀 및 0.5 μM의 튜불린(tubulin)으로 구성된 반응 완충액 중에 제공된 ADP 시약을 사용하여 표준 곡선을 측정하였다. 동일한

완충액을 10nM의 HsEg5 농도로 K_m 를 측정하기 위해 사용하였다.

[0480] 억제제 스크리닝을 위해, 4 μ l의 화합물을 10 μ l의 MT-활성화된 HsEg5와 인큐베이션시킴으로써 화합물에 대한 최종 농도가 100 μ M 내지 5nM(1 내지 3개의 일련의 희석물, 최종 농도)에 이르게 하고, HsEg5에 대한 최종 농도가 10nM이도록 하였다. 혼합물을 온건하게 진탕하면서 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 스크리닝 검정은 모든 반응 웰 중에 0.3% DMSO를 함유하였다. 본 발명자들은 네가티브 대조군으로서 DMSO 만을 함유하는 웰을 사용하였고, 백그라운드(background)로서 APT 없는 웰을 사용하였다. 6 μ l의 ATP(최종 농도 20 μ M)를 첨가하여 ATP 가수분해 반응을 개시시켰다. 20 μ l-반응을 실온에서 10분 동안 진행되도록 한 후, 10 μ l의 시약 A 및 20 μ l의 시약 B를 첨가하였다. 실온에서 20분 진행시킨 후, 형광을 측정하고, 그래프패드 프리즘 버전 3.0(GraphPad Software, San Diego, CA)을 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0481] 실시예 103: 초고속 스크리닝(high-throughput screening)을 위한 로봇 셋팅

[0482] 초고속 스크리닝을 위해, 본 발명자들은 사이클론(Sciclone) ALH3000(Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) 및 멀티드롭(Multidrop) 384(Thermo Electron Corp, Waltham, MA)을 사용하여 형광 검정을 자동화하였다. 먼저, 스크리닝(10 μ M 또는 1 μ M) 및 IC₅₀ 측정(100 μ M 내지 5nM에서 10개의 데이터 포인트)을 위한 화합물 희석 플레이트를 코닝(Corning) 폴리프로필렌 V자형 바닥 96-웰 플레이트로 구성하였다. 두 경우 모두에서, 제 1 및 제 7 컬럼이 백그라운드(ATP 첨가 없음) 및 네가티브 대조군(DMSO 단독)을 함유하였다. 10 μ M 또는 1 μ M에서 화합물을 스크리닝하기 위해, 50 μ M 또는 5 μ M의 각 화합물 4 μ l를 20 μ l 검정 반응에 사용하였다. IC₅₀을 측정하기 위해, 모화합물 플레이트는 30mM의 스톡(stock) 농도로 24 μ l의 시험 화합물을 함유하였다. 30mM의 6 μ l의 각각의 시험 화합물을 컬럼 2의 각각의 웰에 첨가한 후, 사이클론 ALH3000을 사용하여 DMSO으로 1:3 희석을 연속하여 수행하였다. 234 μ l의 검정 완충액을 멀티드롭 384를 사용하여 첨가하였다. 이후, 4 μ l의 희석된 화합물을 20 μ l-반응에 사용하였다. 최종 농도는 원래 스톡의 1:300 희석된 것이다. 두번째로, 시약 공급원 플레이트를 각각 MT-활성화된 HsEg5, 시약 A 및 시약 B로 지정된 세개의 열(row)로 준비하였다. MT를 검정 완충액으로 희석하고, 실온에서 10분 동안 중합하였다. 사용 직전에, HsEg5 단백질을 얼음 위에서 해동시키고, 실온에서 20분 동안 MT 폴리머를 첨가하여 활성화시켰다. 이후, HsEg5/MT를 시약 공급원 플레이트의 A 열에 첨가하였다. 최종 검정 농도는 10nM HsEg5 및 500nM MT였다. 시약 A 및 B를 -20°C에서 저장하고, 실온에서 해동시킨 후, 시약 공급원 플레이트의 B & C 열에 옮겼다. 세번째로, 무-ATP 블랭크를 갖는 것 대신에 검정 완충액이 첨가되는 제 1 열의 웰을 제외하고, V자형 96-웰의 각 웰에 80 μ M ATP 용액을 옮김으로써, ATP 기질 플레이트를 준비하였다. 이 검정에서 ATP에 대한 최종 농도는 20 μ M였다.

[0483] 검정은 하기 절차로 사이클론 ALH3000에서 프로그래밍되었다: 1) 검정 플레이트에 4 μ l의 화합물을 첨가한 후, 10 μ l의 MT-활성화된 HsEg5를 첨가한다. 혼합물을 때때로 진탕하면서 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다; 2) HsEg5 ATP아제 반응을 6 μ l의 ATP를 첨가하여 개시하고, 실온에서 10분 동안 진행하였다; 3) 10 μ l의 시약 A 및 20 μ l의 시약 B를 플레이트에 첨가하고, 실온에서 정확히 20분 동안 인큐베이션한다. 앞서 언급된 여기 및 방출 파장으로 윌라 빅터 2 멀티라벨 카운터(multilabel counter)에서 형광을 측정하였다.

[0484] 실시예 104: HsEg5 ATP아제 활성 및 화합물 억제에 대한 발광 검출

[0485] 정제된 HsEg5 모터 분획을 실온에서 20분 동안 예비성형된 MT 폴리머(Cytoskeleton, Denver, CO)와 혼합하여 활성화시켰다. MT 활성화된 ATP아제를 키나제-글로® 플러스 루미네센트 키나제 검정(Kinase-Glo® Plus Luminescent Kinase Assay)(Promega, Madison, WI)을 사용하여 측정하였다.

[0486] 억제제 스크리닝을 위해, 5 μ l의 화합물을 20 μ l의 MT-활성화된 HsEg5와 인큐베이션시킴으로써 화합물에 대한 최종 농도가 100 μ M 내지 5nM(1 내지 3개의 일련의 희석물, 최종 농도)에 이르게 하고, HsEg5에 대한 최종 농도가 25nM이 되도록 하였다. 혼합물을 온건하게 진탕하면서 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 스크리닝 검정은 모든 반응 웰 중에 0.3% DMSO를 함유하였다. 본 발명자들은 네가티브 대조군으로서 DMSO 만을 함유하는 웰을 사용하였고, 백그라운드로서 APT 없는 웰을 사용하였다. 15 μ l의 13 μ M ATP(최종 농도 5 μ M)를 첨가하여 ATP 가수분해 반응을 개시시켰다. 40 μ l-반응을 실온에서 45분 동안 진행되도록 한 후, 40 μ l의 키나제-글로® 플러스를 첨가하였다. 실온에서 15분 진행시킨 후, 발광을 측정하였다.

[0487] 실시예 105: MTS 검정

[0488] 세포 생존율(cell viability)을 테트라졸륨 화합물인 MTS를 사용하여 대사적으로 활성인 세포에서의 탈수소효소의 활성을 측정함으로써 측정하였다. 이 검정을 프로메가 테크니컬 불리틴 넘버 169(Promega Technical Bulletin No. 169(CellTiter 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay)에 기술된 바와 같이 수행하였다. 두개의 인간 암 세포주를 검정하였다(참조, 표 1). 세포를, 10% 열 불활성화된 FBS, 10mM L-글루타민, 및 10mM 헤페스(Hepes)로 보충된 DMEM 배지(4.5g/L 글루코스)(pH 7.5) 중에서 37℃ 및 5% CO₂에서 유지시켰다. 간단하게, 세포를 표 1에 기재된 바와 같이 96-웰 플레이트에서 시딩(seeding)시키고, 16-24시간 동안인큐베이션하였다. 후보 화합물들을 연달아 DMSO로 희석하고, 추가로 세포 배지로 희석한 후, 세포에 첨가하였다(최종 DMSO 농도 0.33%). 세포를 72시간 동안 후보 화합물의 존재하에서 인큐베이션하였다. MTS 스톱 용액(MTS 2gm/L, PBS 중 PMS 46.6mg/ml)을 세포에 첨가하고(최종 농도 MTS 2gm/L 및 PMS 7.67mg/L), 4시간 동안 인큐베이션하였다. SDS를 최종 농도 1.4%로 첨가하고, 490nm에서의 흡광도를 플레이트 리더(plate reader)를 사용하여 2시간 내에 측정하였다. IC₅₀는 DMSO로만 처리된 대조군 웰과 비교하여 생존 세포 수의 50% 감소를 초래하는 화합물의 농도로서 정의되며, 비선형 회귀 분석법을 사용하여 계산되었다. IC₅₀ 값이 열거된 화합물에 대해 표 2에 제시된다. 표 2에서 화합물 번호는 실시예의 표제에서 괄호안에 기재된 수에 상응한다.

표 1

[0489]

세포주	암 유형	세포/웰
A549	비소세포 폐암	400
NCI-H460	비소세포 폐암	180

표 2

화합물 번호	분자량	Eg5 IC ₅₀ * (μM)	MTS NCI H460 IC ₅₀ (μM)	MTS NCI A549 IC ₅₀ (μM)
1	552.43	0.028	0.36	0.42
2	568.90	0.645	1.75	2.37
3	504.03	0.702	1.19	2.3
4	524.45	0.72	1.14	2.4
5	535.00	1.05	2.39	4.4

[0490]

6	558.89	0.418	1.16	1.87
7	525.98	0.566	1.77	2.57
8	507.99	2.13	2.83	4.75
9	525.98	1.16	2.39	3.57
10	543.97	0.599	1.14	2.36
11	558.89	0.735	2.44	3.01
12	558.89	0.818	2.11	3.37
13	542.44	0.749	2.21	3.57
14	568.90	1.0	3.25	3.44
15	615.90	1.65	2.27	3.08
16	522.02	1.15	0.929	1.36
17	540.01	1.6	1.59	2.56
18	522.02	1.25	2.5	3.92
19	542.44	0.582	0.894	1.57
20	560.43	0.844	1.0	1.8
21	540.01	1.25	1.08	1.93
22	541.05	1.61	1.17	2.08
23	556.07	1.02	1.12	2.49
24	522.02	1.05	1.09	1.79
25	522.02	1.43	0.959	1.52
26	540.01	0.944	0.889	1.25
27	504.03	1.28	1.08	2.22
28	483.61	1.59	1.35	2.5
29	505.02	2.17	2.09	3.31
30	550.05	NA	12.0	7.1
31	544.05	1.43	NA	10.8
32	519.04	1.39	0.956	1.87
33	558.10	4.22	10.4	NA
34	532.09	1.65	5.47	6.36
35	554.04	1.96	6.15	4.52
36	586.95	1.86	3.77	4.37
37	570.49	1.66	4.49	5.02
38	588.53	4.59	3.59	NA

[0491]

39	586.10	3.01	4.49	6.09
40	602.16	2.83	8.35	6.12
41	544.87	3.37	6.28	5.67
42	540.01	0.476	2.08	4.28
43	522.02	0.833	2.81	3.49
44	582.93	1.85	13.4	13.8
45	574.46	0.743	3.17	3.24
46	536.05	0.246	0.678	NA
47	555.08	3.23	2.7	4.09
48	637.00	2.57	4.36	4.93
49	572.13	3.44	4.41	4.69
50	594.08	1.18	3.12	3.77
51	576.09	2.8	5.38	4.45
52	594.08	1.25	3.47	4.29
53	610.54	2.62	4.44	5.26
54	636.96	2.41	11.9	12.2
55	622.04	4.16	16.1	33.7
56	570.42	0.138	1.86	3.82
57	552.43	0.0506	0.766	0.433
58	610.98	3.69	5.55	5.88
59	532.08	52.3	4.24	NA
60	510.42	3.99	10	NA
61	490.00	3.89	12.5	14.2
62	525.98	3.74	22.8	21.7
63	507.99	3.34	10.5	7.02
64	528.41	1.46	6.81	12.6
65	525.98	4.08	11.4	12.4
66	500.05	NA	3.20	2.35
67	490.05	8.3	13.1	15.5
68	490.05	NA	2.59	3.86
69	508.04	NA	3.77	3.9
70	476.02	NA	4.23	6.91
71	571	0.16	0.32	0.84

[0492]

72	571	0.04	0.33	0.62
73	555	0.12	0.33	0.49
74	565	5.90	1.23	1.80
75	513	0.09	1.50	2.80
76	549	0.13	0.86	1.30
77	565	0.07	0.53	0.86
78	565	0.04	0.70	1.45
79	570	0.55	0.43	1.30
80	535	0.09	0.10	0.58
81	553	0.16	0.34	0.66
82	535	0.03	NA	NA
83	517	6.60	27.0	>100

[0493]

[0494]

-Eg5 IC₅₀ 데이터를 상기 기술된 바와 같은 형광 및 루미네센트 검출 검정 둘 모두를 사용하여 생성시켰다. 화합물 1-69는 자동화된 형광 검정을 사용하여 스크리닝한 반면, 화합물 70-83은 루미네센트 검출 검정을 사용하여 스크리닝하였다[참조: "Zhang B, Senator D, Wilson CJ, Ng SC.(2005) "Development of a high-throughput robotic fluorescence-based assay for HsEg5 inhibitor screening" Anal Biochem. 345:326-335"].

[0495]

실시예 106: 생체내 데이터

[0496]

6주령된 비흉선 누드 마우스 암컷(NCR nu/nu; Charles River Laboratory, Wilmington, MA)을 연구 전 최소한 일주일 동안 동물 수용 시설에 대해 길들여 지도록 하였다. PACA2 종양 이종이식편을 지닌 비흉선 마우스에서 효능 연구를 수행하여 종양 성장에 대한 화합물의 효과를 측정하였다. 종양 세포(1×10^7 개의 PACA2 세포/동물)를 0일 제에 피하 접종하였다. 종양 치수를 디지털 마이크로칼리퍼(microcaliper)에 의해 측정하고, 종양 부피를 길이 x 폭²/2로서 계산하였다. 종양 부피가 대략 100mm³에 이르게 되면, 마우스를 무작위로 그룹짓고, 총 4주 동안 비히클 대조군 또는 10mg/ml로 PEG400:40% 물:60%로 제형화된 6.25 및 12.5mg/kg 화합물로 복강내 처리하였다(3x 주(월요일-수요일-금요일, 이후 2일간은 처리하지 않음). 결과는 평균 종양 부피 ± SE로서 표현하였다. 그룹 간의 종양 크기 차이를 평가하기 위해, 만-휘트니 비모수 t 시험(Mann-Whitney non-parametric t test)을 수행하고, 유의값을 p값 <0.05에 대해 평가하였다. 종양 크기를 처리 동안에 접종후 지시된 날에 주기적으로 평가하였다. 결과는 처리 기간에 따라 다수의 종양(n=10)에 대한 평균 종양 부피(mm³ ± SE)로서 표현된다. 비히클 대조군과 비교하여 PACA-2 이종이식 모델에 대해 6.25 또는 12.5mg/kg의 내성이 양호한 용량의 N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드로 처리된 그룹에서 종양 성장에서의 상당한 감소가 관찰되었다(참조: 도 1a)

[0497]

실시예 107: 생체내 데이터

[0498]

6주령된 비흉선 누드 마우스 암컷(NCR nu/nu; Charles River Laboratory, Wilmington, MA)을 연구 전 최소한 일주일 동안 동물 수용 시설에 대해 길들여 지도록 하였다. 마우스를 각각이 오토클레이빙된 잠자리를 갖춘 4개의 멸균된 우리에 수용하고, 오토클레이빙된 음식을 제공하고, 물은 자유롭게 먹게 하였다. PACA2 종양 이종이식편을 지닌 비흉선 마우스에서 효능 연구를 수행하여 종양 성장에 대한 화합물의 효과를 측정하였다. 종양 세포(1×10^7 개의 PACA2 세포/동물)를 0일 제에 피하 접종하였다. 종양 치수를 디지털 마이크로칼리퍼에 의해 측정하고, 종양 부피를 길이 x 폭²/2로서 계산하였다. 종양 부피가 대략 300mm³에 이르게 되면, 마우스를 무작위로 그룹 짓고, 비히클 대조군 또는 DMA/PEG400/물(20:40:40)으로 제형화된 3mg/kg 및 12.5mg/kg 화합물로 복강내 처리하였다(3x 주(월요일-수요일-금요일, 이후 2일간은 처리하지 않음). 결과는 평균 종양 부피 ± SE로서 표현하였다. 그룹 간의 종양 크기 차이를 평가하기 위해, 스튜던츠 t 시험(student's t test)을 수행하고,

유의값을 p 값 <0.05 에 대해 평가하였다. 종양 크기를 처리 동안에 접종후 지시된 날에 주기적으로 평가하였다. 결과는 처리 기간에 따라 다수의 종양($n=10$)에 대한 평균 종양 부피($\text{mm}^3 \pm \text{SE}$)로서 표현된다. 비히클 대조군과 비교하여 PACA-2 이중이식 모델에 대해 3mg/kg 또는 12.5mg/kg의 내성이 양호한 용량의 N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드로 처리된 그룹에서 종양 성장에서의 상당한 감소가 관찰되었다(참조: 도 1b)

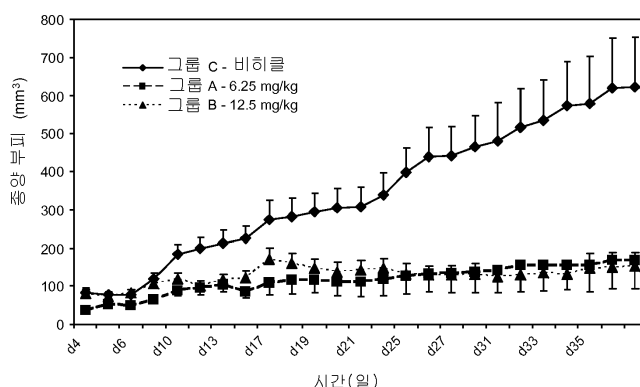
[0499] 실시예 108: 생체내 데이터

[0500] 6주령된 비흉선 누드 마우스 암컷(NCR nu/nu)을 연구 전 최소한 일주일 동안 동물 수용 시설에 대해 길들여 지도록 하였다. 마우스를 각각이 오토클레이빙된 잠자리를 갖춘 4개의 멸균된 우리에 수용하고, 오토클레이빙된 음식을 제공하고, 물은 자유롭게 먹게 하였다. MDA-MB-231 종양 이중이식편을 지닌 비흉선 마우스에서 효능 연구를 수행하여 종양 성장에 대한 화합물의 효과를 측정하였다. 종양 세포(5×10^6 개의 MDA-MB-231 세포/동물)를 0일 쯤에 피하 접종하였다. 종양 치수를 디지털 마이크로칼리퍼에 의해 측정하고, 종양 부피를 길이 \times 폭²/2로서 계산하였다. 종양 부피가 대략 100mm^3 에 이르게 되면, 마우스를 무작위로 그룹 짓고, 비히클 대조군 또는 DMA/PEG400/물(4:8:88)으로 제형화된 3mg/kg 및 6mg/kg 화합물로 복강내 처리하였다(3x 주(월요일-수요일-금요일, 이후 2일간은 처리하지 않음)). 결과는 평균 종양 부피 $\pm \text{SE}$ 로서 표현하였다. 그룹 간의 종양 크기 차이를 평가하기 위해, 스튜던츠 t 시험을 수행하고, 유의값을 p 값 <0.05 에 대해 평가하였다. 종양 크기를 처리 동안에 접종후 지시된 날에 주기적으로 평가하였다. 결과는 처리 기간에 따라 다수의 종양($n=8$)에 대한 평균 종양 부피($\text{mm}^3 \pm \text{SE}$)로서 표현된다. 비히클 대조군과 비교하여 MDA-MB-231 이중이식 모델에 대해 3mg/kg, 6mg/kg 또는 12mg/kg의 내성이 양호한 용량의 N-(3-아미노-프로필)-3-클로로-N-[(R)-1-(7-클로로-4-옥소-3-페닐아미노-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-부트-3-이닐]-2-플루오로-벤즈아미드로 처리된 그룹에서 종양 성장에서의 상당한 감소가 관찰되었다(참조: 도 2)

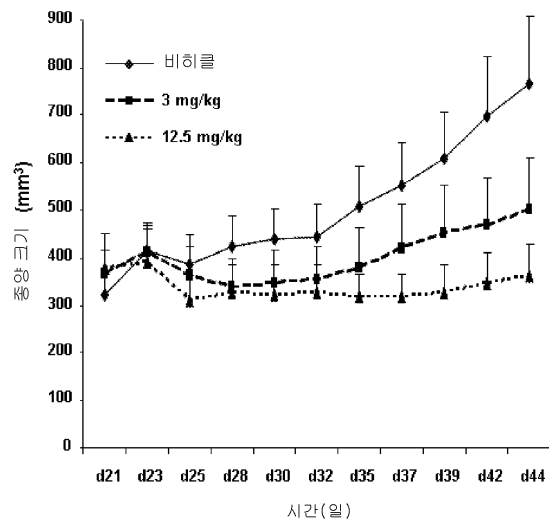
[0501] 그 밖의 구체예는 하기 특허청구범위에 포함된다. 여러 구체예가 기재되어 있지만, 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있다.

도면

도면1a



도면1b



도면2

