



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년01월12일
(11) 등록번호 10-1006947
(24) 등록일자 2011년01월03일

- (51) Int. Cl.
C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2004-7015473
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년03월26일
심사청구일자 2008년03월26일
(85) 번역문제출일자 2004년09월25일
(65) 공개번호 10-2004-0094891
(43) 공개일자 2004년11월10일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/001306
(87) 국제공개번호 WO 2003/082831
국제공개일자 2003년10월09일
- (30) 우선권주장
0207323.7 2002년03월28일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
W02002018372 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제
- (72) 발명자
브래드베리로버트휴지
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알&디 앨더리
안느캥로랑프랑수아앙드르
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알&디 앨더리
케틀제이슨그랜트
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알&디 앨더리
- (74) 대리인
김성기

전체 청구항 수 : 총 23 항

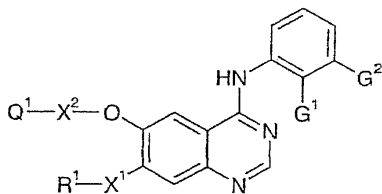
심사관 : 이동욱

(54) 항증식제로서의 4-아닐리노 퀴나졸린 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약학 조성물 및 이 조성물을 erbB 수용체 티로신 키나제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에서 항증식제로서 사용하기 위한 의약의 제조에 사용하는 용도에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서, Q¹, Z, R¹ 및 Q²는 발명의 상세한 설명에서 정의된 바와 같다.

(30) 우선권주장

0230086.1 2002년12월24일 영국(GB)

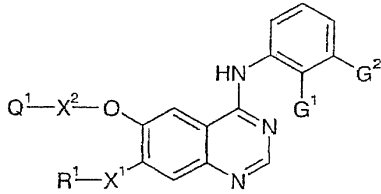
0301916.3 2003년01월28일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 식에서,

G¹ 및 G²는 각각 독립적으로 할로게노이드;

R¹-X¹은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되고, 여기서 R¹X¹ 내의 임의의 (1-6C) 알콕시기는 히드록시, 플루오로 및 클로로로부터 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하고;

X²는 직접 결합이고;

Q¹은 (3-7C)시클로알킬 또는 고리 탄소 원자에 의해 X¹-O 기에 결합된, 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 최대 5개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화 3~10원 모노시클릭 고리이며, 여기서 Q¹은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 아미노, 카르바모일, 아크틸로일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (2-6C)알케닐티오, (2-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알케닐설포닐, (2-6C)알키닐설포닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알케닐설포닐, (2-6C)알키닐설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, (1-6C)알칸설포닐아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설펜모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설펜모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q²-X³의 기 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, X³는 CO이고, Q²는 헤테로시클릴이고,

여기서, Q²는 할로게노, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

여기서, Q¹ 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-6C)알콕시, (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-4C)알케닐, (2-4C)알키닐, (1-4C)알콕시, 히드록시(1-4C)알콕시 및 (1-2C)알콕시(1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰일 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 , X^1 및 X^2 는 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

Q^1 은 1개의 고리 질소 이중 원자 및 임의로 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 탄소 원자에 의해 X^2-0 -기에 결합되고, 여기서, Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 아미노, 카르바모일, 아크틸로일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (2-6C)알케닐티오, (2-6C)알키닐티오, (1-6C)알킬설피닐, (2-6C)알케닐설피닐, (2-6C)알키닐설피닐, (1-6C)알킬설폰일, (2-6C)알케닐설폰일, (2-6C)알키닐설폰일, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설파모일, N-(1-6C)알킬설파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일, (1-6C)알칸설폰일아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설폰일아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설파모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설파모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하고,

여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 황 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 함유하는 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 및 모르폴리노 중에서 선택되는 헤테로시클릭 기이고,

여기서, Q^2 는 할로게노, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰일 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-6C)알콕시, (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, 여기서 R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-4C)알케닐, (2-4C)알키닐, (1-4C)알콕시, 히드록시(1-4C)알콕시 및 (1-2C)알콕시(1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰일 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 보유하는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 , X^1 및 X^2 는 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

Q^1 은 (3-7C)시클로알킬 또는 고리 탄소 원자에 의해 X^1 -0 기에 결합된, 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 최대 5개의 이종 원자를 갖는 비방향족의 포화 3~10원 모노시클릭 고리이며, 여기서, Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 아미노, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, (1-6C)알칸설포닐아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하고,

여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-6C)알콕시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이거나,

또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 , X^1 및 X^2 는 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

Q^1 은 1개 또는 2개의 고리 질소 이종 원자(들)를 갖는 비방향족의 포화 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 탄소 원자에 의해 X^2 -0-기에 결합되는데, 여기서, Q^1 은 할로게노, 시아노, 니트로, 카르바모일, 아크틸로일, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (2-6C)알케닐티오, (2-6C)알키닐티오, (1-6C)알킬설피닐, (2-6C)알케닐설피닐, (2-6C)알키닐설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알케닐설포닐, (2-6C)알키닐설포닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설펜모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설펜모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2 - X^3 의 기 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐 및 피롤리디닐 중에서 선택되는 헤테로시클릭 고리이며,

여기서, Q^2 는 할로게노, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택

되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하고/하거나, 시아노, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 산소를 함유하지 않는 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰닐 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하는 것인 화학식 I의 쿠나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 , X^1 및 X^2 는 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

Q^1 은 고리 탄소 원자에 의해 X^2 -0-기에 결합되는 피롤리디닐 및 피페리디닐 중에서 선택되고, 여기서 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 할로게노, 시아노, 카르바모일, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설폰닐, (1-6C)알킬설폰닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설파모일, N-(1-6C)알킬설파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설파모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설파모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일(1-6C)알킬 및 (2-6C)알카노일(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환되며,

여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일 및 피롤리딘-2-일 중에서 선택되는 헤테로시클릴기이고,

여기서, Q^2 는 할로게노, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰닐 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하고, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되는 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, (1-4C)알킬 및 메틸렌디옥시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰닐 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하는 것인

화학식 I의 키나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 및 X^1 은 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일 및 피페리딘-3-일 중에서 선택되며, 여기서, Q^1 은 1번 위치에서 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, (2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일, 모르폴리노-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-2-일임]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 할로게노 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (2-4C)알카노일기는 히드록시 및 (1-3C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, (1-4C)알콕시 및 할로게노 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하는 것인 화학식 I의 키나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 및 X^1 은 각각 제1항에 정의된 바와 같고;

Q^1-X^2 는 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일 중에서 선택되고, 여기서 Q^1-X^2 내의 피페리딘일기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 모르폴리노아세틸, 2-모르폴리노프로피오닐, 피페라진-1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며;

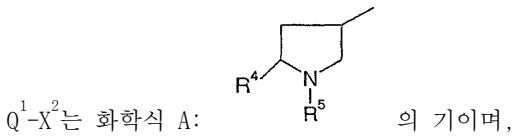
여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 표시되는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 메틸, 에틸, 아세틸, 플루오로 및 클로로 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부티릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로 및 클로로 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 및 X^1 은 각각 제1항에 정의된 바와 같고;



여기서, R^4 는 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되며,

여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 황, 산소 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 함유하는 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴기 중에서 선택되는 헤테로시클릴기이며,

여기서, Q^2 는 고리 질소 원자에 의해 X^3 에 결합되며,

여기서, Q^2 는 할로게노, (1-4C)알킬 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, R^4 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/보유하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (1-6C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

R^5 는 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알카노일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설파모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설파모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일(1-6C)알킬 및 (2-6C)알카노일(1-6C)알킬 중에서 선택되고,

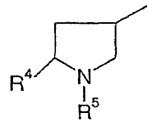
여기서, R^5 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/보유하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/보유하거나, 시아노, 니트로 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 상에서 할로게노, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 , G^1 , G^2 및 X^1 은 각각 제1항에 정의된 바와 같고;



Q^1-X^2 는 화학식 A: 의 기이며,

여기서, R^4 는 N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되며,

여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택되며,

여기서, Q^2 는 플루오로, 클로로 및 메틸 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, R^4 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 메톡시로부터 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

R^5 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 이소부틸 중에서 선택되며,

여기서, R^5 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 메톡시로부터 선택되는 치환기를 보유하는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 이 플루오로이고, G^2 가 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1-X^1 이 수소 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1-X^1 이 메톡시인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

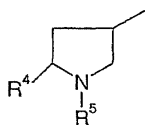
제1항에 있어서,

R^1-X^1 은 (1-4C)알콕시이고;

Q^1-X^2 는 하기 화학식 A의 기이며;

G^1 은 플루오로이고;

G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서, R^4 는 N,N-디메틸카르바모일 또는 모르폴리노카르보닐이고; R^5 는 수소 또는 메틸임).

청구항 14

제1항에 있어서,

R^1-X^1 은 수소, 메톡시, 에톡시 및 2-메톡시에톡시 중에서 선택되고;

X^2 는 직접 결합이며;

Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소 및 질소 중에서 선택되는 1개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-0 -기에 결합되며,

여기서, Q^1 내 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 카르바모일, (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, (1-4C)알킬설폰닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 시아노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (1-4C)알콕시(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임), 아미노(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임), N-(1-4C)알킬아미노(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임) 및 N,N-디[(1,4C)알킬]아미노(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임) 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

Q^1 은 고리 내의 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에 (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐 및 (2-6C)알키닐 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

여기서, Q^1 내의 임의의 (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐 또는 (2-6C)알키닐은 플루오로 및 클로로 중에서 선택되며 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고; G^1 및 G^2 는 각각 플루오로, 클로로 및 브로모 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서,

R^1-X^1 은 수소, (1-4C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-4C)알콕시 중에서 선택되고;

X^2 는 직접 결합이며;

Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개의 추가 이중 원자를 임의로 갖는 완전 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-0 -기에 결합되고, 여기서 Q^1 은 고리 탄소 원자 상에서 카르바모일, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일 및 모르폴리노-(2-4C)알카노일 중에서 선택되거나, 또는 하기 화학식 Q^2-X^3 의 기 중에서 선택되는 하나의 치환기를 보유하며,

여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택되며,

여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 (1-4C)알킬 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며;

G^1 은 플루오로이고;

G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서,

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]옥시]-7-메톡시퀴나졸린; 및
 6-[[1-(카르바모일메틸)피페리딘-4-일]옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 중에서 선택되는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염.

청구항 17

제1항에 있어서,

- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]옥시]퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(시아노메틸)피페리딘-4-일]옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 6-(1-아세틸피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 6-[1-(N,N-디메틸설파모일)피페리딘-4-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(모르폴리노아세틸)피페리딘-4-일옥시]퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일옥시]퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-[3-(디메틸아미노)프로필설포닐]피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일]옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 6-(1-아세틸피페리딘-3-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 6-[1-(아세톡시아세틸)피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- 6-[(3R)-1-아세틸피롤리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(N,N-디메틸설파모일)피롤리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린;
- 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴

나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2R,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-2-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2RS,4R)-1-메틸-2-(모르폴리노카르보닐)-피롤리딘-4-일옥시]퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;

6-[(3S)-1-아세틸피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-[(디메틸아미노)아세틸]피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(히드록시아세틸)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일카르보닐]피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(N,N-디메틸카르바모일메틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;

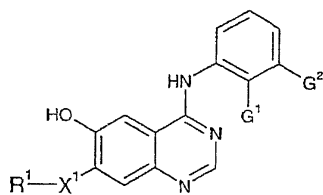
4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]아세틸]피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린; 및

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-[(4-아세틸피페라진-1-일)아세틸]피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린
중에서 선택되는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

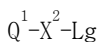
공정 (a): 하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물을 반응시키고, 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정:

화학식 II



(상기 식에서, R¹, X¹, G¹ 및 G²는 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨)

화학식 III



(상기 식에서, Q¹ 및 X²는 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되며, Lg는 치환 가능한 기임); 또는

공정 (b): 제1항에 정의된 바와 같은 (단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨) 화학식 I의 또다른 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 내의 치환기를 변형시키거나 또는 이에 치환기를 도입하고, 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정; 또는

공정 (c): 미즈노부 조건 하에 공정 (a)에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물과 화학식 Q^1-X^2-OH (식 중, Q^1 및 X^2 는 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨)의 화합물을 반응시키고, 그 후 통상적인 방법에 의해 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 공정; 또는

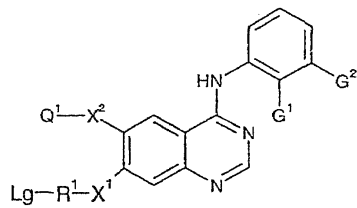
공정 (d): R^1-X^1 이 히드록시기인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 R^1-X^1 이 (1-6C)알콕시기인 화학식 I의 쿠나졸린 유도체를 절단하는 공정; 또는

공정 (e): X^1 이 O인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R^1-X^1 은 OH이고, Q^1 , X^2 , G^1 및 G^2 는 제1항에 정의된 바와 같은 (단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨) 화학식 I의 화합물과 화학식 R^1-Lg (식 중, R^1 은 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되며, Lg는 치환 가능한 기임)의 화합물을 반응시키고, 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정; 또는

공정 (f): Q^1 또는 R^1 이 (1-6C)알콕시 또는 치환된 (1-6C)알콕시 기 또는 (1-6C)알킬아미노 또는 치환된 (1-6C)알킬아미노 기를 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, Q^1 또는 R^1 이 적절하게 히드록시기 또는 1차 또는 2차 아미노기를 함유하는 화학식 I의 쿠나졸린 유도체를 알킬화하는 공정; 또는

공정 (g): R^1 이 T기[여기서 T는 (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일아미노, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설폰 및 (1-6C)알킬설폰일 중에서 선택됨]로 치환되는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 V의 화합물과 화학식 TH(여기서 T는 상기에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨)의 화합물을 반응시키고, 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정:

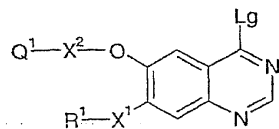
화학식 V



(상기 식에서, Q^1 , X^1 , X^2 , R^1 , G^1 및 G^2 는 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되며, Lg는 치환 가능한 기임); 또는

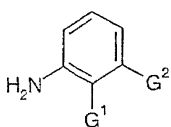
공정 (h): 하기 화학식 VI의 화합물과 하기 화학식 VII의 아닐린을 반응시키고, 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정:

화학식 VI



(상기 식에서, R^1 , X^1 , X^2 , Q^1 은 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되며, Lg는 치환 가능한 기임)

화학식 VII



(상기 식에서, G^1 및 G^2 는 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨); 또는

공정 (i) Q¹이 치환된 카르바모일기 또는 Q²-X³-[여기서, Q²는 고리 질소에 의해 X³에 결합되는 질소 함유 헤테로시클릭기이고, X³는 CO임]의 기를 보유하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 제1항에 정의된 바와 같은 (단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되고, Q¹은 카르복시기를 보유함) 화학식 I의 화합물과 1차 또는 2차 아민 또는 화학식 Q²H(여기서 Q²H는 NH 기를 함유하는 헤테로시클릭기임)의 기를 반응시키고, 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정을 포함하며,

화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 약학적으로 허용되는 염이 필요할 경우 통상적인 절차를 이용하여 상기 염을 얻을 수 있는 것인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 제조 방법.

청구항 19

삭제

청구항 20

제1항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항에 있어서, 암 치료에 사용하기 위한 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

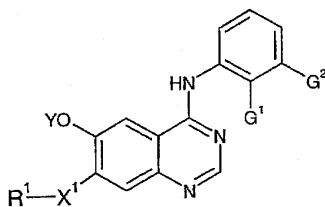
청구항 22

삭제

청구항 23

하기 화학식 B의 화합물 또는 이의 염:

화학식 B



(상기 식에서, Y는 수소 또는 히드록시 보호기이고, R¹, X¹, G¹ 및 G²는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 24

제23항에 있어서, R¹-X¹은 수소 또는 (1-4C)알콕시이고, G¹ 및 G²는 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 25

제23항에 있어서, 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린 또는 이의 염인 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 항종양 활성을 보유함으로써 인하여 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 유용한 특정 신규 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 퀴나졸린 유도체의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이 조성물을 치료 방법에, 예를 들어 인간을 비롯한 온혈 동물에서 고형 종양 질환

의 예방 또는 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 전선 및 암과 같이 세포 증식의 비정상적 조절로부터 야기되는 질환의 현행 치료법은 다수가 DNA 합성 및 세포 증식을 억제하는 화합물을 사용하고 있다. 현재까지 이러한 치료법에 사용되는 화합물은 대체로 세포에 독성이긴 하나 종양 세포와 같은 분열 속도가 빠른 세포에 대한 이들 화합물의 강화된 효과는 유익하게 이용될 수 있다. 이러한 세포독성 항종양제에 대한 대안, 예를 들면 세포 신호 전달 경로의 선택적 억제제가 현재 개발중에 있다. 이러한 유형의 억제제는 종양 세포에 대한 강화된 작용 선택성을 나타내는 잠재성을 가지고 있으며, 따라서 치료법에 수반되는 원하지 않는 부작용의 발생 확률을 감소시킬 것으로 기대된다.
- [0003] 진핵 세포는 끊임없이, 유기체 내 세포간의 정보교환을 가능하게 하는 다양한 다수의 세포의 시그널에 반응한다. 이러한 시그널은 증식, 분화, 아포토시스 및 이동을 비롯하여 세포 내의 다양한 물리적 반응을 조절한다. 세포의 시그널은 성장 인자뿐 아니라 측분비 및 내분비 인자를 비롯하여 매우 다양한 가용성 인자의 형태를 취하고 있다. 이러한 리간드는 특이적 경막 수용체에 결합하여 세포의 시그널을 세포내 신호 전달 경로로 통합시킴으로써 시그널을 원형질막을 통해 전달하여 개개의 세포가 세포의 시그널에 반응할 수 있게 한다. 이러한 신호 전달 과정의 다수는 이러한 다양한 세포 반응의 촉진에 관여하는 단백질의 인산화의 가역적 과정을 이용한다. 표적 단백질의 인산화 상태는 포유동물 계놈에 의해 코딩되는 모든 단백질의 약 1/3의 조절을 담당하는 특이적 키나제 및 포스포타제에 의해 조절된다. 인산화는 신호 전달 과정에 있어서 중요한 조절 메카니즘이기 때문에, 이러한 세포내 경로에 있어서의 이상이 비정상적 세포 성장 및 분화를 야기하여 세포 변형을 촉진한다는 것은 놀라운 사실이 아니다(재고 문헌: Cohen et al., *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3, 459-465).
- [0004] 이와 같은 다수의 티로신 키나제가 구성적 활성 형태로 돌연변이된다는 사실 및/또는 이들이 과발현될 때 각종 인간 세포의 변형을 초래한다는 사실은 널리 공지되어 있다. 이와 같은 키나제의 돌연변이 및 과발현 형태는 상당 비율의 인간 종양에 존재한다(재고 문헌: Kolibaba et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248). 티로신 키나제는 다양한 조직의 증식 및 분화에서 중요한 역할을 하기 때문에 신규 항암 요법의 개발에서는 이들 효소에 많은 관심이 집중되었다. 이러한 효소 패밀리는 두 가지 군, 즉 수용체 티로신 키나제와 비수용체 티로신 키나제(예를 들어 각각 EGF 수용체 및 SRC 패밀리)로 나뉜다. 인간 계놈 프로젝트를 비롯하여 수많은 연구 결과로부터 인간 계놈에는 약 90종의 티로신 키나제가 있음이 확인되었으며, 이 중 58종은 수용체형이고, 32종은 비수용체형이다. 이들은 20종의 수용체 티로신 키나제와 10종의 비수용체 티로신 키나제 서브패밀리로 세분될 수 있다(Robinson et al., *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557).
- [0005] 수용체 티로신 키나제는 세포 복제를 개시하는 유사분열 촉진 시그널의 전달에 있어서 특히 중요하다. 세포의 원형질막을 관통하는 이러한 대형 당단백질은 이들의 특이적 리간드에 대한 세포의 결합 도메인을 보유한다(예컨대, EGF 수용체에 대해서는 표피세포 성장 인자(EGF)). 리간드의 결합은 수용체의 세포내 부분에 의해 코딩되는 수용체의 키나제 효소 활성의 활성화를 유발한다. 이러한 활성화는 표적 단백질 내 주요 티로신 아미노산을 인산화함으로써 세포의 원형질막을 통과하여 증식 시그널을 전달한다.
- [0006] 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리는 EGFR, erbB2, erbB3 및 erbB4를 포함하며, 이들은 주로 종양 세포의 증식 및 생존의 유도에 연루되어 있다는 것이 알려져 있다(재고 문헌: Olayioye et al., *EMBO J.*, 2000, 19, 3159). 이것이 달성될 수 있는 한 가지 메카니즘은, 일반적으로 유전자 증폭의 결과로서 단백질 수준에서 수용체를 과발현하는 것이다. 이것은 다수의 일반적 인간 암(재고 문헌: Klapper et al., *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25), 예컨대 유방암(Sainsbury et al., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin et al., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon et al., *Science*, 1989, 244, 707; Klijn et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73, 재고 문헌: Salomon et al., *Crit. Rev. Oncol. Hemato.* 1995, 19, 183), 선암을 비롯하여 비-소세포 폐암(NSCLC)(Cerny et al., *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi et al., *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch et al., *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850) 및 기타 폐암(Hendler et al., *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), 방광암(Neal et al., *Lancet*, 1985, 366; Chow et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhou et al., *Mol Carcinog.*, 3, 254), 식도암(Mukaida et al., *Cancer*, 1991, 68, 142), 위장관암, 예컨대 결장암, 직장암 및 위암(Bolen et al., *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic et al., *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross et al., *Cancer Invest.*, 2001, 19, 554), 전립선암(Visakorpi et al., *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866), 백혈병(Konaka et al., *Cell*, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., *Cancer Genet Cytogenet.*, 2001, 127, 174), 난소암

(Hellstrom et al., Cancer Res., 2001, 61, 2420), 두경부암(Shiga et al., Head Neck, 2000, 22, 599) 또는 췌장암(Ovotny et al., Neoplasma, 2001, 48, 188)에서 관찰되었다. 더 많은 인간 종양 조직들이 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리의 발현에 대해 테스트되고 있기 때문에 미래에는 이들의 광범위한 파급 및 중요성이 더욱 강화될 것으로 예상된다.

[0007] 이러한 수용체 중 하나 이상의 오조절로 인하여 다수의 종양이 임상적으로 더욱 공격성이 되고 이것은 환자의 예후를 더 나쁘게 하는 것과 상관성이 있다는 사실은 널리 인식되고 있다(Brabender et al, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross et al, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu et al., Bioessavs, 2000, 22.7, 673). 이러한 임상적 관찰 외에도 다수의 임상전 정보는 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리가 세포 변형에 관여한다는 것을 시사한다. 이는 다수의 종양 세포 계통이 erbB 수용체 중 하나 이상을 과발현하고, EGFR 또는 erbB2는 비종양 세포로 형질감염될 때 이들 세포를 변형시키는 능력을 보유한다는 관찰을 포함한다. 이러한 종양 유발 가능성은 erbB2를 과발현하는 형질전환 마우스가 유전에서 종양을 자발적으로 발생시키는 사실을 관찰하여 추가로 입증되었다. 이에 더하여, 다수의 임상전 실험은 항 증식 효과는 작은 분자 억제제, 우성 네거티브 또는 억제성 항체에 의해 하나 이상의 erbB 활성을 억압함으로써 유도될 수 있음을 입증하였다(재고 문헌: Mendelsohn et al., Oncogene, 2000, 19, 6550). 따라서 이러한 수용체 티로신 키나제는 포유동물 암 세포 증식의 선택적 억제제로서 유효할 것이라는 점이 인정되었다(Yaish et al. Science, 1988, 242, 933, Kolibaba et al, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi et al, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn et al, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). 이러한 임상전 데이터에 더하여, EGFR 및 erbB2에 대한 억제성 항체를 사용하는 것이 특정 고형 종양의 치료를 위해 임상적으로 유익하다는 것이 입증되었다(재고 문헌: Mendelsohn et al, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

[0008] erbB형 수용체 티로신 키나제 구성원의 증폭 및/또는 활성이 검출되었으며, 따라서 건선(Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder et al., Science, 1989, 243, 811), 양성 전립선 비대증(BPH)(Kumar et al., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), 아테롬성 경화증 및 재발협착증(Bokemeyer et al., Kidney Int., 2000, 58, 549)과 같은 다수의 비악성 증식 질환에서의 역할과 연관지어졌다. 그러므로, erbB형 수용체 티로신 키나제의 억제제는 상기와 같은 것과 기타 과도한 세포 증식 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

[0009] 유럽 특허 출원 EP 566 226은 수용체 티로신 키나제 억제제인 특정 4-아닐리노퀴나졸린을 개시한다.

[0010] 국제 특허 출원 WO 96/33977, WO 96/33978, WO96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994는 4-위치에 아닐리노 치환기를 보유하고, 6- 및 7-위치에 치환기를 보유하는 특정 퀴나졸린 유도체가 수용체 티로신 키나제 억제 활성을 보유한다고 개시한다.

[0011] 유럽 특허 출원 EP 837 063은 퀴나졸린 고리 상의 6- 및 7-위치에 아릴 또는 헤테로아릴 기를 함유하는 부분을 보유하는 아릴 치환된 4-아미노퀴나졸린 유도체를 개시한다. 이 화합물은 과증식 질환의 치료에 유용하다고 기재되어 있다.

[0012] 국제 특허 출원 WO 97/30035 및 WO 98/13354는 7-위치에서 치환된 특정 4-아닐리노퀴나졸린이 내피세포 성장 인자 수용체 티로신 키나제 억제제라고 개시한다.

[0013] WO 00/55141은 6- 및/또는 7-위치의 치환기가 에스테르 결합 부분(RO-CO)를 보유하는 것을 특징으로 하는 6,7-치환된 4-아닐리노퀴나졸린 화합물을 개시한다.

[0014] WO 00/56720은 암 또는 알러지 반응의 치료를 위한 6,7-디알콕시-4-아닐리노퀴나졸린 화합물을 개시한다.

[0015] WO 02/41882는 치환된 피롤리딘-알콕시 또는 피페리딘-알콕시 기에 의해 6- 및/또는 7-위치에서 치환된 4-아닐리노퀴나졸린 화합물을 개시한다.

[0016] 그러한 어떠한 선행 기술도 4-(2,3-디할로게노아닐리노)퀴나졸린 화합물을 개시하고 있지 않다.

발명의 상세한 설명

[0017] 본 발명자들은 특정 4-(2,3-디할로게노아닐리노)퀴나졸린 유도체가 항종양 활성을 보유한다는 사실을 발견하였다. 본 발명에 개시된 화합물이 단지 단일 생물학적 과정에 영향을 미침으로써 약리학적 활성을 보유한다는 것을 내포하기를 바라는 것은 아니지만, 이 화합물은 종양 세포의 증식을 유도하는 단일 신호 전달 단계에 관여하는 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리의 중 하나 이상을 억제함으로써 항종양 효과를 제공하는 것으로 생각된다. 특히, 본 발명 화합물은 EGFR 및/또는 erbB2 수용체 티로신 키나제를 억제함으로써 항종양 효과를 제

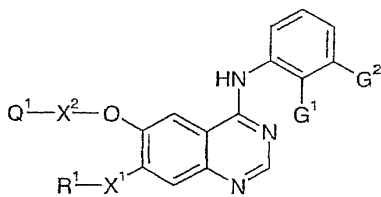
공하는 것으로 생각된다.

[0018] 일반적으로, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 수용체 티로신 키나제를 억제함으로써 erbB 수용체 티로신 키나제 패밀리에 대한 강력한 억제 활성을 보유하는 한편, 다른 키나제에 대해서는 덜 강력한 억제 활성을 보유한다. 게다가 본 발명의 특정 화합물은 erbB2 티로신 키나제에 대한 효능에 비해 EGFR에 대해 훨씬 더 우수한 효능을 보유한다. 본 발명은 또한 EGFR, erbB2 및 erbB4 수용체 티로신 키나제 전부 또는 이들의 조합에 대해 활성을 나타냄으로써, 잠재적으로는 이러한 수용체 티로신 키나제 중 하나 이상에 의해 매개되는 병태의 치료법을 제공하는 화합물을 포함한다.

[0019] 일반적으로 본 발명의 화합물은 높은 항증식 활성을 유지하면서 높은 가용성과 같은 유리한 물리적 특성을 나타낸다. 뿐만 아니라, 본 발명에 의한 화합물 중 다수는 hERG 분석에서 비활성이거나 또는 단지 약한 활성을 나타낸다.

[0020] 본 발명의 제1 양태에 의하면, 하기 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0021] [화학식 I]



[0022]

[0023] 상기 식에서,

[0024] G^1 및 G^2 는 각각 독립적으로 할로게노이드;

[0025] X^1 은 직접 결합 또는 0이고;

[0026] R^1 은 수소 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되고, 여기서 (1-6C)알킬기는 히드록시 및 할로게노 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기 및/또는 아미노, 니트로, 카르복시, 시아노, 할로게노, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-6C)알콕시, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, 설퍼모일, N-(1-6C)알킬설퍼모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설퍼모일, (1-6C)알칸설포닐아미노 및 N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노 중에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되고;

[0027] X^2 는 직접 결합 또는 $[CR^2R^3]_m$ [여기서, m은 1~6의 정수이고, R^2 및 R^3 는 각각 수소, 히드록시, (1-4C)알킬 및 히드록시(1-4C)알킬 중에서 독립적으로 선택됨]이고;

[0028] Q^1 은 (3-7C)시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 여기서 Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 아크틸로일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (2-6C)알케닐티오, (2-6C)알키닐티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (2-6C)알케닐설퍼닐, (2-6C)알키닐설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알케닐설포닐, (2-6C)알키닐설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설퍼모일, N-(1-6C)알킬설퍼모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설퍼모일, (1-6C)알칸설포닐아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설퍼모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설퍼모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설퍼모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시카르보닐(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임

의로 보유하며,

- [0029] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 헤테로시클릴이고,
- [0030] 여기서, Q^2 는 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰닐 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,
- [0031] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-6C)알콕시, (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-4C)알케닐, (2-4C)알키닐, (1-4C)알콕시, 히드록시(1-4C)알콕시 및 (1-2C)알콕시(1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,
- [0032] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하며, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰닐 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,
- [0033] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0034] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 임의로 보유한다.
- [0035] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, R^1 , G^1 , G^2 , X^1 및 X^2 각각이 상기에 정의된 바와 같고;
- [0036] Q^1 은 (3-7C)시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 여기서, Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설폰닐, (2-6C)알케닐설폰닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜아미노, N-(1-6C)알킬설펜아미노, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜아미노, (1-6C)알칸설폰닐아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설폰닐아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시카르보닐(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0037] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 헤테로시클릴이고,
- [0038] 여기서, Q^2 는 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰닐 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0039] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-

6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이거나,

[0040] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 (1-4C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰일 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며;

[0041] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 임의로 보유하는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0042] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, R^1 , G^1 , G^2 , X^1 및 X^2 각각이 상기에 정의된 바와 같고;

[0043] Q^1 은 (3-7C)시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 여기서, Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설폰닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, (1-6C)알칸설폰닐아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설폰닐아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시카르보닐(1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하고,

[0044] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-6C)알콕시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이거나,

[0045] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0046] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 보유하는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0047] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, R^1 , G^1 , G^2 , X^1 및 X^2 각각이 상기에 정의된 바와 같고;

[0048] Q^1 은 1개의 고리 질소 이중 원자 및 임의로 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 3~7(예를 들어 4, 5 또는 6)원 고리이며, 이 고리는 고리 탄소에 의해 X^2 -0-기에 결합되고, 여기서, Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르바모일, 아크릴로일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (2-6C)알케닐티오, (2-6C)알키닐티오, (1-6C)알킬설피닐, (2-6C)알케닐설피닐, (2-6C)알키닐설피닐, (1-6C)알킬설폰닐, (2-6C)알케닐설폰닐, (2-6C)알키닐설폰닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, (1-6C)알칸설폰닐아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설폰닐아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설펜모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설펜모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하고,

- [0049] 여기서, X^3 는 C0이고, Q^2 는 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 황 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 함유하는 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴기 및 모르폴리노 중에서 선택되는 헤테로시클릴기 이고,
- [0050] 여기서, Q^2 는 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0051] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, 히드록시(1-6C)알콕시, (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, 여기서 R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-4C)알케닐, (2-4C)알키닐, (1-4C)알콕시, 히드록시(1-4C)알콕시 및 (1-2C)알콕시(1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,
- [0052] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,
- [0053] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 보유하며;
- [0054] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 보유하며;
- [0055] 단, X^2 가 $[CH_2]_m$ [여기서, m은 1~6의 정수임]이고, Q^1 은 1-위치에서 (2-4C)알킬 또는 (2-5C)알카노일 기로 치환된 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기인 경우, Q^1 상의 1-위치에서의 (2-4C)알킬 또는 (2-5C)알카노일 기는 2-옥소-모르폴리노기로 치환되지는 않는 것인 화학식 I의 쿼나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0056] 본원에서 "알킬"이란 일반 용어는 직쇄 및 분지쇄 알킬기 둘 다, 예컨대 프로필, 이소프로필 및 tert-부틸, 및 (3-7C)시클로알킬 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸 기를 포함한다. 그러나, "프로필"과 같은 개별 알킬기를 칭할 때는 직쇄 형태에만 한정되며, "이소프로필"과 같은 개별 분지쇄 알킬기를 칭할 때는 분지쇄 형태에만 한정되고, "시클로펜틸"과 같은 개별 시클로알킬기를 칭할 때는 5원 고리에만 한정된다. 다른 일반 용어에도 유사한 규정이 적용되는데, 예를 들어 (1-6C)알콕시는 메톡시, 에톡시, 시클로프로필옥시 및 시클로펜틸옥시를 포함하고, (1-6C)알킬아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 시클로부틸아미노 및 시클로헥실아미노를 포함하고, 디-[(1-6C)알킬]아미노는 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-시클로부틸-N-메틸아미노 및 N-시클로헥실-N-에틸아미노를 포함한다.
- [0057] 상기에 정의된 화학식 I의 화합물 중 특정한 것은 하나 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 및/또는 황 원자에 의해 광학 활성형 또는 라세미형으로 존재할 수 있으며, 따라서 거울상이성체적으로 순수하게, 또는 부분입체이성체의 혼합물로서 또는 라세미체로서 존재할 수 있고 그러한 형태로 분리될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 그 정의에, 진술한 활성을 보유하는 화학식 I의 화합물의 임의의 라세미체, 광학 활성형, 거울상이성체적으로 순수한 형태, 부분입체이성체의 혼합물, 입체이성체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 광학 활성형의 합성은, 당분야에 공지된 유기 화학의 표준 기법에 의해, 예를 들어 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세미체의 분해에 의해 수행할 수 있다. 마찬가지로, 진술한 활성은 이하에서 표준 실험 기법이라 칭하는

기법을 이용하여 평가할 수 있다.

- [0058] 본 발명은 항증식 활성을 보유하는 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성체에 관한 것이다.
- [0059] 또한 화학식 I의 특정 화합물은 용매화된 형태뿐 아니라 비용매화 형태, 예를 들어 수화된 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한 본 발명은 항증식 활성을 보유하는 모든 용매화 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0060] 또한 화학식 I의 특정 화합물은 다형태를 나타낼 수 있으며, 본 발명은 항증식 활성을 보유하는 그러한 모든 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0061] 상기한 일반 라디칼에 대한 적절한 의미는 아래에 기술하는 것들을 포함한다.
- [0062] Q^1 이 (3-7)시클로알킬인 경우 이에 대한 적절한 의미는, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 비시클로[2.2.1]헵틸이다.
- [0063] Q^1 또는 Q^2 가 헤테로시클릴인 경우, 이것은 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자(단, 이로 인하여 고리가 4차화 되지는 않음)에 의해 결합되는, 산소, 질소 및 황(단, 어떠한 0-0, 0-S 또는 S-S 결합도 함유하지 않음) 중에서 선택되는 5개 이하의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화(즉, 최대 포화도를 지님) 또는 부분 포화(즉, 고리계는 약간의 불포화도 또는 완전 불포화도를 보유함)된 3~10원 모노시클릭 고리이다. Q^1 또는 Q^2 에 대한 적절한 의미는, 예를 들어, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파닐, 옥사제파닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 1,1-디옥소테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로티오피라닐, 티오모르폴리닐, 보다 구체적으로는 예를 들어, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로티엔-3-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일, 3-피롤리딘-3-일-, 모르폴리노, 1,1-디옥소테트라히드로-4H-1,4-티아진-4-일, 피페리디노, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-일, 호모피페리딘-3-일, 호모피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 1,4-옥사제파닐 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일을 포함한다. 헤테로시클릴기 내 질소 또는 황 원자는 산화되어 상응하는 N 또는 S 옥시드(들), 예를 들어, 1,1-디옥소테트라히드로티에닐, 1-옥소테트라히드로티에닐, 1,1-디옥소테트라히드로티오피라닐 또는 1-옥소테트라히드로티오피라닐을 형성할 수 있다. 1개 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환기를 보유하는 그러한 기에 대한 적절한 의미는, 예를 들어, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소피페라지닐, 2-티옥소피롤리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐 또는 2,6-디옥소피페리디닐이다.
- [0064] Q^1 및 Q^2 에 대한 특정한 의미는, 예를 들어 1개의 고리 질소 또는 황 이중 원자 및 임의로 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리를 포함한다. 그러한 고리의 예로는 아제티디닐, 옥사제파닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로티오피라닐 또는 티오모르폴리닐을 포함한다.
- [0065] Q^1 에 대한 특정한 의미는, 예를 들어 1개의 고리 질소 이중 원자 및 임의로 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리이며, 이 고리는 고리 탄소 원자에 의해 X^2-0 에 결합되며, 그 예로는 아제티디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라히드로-1,4-티아지닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오피라닐 또는 티오모르폴리닐이 있다. 보다 구체적으로 Q^1 은 1개 또는 2개의 고리 질소 이중 원자(들)를 갖는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리이며, 이 고리는 고리 탄소에 의해 X^2-0 -기에 결합되며, 보다 구체적으로는 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일, 3-피롤린-3일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-일, 호모피페리딘-3-일, 호모피페리딘-4-일, 피페라진-2-일, 피페라진-3-일, 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일이다. 헤테로시클릴기 내의 질소 원자는 산화되어 상응하는 N 옥시드를 형성할 수 있다.
- [0066] Q^2 에 대한 특정한 의미는, 예를 들어, 모르폴리노, 또는 1개의 질소 원자 및 임의로 질소 및 황 중에서 선택되

는 1개 또는 2개의 이중 원자를 함유하는 4원, 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리, 예컨대 피페라지닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 특히 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페라진-1-일 또는 피페리디노를 포함한다.

[0067] R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 1개의 질소 및 임의로 산소, 황 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 함유하는 포화 또는 부분 포화된 비방향족 헤테로시클릭 고리이며(단, 어떠한 O-O, O-S 또는 S-S 결합도 함유하지 않음), 이때 그렇게 형성된 고리는 고리 질소 원자에 의해 그 고리가 결합되어 있는 기에 결합된다. 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 상기에 정의된 바와 같은 1개 또는 2개의 치환기(예를 들어 (1-4C)알킬 중에서 선택되는 것)를 임의로 보유할 수 있으며, 상기에 정의된 바와 같은 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)(예를 들어, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰일 중에서 선택되는 것)를 보유할 수 있다. R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는 R^a 및 R^b 에 대한 적절한 의미는, 예를 들어 2-피롤린-1-일, 3-피롤린-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리디노, 피페라진-1-일 및 모르폴리노를 포함한다.

[0068] 상기 또는 하기에 정의하는 바와 같은 Q^1 내의 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^a, R^b, G^1, G^2$ 또는 다양한 기 중 어느 하나에 대한 적절한 의미는 다음을 포함한다:

- [0069] 할로게노에 대하여: 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도;
- [0070] (1-6C)알킬에 대하여: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 펜틸 및 헥실;
- [0071] (1-4C)알킬에 대하여: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 tert-부틸;
- [0072] (1-6C)알콕시에 대하여: 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시;
- [0073] (2-8C)알케닐에 대하여: 비닐, 이소프로페닐, 알릴 및 부트-2-에닐;
- [0074] (2-8C)알키닐에 대하여: 에티닐, 2-프로피닐 및 부트-2-이닐;
- [0075] (2-6C)알케닐옥시에 대하여: 비닐옥시 및 알릴옥시;
- [0076] (2-6C)알키닐옥시에 대하여: 에티닐옥시 및 2-프로피닐옥시;
- [0077] (1-6C)알킬티오에 대하여: 메틸티오, 에틸티오 및 프로필티오;
- [0078] (2-6C)알케닐티오에 대하여: 비닐티오 및 알릴티오;
- [0079] (2-6C)알키닐티오에 대하여: 에티닐티오 및 2-프로피닐티오;
- [0080] (1-6C)알킬설피닐에 대하여: 메틸설피닐 및 에틸설피닐;
- [0081] (2-6C)알케닐설피닐에 대하여: 비닐설피닐 및 알릴설피닐;
- [0082] (2-6C)알키닐설피닐에 대하여: 에티닐설피닐 및 2-프로피닐설피닐;
- [0083] (1-6C)알킬설폰일에 대하여: 메틸설폰일 및 에틸설폰일;
- [0084] (2-6C)알케닐설폰일에 대하여: 비닐설폰일 및 알릴설폰일;
- [0085] (2-6C)알키닐설폰일에 대하여: 에티닐설폰일 및 2-프로피닐설폰일;
- [0086] (1-6C)알킬아미노에 대하여: 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노 및 부틸아미노;
- [0087] 디-[(1-6C)알킬]아미노에 대하여: 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노 및 디이소프로필아미노;
- [0088] (1-6C)알콕시카르보닐에 대하여: 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐 및 tert-부톡시카르보닐;
- [0089] N-(1-6C)알킬카르바모일에 대하여: N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-프로필카르바모일 및 N-이소프로필카르바모일;
- [0090] N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일에 대하여: N,N-디메틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일 및 N,N-디에틸카르바모일;
- [0091] (2-6C)알카노일에 대하여: 아세틸, 프로피오닐 및 이소부티릴;

- [0092] (2-6C)알카노일옥시에 대하여: 아세트옥시 및 프로피오닐옥시;
- [0093] (2-6C)알카노일아미노에 대하여: 아세트아미도 및 프로피온아미도;
- [0094] N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노에 대하여: N-메틸아세트아미도 및 N-메틸프로피온아미도;
- [0095] N-(1-6C)알킬설페모일에 대하여: N-메틸설페모일, N-에틸설페모일 및 N-이소프로필설페모일;
- [0096] N,N-디-[(1-6C)알킬]설페모일에 대하여: N,N-디메틸설페모일 및 N-메틸-N-에틸설페모일;
- [0097] (1-6C)알칸설폰아미노에 대하여: 메탄설폰아미노 및 에탄설폰아미노;
- [0098] N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설폰아미노에 대하여: N-메틸메탄설폰아미노 및 N-메틸에탄설폰아미노;
- [0099] 아미노-(1-6C)알킬에 대하여: 아미노메틸, 2-아미노에틸, 1-아미노에틸 및 3-아미노프로필;
- [0100] (1-6C)알킬아미노-(1-6C)알킬에 대하여: 메틸아미노메틸, 에틸아미노메틸, 1-메틸아미노에틸, 2-메틸아미노에틸, 2-에틸아미노에틸 및 3-메틸아미노프로필;
- [0101] 디-[(1-6C)알킬]아미노-(1-6C)알킬에 대하여: 디메틸아미노메틸, 디에틸아미노메틸, 1-디메틸아미노에틸, 2-디메틸아미노에틸 및 3-디메틸아미노프로필;
- [0102] 할로게노-(1-6C)알킬에 대하여: 클로로메틸, 2-클로로에틸, 1-클로로에틸 및 3-클로로프로필;
- [0103] 히드록시-(1-6C)알킬에 대하여: 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸 및 3-히드록시프로필;
- [0104] 히드록시-(1-6C)알콕시에 대하여: 히드록시메톡시, 2-히드록시에톡시, 1-히드록시에톡시 및 3-히드록시프로톡시;
- [0105] (1-6C)알콕시-(1-6C)알킬에 대하여: 메톡시메틸, 에톡시메틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸 및 3-메톡시프로필;
- [0106] 시아노-(1-6C)알킬에 대하여: 시아노메틸, 2-시아노에틸, 1-시아노에틸 및 3-시아노프로필;
- [0107] 아미노(2-6C)알카노일에 대하여: 아미노아세틸 및 2-아미노프로피오닐;
- [0108] (1-6C)알킬아미노-(2-6C)알카노일에 대하여: 메틸아미노아세틸 및 3-(메틸아미노)프로피오닐;
- [0109] N,N-디-[(1-6C)알킬]아미노-(2-6C)알카노일에 대하여: 디-메틸아미노아세틸 및 3-(디-메틸아미노)프로피오닐;
- [0110] (2-6C)알카노일아미노-(1-6C)알킬에 대하여: 아세트아미도메틸, 프로피온아미도메틸 및 2-아세트아미도메틸;
- [0111] N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬에 대하여: N-메틸아세트아미도메틸, N-메틸프로피온아미도메틸, 2-(N-메틸아세트아미도)에틸 및 2-(N-메틸프로피온아미도)에틸;
- [0112] (1-6C)알콕시카르보닐아미노-(1-6C)알킬에 대하여: 메톡시카르보닐아미노메틸, 에톡시카르보닐아미노메틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸 및 2-메톡시카르보닐아미노에틸;
- [0113] 카르바모일(1-6C)알킬에 대하여: 카르바모일메틸, 1-카르바모일에틸, 2-카르바모일에틸 및 3-카르바모일프로필;
- [0114] N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬에 대하여: N-메틸카르바모일메틸, N-에틸카르바모일메틸, N-프로필카르바모일메틸, 1-(N-메틸카르바모일)에틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸 및 3-(N-메틸카르바모일)프로필;
- [0115] N,N-디-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬에 대하여: N,N-디메틸카르바모일메틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, N-메틸-N-에틸카르바모일메틸, 1-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, 1-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸 및 3-(N,N-디메틸카르바모일)프로필;
- [0116] 설페모일(1-6C)알킬에 대하여: 설페모일메틸, 1-설페모일에틸, 2-설페모일에틸 및 3-설페모일프로필;
- [0117] N-(1-6C)알킬설페모일(1-6C)알킬에 대하여: N-메틸설페모일메틸, N-에틸설페모일메틸, N-프로필설페모일메틸, 1-(N-메틸설페모일)에틸, 2-(N-메틸설페모일)에틸 및 3-(N-메틸설페모일)프로필;

- [0118] N,N-디-(1-6C)알킬설펜과모일(1-6C)알킬에 대하여: N,N-디메틸설펜과모일메틸, N,N-디에틸설펜과모일메틸, N-메틸-N-에틸설펜과모일메틸, 1-(N,N-디메틸설펜과모일)에틸, 1-(N,N-디에틸설펜과모일)에틸, 2-(N,N-디메틸설펜과모일)에틸, 2-(N,N-디에틸설펜과모일)에틸 및 3-(N,N-디메틸설펜과모일)프로필;
- [0119] (2-6C)알카노일(1-6C)알킬에 대하여: 아세틸메틸, 프로피오닐메틸, 2-아세틸에틸 및 2-프로피오닐에틸;
- [0120] (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬에 대하여: 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 2-아세톡시에틸 및 3-아세톡시프로필;
- [0121] (1-6C)알콕시(1-6C)알킬S(O)_q에 대하여: 2-메톡시에틸설펜과모일, 2-메톡시에틸설펜과모일 및 2-메톡시에틸티오;
- [0122] 아미노(1-6C)알킬S(O)_q에 대하여: 2-아미노에틸설펜과모일, 2-아미노에틸설펜과모일 및 2-아미노에틸티오;
- [0123] N-(1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬S(O)_q에 대하여: 2-(메틸아미노)에틸설펜과모일, 2-(에틸아미노)에틸설펜과모일 및 2-(메틸아미노)에틸티오;
- [0124] N,N-디[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬S(O)_q에 대하여: 2-(디메틸아미노)에틸설펜과모일, 3-(디메틸아미노)프로필설펜과모일, 2-(디-에틸아미노)에틸설펜과모일 및 2-(N-메틸-N-에틸아미노)에틸티오.
- [0125] R^a와 R^b가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재할 수 있는 (1-3C)알킬렌 디옥시기에 대한 적절한 의미는, 예를 들어, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 이소프로필렌디옥시 또는 에틸렌디옥시이고, 이의 산소 원자는 인접한 고리 위치를 차지한다. 예를 들어, R^a와 R^b가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 메틸렌디옥시기로 치환되어 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일기를 형성할 수 있다.
- [0126] 상기에 정의된 바와 같이, Q¹ 내의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 또는 (2-6C)알카노일 기는, 예를 들어 히드록시, (2-8C)알케닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 또는 NR^aR^b[여기서 R^a 및 R^b는 상기에 정의된 바와 같음]와 같은 기로 치환될 수 있다. 예를 들어 Q¹이 아세틸기로 치환되는 경우, Q¹ 상에서 아세틸기 자체가 디-[(1-6C)알킬]아미노기로 치환되어, 예를 들어 디-메틸아미노아세틸 또는 N-메틸-N-에틸아미노-아세틸기를 형성하거나, 또는 아세틸기는 (2-8C)알케닐 기로 치환되어 알케노일기를 형성할 수 있으며, 예를 들어 알릴기로 치환된 아세틸기는 부트-3-에노일을 형성한다. 마찬가지로, 예를 들어 Q¹이 프로필설펜과모일과 같은 (1-6C)알킬 설펜과모일기로 치환되는 경우, (1-6C)알킬기는, 예를 들어 디메틸아미노기로 치환되어 디메틸아미노-(1-6C)알킬 설펜과모일기, 예컨대 3-(디메틸아미노)프로필설펜과모일을 형성할 수 있다. 추가 예로서, Q¹이 N-메틸카르바모일기로 치환되는 경우, 메틸기는, 예를 들어 (2-6C)알케닐 또는 (2-6C)알키닐 기로 치환되어, 예를 들어 N-알릴카르바모일 또는 N-(2-프로피닐)카르바모일 기를 형성할 수 있다.
- [0127] R¹이, 예를 들어 아미노로 치환되어, 예를 들어 2-아미노에틸기를 형성하는 (1-6C)알킬기인 경우, (1-6C)알킬기는 X¹기(또는 X¹이 직접 결합된 경우 퀴나졸린 고리)에 결합된다. 유사한 규정이 본원에서 정의하는 다른 기에도 적용된다. 예를 들어, Q¹이 (1-6C)알콕시로 치환되어 (1-6C)알콕시(1-6C)알킬 치환기를 형성하는 (1-6C)알킬기를 보유하는 경우, (1-6C)알킬은 Q¹에 결합된다.
- [0128] X³가 CO인 경우 이것은 카르보닐기로 이해되어야 한다.
- [0129] 본원에서 "Q¹-X²-기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 보유한다"라는 것은 옥소 및/또는 티옥소 기가 Q¹ 자체 또는 Q²로 나타내어지는 헤테로시클릴기를 비롯하여 Q¹ 내의 임의의 헤테로시클릴기 상에 존재할 수 있으며, 이때 R^a와 R^b는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 헤테로시클릴 고리를 형성한다.
- [0130] 본원에서 (1-4C)알킬기를 말할 때 이러한 기는 4개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자라면 이러한 기의 대표적인 예가 4개 이하의 탄소 원자를 함유하는 (1-6C)알킬에 대하여 상

기한 바와 같은 것, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 tert-부틸이라는 것을 알 것이다. 마찬가지로, (1-3C)알킬기란 3개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 칭하는 것이다. 유사한 규정이 상기한 다른 기, 예컨대 (1-4C)알콕시, (2-4C)알케닐, (2-4C)알키닐 및 (2-4C)알카노일에도 적용된다.

- [0131] 화학식 I의 화합물에서 수소 원자는 퀴나졸린 고리 상의 2, 5 및 8 위치에 존재한다.
- [0132] 화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 산 부가염, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과 같은 무기산 또는 유기산과의 산부가염; 또는 예를 들어 충분히 산성인 화학식 I의 화합물의 염, 예를 들어 칼슘염 또는 마그네슘염과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 또는 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과 같은 유기 염기와의 염이다.
- [0133] 본 발명의 특정한 신규 화합물은, 예를 들어, 다른 언급이 없다면, m, R¹, R², R³, Q¹, Q², X¹, X², m, G¹ 및 G²가 상기에서 정의된 바와 같거나 또는 하기 (a)~(qqq) 항 중 어느 하나의 의미를 갖는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다:
- [0134] (a) Q¹은 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 이종 원자를 가지며, 고리 탄소 또는 고리 질소(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)에 의해 X²-0기에 결합되는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 Q¹ 내의 임의의 이용 가능한 질소는 트리플루오로메틸, 시아노, 카르바모일, 트리플루오로메틸, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시카르보닐(1-6C)알킬 중에서 선택되는 치환기(여기서, 이러한 치환기로 인해 4차화가 일어나지는 않음)를 임의로 보유하며,
- [0135] 여기서, 이용 가능한 질소 상의 임의의 치환기 내 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 플루오로, 클로로, 히드록시 및 (1-4C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고/되거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (1-4C)알콕시, 히드록시(1-4C)알콕시 및 NR^aR^b[여기서, R^a는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b는 수소 또는 (1-4C)알킬임] 중에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되며,
- [0136] Q¹은 고리 내 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, (1-4C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 히드록시(1-6C)알킬, 시아노(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시(1-6C)알킬 중에서 선택되는 1개 또는 2개(1개가 적합함)의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0137] 여기서, Q¹은 1개 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환기를 보유함;
- [0138] (b) Q¹은 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 이종 원자를 가지며, 고리 탄소에 의해 X²-0기에 결합되는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 Q¹ 내의 임의의 이용 가능한 질소는 트리플루오로메틸, 시아노, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시카르보닐(1-6C)알킬 중에서 선택되는 치환기(이 치환기로 인하여 4차화가 일어나지는 않음)를 임의로 보유하며,
- [0139] 여기서, 이용 가능한 질소 상의 임의의 치환기 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-

6C)알카노일 기는 플루오로, 클로로, 히드록시 및 (1-4C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고/되거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (1-4C)알콕시, 히드록시(1-4C)알콕시 및 NR^aR^b [여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬임] 중에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되며,

[0140] Q^1 은 고리 내 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 할로게노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, (1-4C)알콕시, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 히드록시(1-6C)알킬, 시아노(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시(1-6C)알킬 중에서 선택되는 1개 또는 2개(1개가 적합함) 치환기를 임의로 보유하며,

[0141] 여기서, Q^1 은 1개 또는 2개의 옥소 또는 티옥소 치환기를 임의로 보유함;

[0142] (c) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2 -0-기에 결합되고,

[0143] Q^1 내 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 카르바모일, 트리플루오로메틸, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설페모일, N-(1-6C)알킬설페모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설페모일, 히드록시(1-6C)알킬, 시아노(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬, 아미노(2-6C)알카노일, (1-6C)알킬아미노-(2-6C)알카노일, N,N-디-[(1-6C)알킬]아미노-(2-6C)알카노일, (1-6C)알콕시(1-6C)알킬, 히드록시(1-6C)알콕시(1-6C)알킬, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시(1-6C)알킬 $S(O)_q$ (여기서, q는 0, 1 또는 2 임), 아미노(1-6C)알킬 $S(O)_q$ (여기서, q는 0, 1 또는 2임), N-(1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬 $S(O)_q$ (여기서, q는 0, 1 또는 2임) 및 N,N-디-[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬 $S(O)_q$ (여기서, q는 0, 1 또는 2임) 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

[0144] Q^1 은 고리 내 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, 히드록시(1-6C)알킬, 시아노(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시(1-6C)알킬 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하며, 여기서, Q^1 내 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 또는 (2-6C)알카노일 기는 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0145] 여기서, Q^1 은 1개 또는 2개의 옥소 치환기를 임의로 보유함;

[0146] (d) Q^1 은 1개의 고리 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2 -0-기에 결합되고,

[0147] 여기서, Q^1 내 임의의 NH 기의 질소 원자는 상기 (c)에서 정의된 바와 같은 치환기를 임의로 보유하고, Q^1 내 임의의 고리 탄소는 상기 (c)에서 정의된 바와 같이 임의로 치환되며,

[0148] 여기서, Q^1 은 1개 또는 2개의 옥소 치환기를 임의로 보유함;

[0149] (e) Q^1 은 하나의 탄소-탄소 이중 결합, 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 부분 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 상

기 탄소-탄소 이중 결합을 보유하는 고리 탄소 원자(예를 들어, 3-피롤린-3-일 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일) 중 하나에 의해 X^2 -0-기에 결합되며, 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 상기 (c)에서 정의된 바와 같은 치환기를 임의로 보유하고, Q^1 내의 임의의 고리 탄소는 상기 (c)에서 정의된 바와 같은 치환기를 임의로 보유하며,

- [0150] 여기서, Q^1 은 1개 또는 2개의 옥소 치환기를 임의로 보유함;
- [0151] (f) Q^1 은 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (1-6C)알콕시 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 중에서 선택됨;
- [0152] (g) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개(1개가 적절함)의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 중에서 선택되고, 상기 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2 -0-기에 결합되며,
- [0153] 여기서, Q^1 내 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 카르바모일, (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, (1-4C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 시아노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (1-4C)알콕시(1-3C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 특히 2임), 아미노(1-3C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 특히 2임), N-(1-4C)알킬아미노(1-3C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 특히 2임) 및 N,N-디[(1,4C)알킬]아미노(1-3C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 특히 2임) 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0154] Q^1 은 고리 내 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 시아노, 옥소, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐 및 (2-6C)알키닐 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0155] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐 또는 (2-4C)알카노일 기는 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;
- [0156] (h) Q^1 은 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 옥세탄-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로푸란-2-일, 1,3-디옥솔란-(2, 4 또는 5-일), 3- 또는 4-테트라히드로피라닐, 3- 또는 4-옥사피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2-피롤린-2-일, 2-피롤린-3-일, 3-피롤린-3-일, 모르폴리노, 모르폴린-2-일, 모르폴린-3-일, 티오모르폴리노, 티오모르폴린-2-일, 티오모르폴린-3-일, 피페리디노, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-, 2-, 3- 또는 4-호모피페리디닐, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-5-일, 1,2,3,4-테트라히드로피리딘-5-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-6-일, 호모피페라지닐, 아제티딘-3-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1,1-디옥소테트라히드로티엔-3-일, 1-옥소테트라히드로티엔-3-일, 테트라히드로피란-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 1-옥소테트라히드로티오피란-3-일, 1,1-디옥소테트라히드로티오피란-3-일, 1-옥소테트라히드로티오피란-4-일 및 1,1-디옥소테트라히드로티오피란-4-일 중에서 선택되며,
- [0157] 여기서, Q^1 내 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, (1-4C)알킬, 시아노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, 트리플루오로메틸, 카르바모일, N,N-디-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (1-4C)알콕시(1-3C)알킬설포닐, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노(1-3C)알킬설포닐 및 N,N-디[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하고,
- [0158] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 1개 또는 2개의 플루오로 치환기를 임의로 보유함;
- [0159] (i) Q^1 은 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 2-피롤리딘-2-일, 2-피롤리딘-3-일, 3-피롤리딘-3-일, 모르폴린-2-일,

모르폴린-3-일, 티오모르폴린-2-일, 티오모르폴린-3-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 2-, 3- 또는 4-호모피페리디닐, 피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 3-옥소피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-5-일, 1,2,3,4-테트라히드로피리딘-5-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-6-일, 2,3,4,6 또는 7-호모피페라지닐, 아제티딘-3-일 중에서 선택되고,

[0160] 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, (1-4C)알킬, 시아노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, 트리플루오로메틸, 카르바모일, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디[(1-4C)알킬]설펜모일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (1-4C)알콕시(1-3C)알킬설포닐, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노(1-3C)알킬설포닐 및 N,N-디[(1-4C)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하고, Q^1 은 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 (1-4C)알킬 및 옥소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0161] Q^1 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 1개 또는 2개의 플루오로 치환기를 임의로 보유함;

[0162] (j) Q^1 은 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일 중에서 선택되고,

[0163] 여기서, Q^1 내 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 시아노메틸, 메틸, 에틸, 카르바모일, 카르바모일메틸, 2-메톡시에틸, 메틸설포닐 및 에틸설포닐(특히 메틸설포닐 및 카르바모일메틸) 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

[0164] Q^1 은 고리 내 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 메틸, 에틸 및 옥소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유함;

[0165] (k) X^2 는 직접 결합임;

[0166] (l) X^2 는 $[CR^2R^3]_m$ (여기서, m은 1 또는 2이고, R^2 및 R^3 는 수소임)임;

[0167] (m) X^2 는 직접 결합 또는 CH_2 임;

[0168] (n) Q^1-X^2 는 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-2-일메틸, 2-피롤리딘-2-일메틸, 3-피롤리딘-2-일프로필, 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-3-일메틸, 2-피롤리딘-3-일메틸, 3-피롤리딘-3-일프로필, 2-피롤린-2-일, 2-피롤린-2-일메틸, 2-피롤린-3-일, 피롤린-3-일메틸, 3-피롤린-3-일, 3-피롤린-3-일, 모르폴린-2-일, 모르폴린-2-일메틸, 2-모르폴린-2-일메틸, 모르폴린-3-일, 모르폴린-3-일메틸, 2-모르폴린-3-일메틸, 티오모르폴리노메틸, 티오모르폴린-2-일, 티오모르폴린-2-일메틸, 2-티오모르폴린-2-일메틸, 티오모르폴린-3-일, 티오모르폴린-3-일메틸, 2-티오모르폴린-3-일메틸, 피페리디노메틸, 2-피페리디노메틸, 피페리딘-2-일, 피페리딘-2-일메틸, 2-피페리딘-2-일메틸, 3-피페리딘-2-일프로필, 피페리딘-3-일, 피페리딘-3-일메틸, 2-피페리딘-3-일메틸, 3-피페리딘-3-일프로필, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸, 2-피페리딘-4-일메틸, 3-피페리딘-4-일프로필, 피페라진-1-일메틸, 2-피페라진-1-일메틸, 3-피페라진-1-일프로필, 2-옥소피페라진-1-일메틸, 2-(2-옥소피페라진-1-일)에틸, 3-(2-옥소피페라진-1-일)프로필, 3-옥소피페라진-1-일메틸, 2-(3-옥소피페라진-1-일)에틸, 3-(3-옥소피페라진-1-일)프로필, 피페라진-2-일, 피페라진-2-일메틸, 2-피페라진-2-일메틸 및 3-피페라진-2-일프로필 중에서 선택되고, 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 메틸, 에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 메틸설포닐, 트리플루오로메틸, 카르바모일, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N,N-디-메틸카르바모일, N,N-디-에틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 설펜모일, N-메틸설펜모일, N-에틸설펜모일, N,N-디-메틸설펜모일, N,N-디-에틸카르바모일, 3-아미노프로피오닐, 3-(메틸아미노)프로피오닐, 3-(디-메틸아미노)프로피오닐, 카르바모일메틸, 2-카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N,N-디-메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디-메틸카르바모일)에틸, 메톡시메틸설포닐, 2-메톡시에틸설포닐, 2-아미노에틸설포닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐 및 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유함;

[0169] (o) Q^1-X^2 는 피페리딘-4-일 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서 피페리디닐 고리 내 질소 원자는 시

아노, 시아노메틸, 메틸, 에틸, 카르바모일, 카르바모일메틸, 2-메톡시에틸, 메틸설포닐 및 에틸설포닐 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유함;

- [0170] (p) Q^1-X^2 는 1-카르바모일메틸피페리딘-4-일 및 1-메틸설포닐피페리딘-4-일 중에서 선택됨;
- [0171] (q) R^1-X^1 은 수소, (1-4C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-4C)알콕시 중에서 선택됨;
- [0172] (r) R^1-X^1 은 수소, 메톡시, 에톡시 및 2-메톡시에톡시 중에서 선택됨;
- [0173] (s) R^1-X^1 은 메톡시임;
- [0174] (t) G^1 및 G^2 는 각각 독립적으로 플루오로 및 클로로 중에서 선택됨;
- [0175] (u) G^1 은 플루오로이고, G^2 는 클로로임;
- [0176] (v) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 추가 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되고, 여기서 Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알케닐설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜아모일, N-(1-6C)알킬설펜아모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜아모일, (1-6C)알칸설포닐아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설포닐아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0177] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 추가 이중 원자를 갖는 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 질소 원자에 의해 X^3 기에 결합되며, 여기서 Q^2 는 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0178] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (2-8C)알케닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이거나,
- [0179] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 (1-4C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며;
- [0180] 여기서 Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릭기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 임의로 보유함;
- [0181] (w) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 추가 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 $-X^2-O$ -기에 결합되고, 여기서 Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알

케닐설폰, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C) 알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜과모일, N-(1-6C)알킬설펜과모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜과모일, (1-6C)알칸설폰아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C) 알칸설폰아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C) 알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하며,

[0182] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 피페리디노, 피페라진-1-일 및 모르폴리노 중에서 선택되고, 여기서 Q^2 는 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0183] 여기서, Q^1 내 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (2-8C)알케닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서 R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이거나,

[0184] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 (1-4C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 보유할 수 있으며;

[0185] Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 임의로 보유함;

[0186] (x) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-0 -기에 결합되며, 여기서 Q^1 은 할로게노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알케닐옥시, (2-6C)알키닐옥시, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설펜, (1-6C)알킬설폰, (2-6C)알케닐설폰, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노, 설펜과모일, N-(1-6C)알킬설펜과모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜과모일, (1-6C)알칸설폰아미노, N-(1-6C)알킬-(1-6C)알칸설폰아미노, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하며,

[0187] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택되고,

[0188] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (2-6C) 알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 카르복시, (2-8C)알케닐, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이거나,

[0189] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 (1-4C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며, 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설폰 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며;

- [0190] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 보유함;
- [0191] (y) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 완전 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되며,
- [0192] 여기서, Q^1 은 카르바모일, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬 및 (2-6C)알카노일(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하며,
- [0193] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택되고,
- [0194] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일기는 히드록시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 (1-4C)알킬이거나,
- [0195] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 피페리디노, 피페라진-1-일 또는 모르폴리노 고리를 형성하는데, 이 고리는 (1-4C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하며,
- [0196] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유하고;
- [0197] X^2 는 직접 결합 또는 CH_2 임;
- [0198] (z) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개의 추가 이중 원자를 갖는 완전 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되며, Q^1 내 임의의 NH 기의 질소 원자는 카르바모일, (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, (1-4C)알킬아미노, 디-[(1-4C)알킬]아미노, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 히드록시(2-4C)알카노일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디[(1-4C)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일 및 모르폴리노-(2-4C)알카노일 중에서 선택되는 치환기를 보유하며,
- [0199] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유하고;
- [0200] X^2 는 직접 결합 또는 CH_2 임;
- [0201] (aa) Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개의 추가 이중 원자를 임의로 갖는 완전 포화된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되고, 여기서 Q^1 은 고리 탄소 원자 상에서 카르바모일, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디[(1-4C)알킬]카르바모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일 및 모르폴리노-(2-4C)알카노일 중에서 선택되거나, 또는 하기 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는 하나의 치환기를 보유하며,

- [0202] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택되며,
- [0203] 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 (1-4C)알킬 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하고,
- [0204] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유하고;
- [0205] X^2 는 직접 결합 또는 CH_2 임;
- [0206] (bb) Q^1 은 고리 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되는 피롤리디닐 및 피페리디닐 중에서 선택되고, 여기서, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 카르바모일, (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, (1-4C)알킬아미노, 디-[(1-4C)알킬]아미노, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 히드록시(2-4C)알카노일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일, 모르폴리노-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되며,
- [0207] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택되고, 여기서 Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유하고,
- [0208] X^2 는 직접 결합 또는 CH_2 임;
- [0209] (cc) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되며, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, 히드록시(2-4C)알카노일, N-(1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디-[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 모르폴리노-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유함;
- [0210] (dd) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, 히드록시(2-4C)알카노일, N-(1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일 및 모르폴리노-(2-4C)알카노일 또는 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노임]의 기 중에서 선택됨;
- [0211] (ee) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, Q^1-X^2 - 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, N,N-디메틸설펜모일, N,N-디에틸설펜모일, N-메틸-N-에틸설포모일, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, 히드록시아세틸, 2-히드록시프로피오닐, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N, N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)

프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 모르폴리노아세틸, 2-모르폴리노프로피오닐 및 화학식 Q²-X³-[여기서, X³는 CO이고, Q²는 모르폴리노임]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환됨;

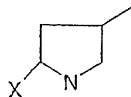
[0212] (ff) Q¹-X²는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q¹-X² 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 메틸설포닐, N,N-디메틸카르바모일, 아세틸, 히드록시아세틸, N-메틸아미노아세틸, N,N-디메틸아미노아세틸, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐 및 모르폴리노아세틸 중에서 선택되는 치환기로 치환됨;

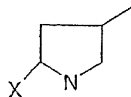
[0213] (gg) Q¹-X²는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서 Q¹-X² 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기 내의 고리 질소에 대해 오르소 위치에서 카르바모일, N-(1-4C)알킬 카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q²-X³-[여기서, X³는 CO이고, Q²는 피롤리딘-1-일, 피페리디노 및 모르폴리노 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 하나의 치환기를 보유하며,

[0214] 여기서, Q¹ 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기 내의 고리 질소는 (1-4C)알킬 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유함;

[0215] (hh) Q¹-X²는 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일메틸 및 피롤리딘-3-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, 피롤리디닐기는 5-위치에서 N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q²-X³-[여기서, X³는 CO이고, Q²는 모르폴리노임]의 기 중에서 선택되는 하나의 치환기를 보유하며,

[0216] 여기서, 피롤리디닐기는 1-위치에 (1-4C)알킬 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유함(이해되는 바와 같이, 이



러한 구체예는 예를 들어 Q¹-X²가 화학식 의 피롤리딘-3-일기인 기를 포함하며, 상기 식에서 X는 5-위치의 치환기이고, 본원의 실시예에서 예를 들어 쿠나졸린 고리 상의 6-위치의 2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일이라 하는 것이 그러한 기의 예이다);

[0217] (ii) Q¹-X²는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q¹-X² 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 탄소 원자 상에서 N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일 및 화학식 Q²-X³-[여기서, X³는 CO이고, Q²는 모르폴리노임]의 기 중에서 선택되는 하나의 치환기를 보유하며,

[0218] 여기서, Q¹ 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기의 질소 원자는 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 치환기를 보유함;

[0219] (jj) Q¹-X²는 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일메틸 및 피롤리딘-3-일메틸 중에서 선택되며, 여기서, 피롤리디닐기는 5-위치에 N,N-디메틸카르바모일 치환기를 보유함;

[0220] (kk) X²는 CH₂임;

[0221] (ll) Q¹은 1개 또는 2개의 고리 질소 이중 원자(들)를 갖는 비방향족의 포화 또는 부분 포화된 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 탄소 원자에 의해 X²-0-기에 결합되는데, 여기서, Q¹은 할로게노, 시아노, 니트로, 히드록시, 카르바모일, 아크릴로일, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (2-6C)알케닐티오, (2-6C)알키닐티오, (1-6C)알킬설피닐, (2-6C)알케닐설피닐, (2-6C)알키닐설피닐, (1-6C)알

킬설포닐, (2-6C)알케닐설포닐, (2-6C)알킬닐설포닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설펜모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설펜모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 및 N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0222] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐 및 피롤리디닐 중에서 선택되는 헤테로시클릴기이며(상기 피페리디닐, 피페라지닐 또는 피롤리디닐은 고리 탄소 또는 고리 질소에 의해 X^3 기에 결합될 수 있음),

[0223] 여기서, Q^2 는 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0224] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하고/하거나, 시아노, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

[0225] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 산소를 함유하지 않는 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유하며.

[0226] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며;

[0227] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴 기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 임의로 보유함;

[0228] (mm) Q^1 은 고리 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되는 피롤리디닐 및 피페리디닐 중에서 선택되고, 여기서 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 할로게노, 시아노, 히드록시, 카르바모일, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설펜, (1-6C)알킬설포닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설펜모일, N-(1-6C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설펜모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설펜모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일(1-6C)알킬 및 (2-6C)알카노일(1-6C)알킬 중에서 선택되거나, 또는 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환되며,

[0229] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일 및 피롤리딘-2-일 중에서 선택되는 헤테로시클릴기이고,

[0230] 여기서, Q^2 는 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0231] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택

되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시, (2-6C)알카노일, (2-6C)알카노일옥시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

[0232] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되는 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬 및 메틸렌디옥시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 (1-4C)알킬설포닐 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

[0233] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

[0234] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

[0235] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유함;

[0236] (nn) Q^1 은 고리 탄소 원자에 의해 X^2-0 -기에 결합되는 피롤리디닐 및 피페리디닐 중에서 선택되며, 여기서 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 카르바모일, (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, N,N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설파모일, N,N-(1-4C)알킬설파모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설파모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디-[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일, 모르폴리노-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 [여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되고,

[0237] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

[0238] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (2-4C)알카노일기는 히드록시 및 (1-3C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

[0239] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, (1-4C)알콕시 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

[0240] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유하고;

[0241] X^2 는 직접 결합임;

[0242] (oo) Q^1 은 고리 탄소 원자에 의해 X^2-0 -기에 결합되는 피롤리디닐 및 피페리디닐 중에서 선택되고, 여기서 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 카르바모일, (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-

[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N,N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설펜포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설펜포닐, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노(1-3C)알킬설펜포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 [여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일 및 피페리디노 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되며,

[0243] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0244] 여기서, 치환기 Q^1 내의 임의의 (2-4C)알카노일기는 히드록시 및 (1-3C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0245] 여기서, 치환기 Q^1 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, (1-4C)알콕시 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0246] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유하고;

[0247] X^2 는 CH_2 임;

[0248] (pp) Q^1 은 고리 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되는 피롤리디닐 및 피페리디닐 중에서 선택되며, 여기서 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 카르바모일, (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설펜포닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설펜포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설펜포닐, N,N-디-[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설펜포닐 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 기로 치환되며,

[0249] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (2-4C)알카노일기는 히드록시 및 (1-3C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0250] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, (1-4C)알콕시 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0251] X^2 는 직접 결합 또는 CH_2 임;

[0252] (qq) Q^1-X^2 는 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일 및 (3S)-피페리딘-3-일 중에서 선택되며, 여기서, Q^1 은 카르바모일, (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설펜포닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜모일, N-(1-4C)알킬설펜모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설펜포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설펜포닐, N,N-디-[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설펜포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일, 모르폴리노-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 [여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택

됨]의 기 중에서 선택되고,

- [0253] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0254] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (2-4C)알카노일기는 히드록시 및 (1-3C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0255] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, (1-4C)알콕시 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0256] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 옥소(=O) 치환기를 보유함;
- [0257] (rr) Q^1-X^2 는 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일 및 (3S)-피페리딘-3-일 중에서 선택되며, 여기서, Q^1 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 1-위치에서 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, (2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디[(1-4C)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일, 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-2-일임]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,
- [0258] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0259] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (2-4C)알카노일기는 히드록시 및 (1-3C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0260] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, (1-4C)알콕시 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;
- [0261] (ss) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일 및 (3S)-피페리딘-3-일 중에서 선택되며, 여기서, Q^1 은 1-위치에서 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, (2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일(1-3C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일, 모르폴리노-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-2-일임]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,
- [0262] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, (1-4C)알킬, (2-4C)알카노일 및 할로게노(특히 클로로, 특히 플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0263] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (2-4C)알카노일기는 히드록시 및 (1-3C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,
- [0264] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, (1-4C)알콕시 및 할로게노(특히 클로로, 특히

플루오로) 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0265] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유함;

[0266] (tt) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, (2R)-피페리딘-2-일메틸, (2S)-피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, (3R)-피페리딘-3-일메틸, (3S)-피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되며, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 시클로프로필메틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-시클로프로필메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, N-메틸설파모일, N-에틸설파모일, N-이소프로필설파모일, N-시클로프로필메틸설파모일, N,N-디메틸설파모일, N,N-디에틸설파모일, N-메틸-N-에틸설파모일, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, 히드록시아세틸, 2-히드록시프로피오닐, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 피페라진-1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

[0267] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0268] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부티릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0269] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;

[0270] (uu) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, (2R)-피페리딘-2-일메틸, (2S)-피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, (3R)-피페리딘-3-일메틸, (3S)-피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되며, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 피페라진-1-일아세틸 및 2-피페라진-1-일프로피오닐 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

[0271] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

- [0272] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부틸릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0273] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;
- [0274] (vv) Q^1-X^2 는 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸 중에서 선택되고, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 시클로프로필메틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-시클로프로필메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 이소부틸릴, N-메틸설포닐, N-에틸설포닐, N-이소프로필설포닐, N-시클로프로필메틸설포닐, N,N-디메틸설포닐, N,N-디에틸설포닐, N-메틸-N-에틸설포닐, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸-N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 피페라진-1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,
- [0275] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0276] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부틸릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,
- [0277] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;
- [0278] (ww) Q^1-X^2 는 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 시클로프로필메틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-시클로프로필메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 이소부틸릴, N-메틸설포닐, N-에틸설포닐, N-이소프로필설포닐, N-시클로프로필메틸설포닐, N,N-디메틸설포닐, N,N-디에틸설포닐, N-메틸-N-에틸설포닐, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피

오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 피페라진1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q²-X³[여기서, X³는 CO이고, Q²는 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

- [0279] 여기서, Q¹ 상의 치환기 내의 또는 Q²로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 또는 피페라진-1-일은 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,
- [0280] 여기서, Q¹ 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부티릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0281] Q¹ 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;
- [0282] (xx) Q¹-X²는 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸 중에서 선택되며, 여기서, Q¹-X² 내의 피롤리디닐기는 고리 질소 상에서 모르폴리노아세틸 및 2-모르폴리노프로피오닐 중에서 선택되는 치환기로 치환되며, 이 치환기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;
- [0283] (yy) Q¹-X²는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일 중에서 선택되고, 여기서, Q¹-X² 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 시클로프로필메틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 모르폴리노아세틸, 2-모르폴리노프로피오닐, 피페라진1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q²-X³[여기서, X³는 CO이고, Q²는 모르폴리노, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,
- [0284] 여기서, Q¹ 상의 치환기 내의 또는 Q²로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0285] 여기서, Q¹ 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부티릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0286] 여기서, Q¹ 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;
- [0287] (zz) Q¹-X²는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일 중에서 선택되며, 여기서, Q¹-X² 내의 피롤리디닐기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 시클로프로필메틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아

미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 모르폴리노아세틸, 2-모르폴리노프로피오닐, 피페라진-1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

[0288] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

[0289] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부티릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,

[0290] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;

[0291] (aaa) Q^1-X^2 는 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피페리디닐기는 고리 질소 상에서 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 시클로프로필메틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디-메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N-에틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설포닐, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설포닐, 3-(N-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N-에틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설포닐, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐, 모르폴리노아세틸, 2-모르폴리노프로피오닐, 피페라진-1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

[0292] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 모르폴리노, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸, 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0293] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부티릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0294] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;

[0295] (bbb) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, (2R)-피페리딘-2-일메틸, (2S)-피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, (3R)-피페리딘-3-일메틸, (3S)-피페리딘-3-일메틸 및 피페리

딘-4-일메틸 중에서 선택됨;

[0296] (ccc) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일 및 (3S)-피롤리딘-3-일 중에서 선택됨;

[0297] (ddd) Q^1-X^2 는 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일 중에서 선택됨;

[0298] (eee) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, (2R)-피페리딘-2-일메틸, (2S)-피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, (3R)-피페리딘-3-일메틸, (3S)-피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되며,

[0299] 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-이소프로필카르바모일, N-시클로프로필메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일, N-메틸설푸라모일, N-에틸설푸라모일, N-이소프로필설푸라모일, N-시클로프로필메틸설푸라모일, N,N-디메틸설푸라모일, N,N-디에틸설푸라모일, N-메틸-N-에틸설푸라모일, 카르바모일메틸, N-메틸카르바모일메틸, 2-(N-메틸카르바모일)에틸, N-에틸카르바모일메틸, 2-(N-에틸카르바모일)에틸, N,N-디메틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디메틸카르바모일)에틸, N,N-디에틸카르바모일메틸, 2-(N,N-디에틸카르바모일)에틸, N-메틸아미노아세틸, N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸아미노)프로피오닐, 2-(N-에틸아미노)프로피오닐, N,N-디메틸아미노아세틸, 2-(N,N-디메틸아미노)프로피오닐, N,N-디에틸아미노아세틸, 2-(N,N-디에틸아미노)프로피오닐, N-메틸-N-에틸아미노아세틸, 2-(N-메틸-N-에틸아미노)프로피오닐, 아세톡시아세틸, 2-(아세톡시)프로피오닐, 2-(N-메틸아미노)에틸설푸라, 2-(N-에틸아미노)에틸설푸라, 2-(N,N-디-메틸아미노)에틸설푸라, 2-(N,N-디-에틸아미노)에틸설푸라, 3-(N-메틸아미노)프로필설푸라, 3-(N-에틸아미노)프로필설푸라, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설푸라, 3-(N,N-디-에틸아미노)프로필설푸라, 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐 피페라진-1-일아세틸, 2-피페라진-1-일프로피오닐 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

[0300] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 또는 Q^2 로 나타내어지는 임의의 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸, 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0301] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;

[0302] (fff) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, (2R)-피페리딘-2-일메틸, (2S)-피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, (3R)-피페리딘-3-일메틸, (3S)-피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되며, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 피롤리딘-1-일아세틸, 2-(피롤리딘-1-일)프로피오닐, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일)프로피오닐, 피페리디노아세틸, 2-피페리디노프로피오닐 피페라진-1-일아세틸 및 2-피페라진-1-일프로피오닐 중에서 선택되는 치환기로 치환되며,

[0303] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 피롤리딘-1-일, 피페리디노 또는 피페라진-1-일 기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0304] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부틸릴 기는 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

[0305] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같

거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유함;

[0306] (ggg) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 메틸, 아세틸, 카르바모일메틸, N-메틸아미노아세틸, N,N-디메틸아미노아세틸, 3-(N,N-디-메틸아미노)프로필설포닐 및 피롤리딘-1-일아세틸 중에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되며,

[0307] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 피롤리딘-1-일기는 히드록시, 옥소, 메틸, 에틸, 아세틸 및 플루오로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며,

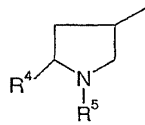
[0308] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 히드록시, 메톡시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,

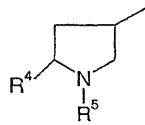
[0309] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 아세틸기는 히드록시 치환기를 보유함;

[0310] (hhh) Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 메틸, 아세틸, 히드록시아세틸, 카르바모일메틸, N-메틸아미노아세틸, N,N-디메틸아미노아세틸 및 피롤리딘-1-일아세틸 중에서 선택되는 치환기로 치환됨;

[0311] (iii) Q^1-X^2 는 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸 및 (2S)-피롤리딘-2-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 고리 질소 상에서 아세틸, 히드록시아세틸, N,N-디메틸아미노아세틸 및 피롤리딘-1-일아세틸 중에서 선택되는 치환기로 치환됨;

[0312] (jjj) Q^1-X^2 는 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸 및 (2S)-피롤리딘-2-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐은 고리 질소 상에서 N-메틸아미노아세틸, N,N-디메틸아미노아세틸 및 피롤리딘-1-일아세틸 중에서 선택되는 치환기로 치환됨;



[0313] (kkk) Q^1-X^2 는 화학식 A:  의 기이며,

[0314] 여기서, R^4 는 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되며,

[0315] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 황, 산소 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 함유하는 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴기 중에서 선택되는 헤테로시클릴기이며,

[0316] 여기서, Q^2 는 질소 원자에 의해 X^3 에 결합되며,

[0317] 여기서, Q^2 는 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하며,

[0318] 여기서, R^4 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/보유하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알킬닐 및 (1-6C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

[0319] R^5 는 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알카노일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설파모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설파모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일(1-6C)알킬 및 (2-6C)알카노일(1-6C)알킬 중에서

서 선택되고,

- [0320] 여기서, R^5 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 보유하고/보유하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/보유하거나, 시아노, 니트로 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,
- [0321] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 상에서 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬 및 (1-3C)알킬렌디옥시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유하며,
- [0322] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0323] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릴기는 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환기를 임의로 포함;
- [0324] (111) Q^1-X^2 는 상기 (kkk)에서 정의한 바와 같은 화학식 A의 기이고,
- [0325] 여기서, R^4 는 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되며,
- [0326] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되며,
- [0327] 여기서, Q^2 는 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬, 옥소 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0328] 여기서, R^4 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/보유하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (1-6C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0329] R^5 는 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알카노일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설파모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설파모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일(1-6C)알킬 및 (2-6C)알카노일(1-6C)알킬 중에서 선택되고,
- [0330] 여기서, R^5 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,
- [0331] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 피페리디노, 모르폴리노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되는 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시,

(1-4C)알킬 및 옥소 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고, 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

- [0332] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유함;
- [0333] (mmm) Q^1-X^2 는 상기 (kkk)에서 정의된 바와 같은 화학식 A의 기이고,
- [0334] 여기서, R^4 는 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 의 기 중에서 선택되며,
- [0335] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되며,
- [0336] 여기서, Q^2 는 플루오로, 클로로, 히드록시, 메틸, 옥소 및 아세틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0337] 여기서, R^4 내의 임의의 (1-6C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 비닐, 에틸닐 및 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0338] R^5 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)알킬티오, (1-4C)알킬설폰닐, (1-4C)알킬설폰닐, (2-4C)알카노일, 카르바모일(1-4C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-4C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-4C)알킬, 설파모일(1-4C)알킬, N-(1-4C)알킬설파모일(1-4C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]설파모일(1-4C)알킬 및 (2-4C)알카노일(1-4C)알킬 중에서 선택되고,
- [0339] 여기서, R^5 내의 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 플루오로, 클로로, 히드록시, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 비닐, 에틸닐, 메톡시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로 및 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,
- [0340] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 피페리디노, 모르폴리노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되는 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시, 메틸, 에틸 및 옥소 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 메틸, 에틸 및 아세틸 중에서 선택되는 치환기(단, 고리는 이로 인하여 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있음;
- [0341] (nnn) Q^1-X^2 는 상기 (kkk)에서 정의한 바와 같은 화학식 A의 기이고,
- [0342] 여기서, R^4 는 카르바모일, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 의 기 중에서 선택되고,
- [0343] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노, 피페리디노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되며,
- [0344] 여기서, Q^2 는 플루오로, 클로로, 히드록시, 메틸, 옥소 및 아세틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,
- [0345] 여기서, R^4 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 비닐, 에틸닐 및 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하

며,

- [0346] R^5 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 시클로프로필메틸, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, 카르바모일메틸, N-(1-4C)알킬카르바모일메틸, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일메틸, 설펜아모일메틸, N-(1-4C)알킬설펜아모일메틸 및 N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜아모일메틸 중에서 선택되며,
- [0347] 여기서, R^5 내의 임의의 (1-4C)알킬, 아세틸, 프로피오닐 또는 이소부티릴 기는 플루오로, 클로로 및 히드록시, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, 비닐, 에틸닐, 메톡시 및 NR^aR^b 에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로 및 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,
- [0348] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 피페리디노, 모르폴리노 및 피페라진-1-일 중에서 선택되는 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시, 메틸 및 옥소 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며, 이용 가능한 고리 질소 상에서 메틸 및 아세틸 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있음;
- [0349] (ooo) Q^1-X^2 는 상기 (kkk)에서 정의된 바와 같은 화학식 A의 기이고,
- [0350] 여기서, R^4 는 N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 의 기 중에서 선택되며,
- [0351] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택되며,
- [0352] 여기서, Q^2 는 플루오로, 클로로, 히드록시, 메틸 및 옥소 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0353] 여기서, R^4 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0354] R^5 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸 및 시클로프로필메틸 중에서 선택되며,
- [0355] 여기서, R^5 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 보유함;
- [0356] (ppp) Q^1-X^2 는 상기 (kkk)에서 정의된 바와 같은 화학식 A의 기이고,
- [0357] 여기서, R^4 는 N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 의 기 중에서 선택되며,
- [0358] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노(특히 R^4 는 N,N-디메틸카르바모일임)이고,
- [0359] R^5 는 수소, 메틸 및 에틸(특히 R^5 는 수소 또는 메틸, 특히 메틸) 중에서 선택됨;
- [0360] (qqq) R^1-X^1 은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되고, 여기서, R^1X^1 내의 임의의 (1-6C)알콕시 기는 히드록시, 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하며, 예를 들어 R^1-X^1 은 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 시클로프로필메톡시, 2-히드록시에톡시, 2-플루오로에톡시, 2-메톡시에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 3-히드록시-3-메틸부톡시 중에서 선택됨.
- [0361] 이해되는 바와 같이, (kkk)~(ppp) 항에서 화학식 A로 나타내어지는 기는 피롤리디닐 고리 상에 두 개의 키랄 중심을 포함한다. 전술한 바와 같이 본 발명은 화학식 A의 기의 모든 입체이성체, 예를 들어 (2R,4R), (2S,4S),

(2R,4S) 및 (2S,4R) 이성체를 포함한다.

- [0362] 본 발명의 또다른 구체에는
- [0363] R^1-X^1 -은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-6C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되고, 여기서, R^1-X^1 -내의 임의의 (1-6C)알콕시 기는 하나 이상의 히드록시 치환기(1개 또는 2개가 적절함) 및/또는 아미노, (1-4C)알킬아미노, 디-[(1-4C)알킬]아미노, 카르바모일, N-(1-4C)알킬카르바모일 및 N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, 설펜아모일, N-(1-4C)알킬설펜아모일 및 N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜아모일 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며;
- [0364] X^2 는 직접 결합 또는 $[CR^2R^3]_m$ [여기서, m은 1, 2 또는 3(특히 1 또는 2, 특히 1)이고, R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 히드록시(바람직하게는 수소)임]이고;
- [0365] Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 갖는 방향족의 포화 또는 부분 포화된 3~7원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-O -기에 결합되며,
- [0366] 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 카르바모일, 트리플루오로메틸, (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설펜, (1-6C)알킬설포닐, (1-6C)알콕시카르보닐, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, (2-6C)알카노일, 설펜아모일, N-(1-6C)알킬설펜아모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜아모일, 히드록시(1-6C)알킬, 시아노(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, (1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬, 디-[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬, 아미노(2-6C)알카노일, (1-6C)알킬아미노-(2-6C)알카노일, N,N-디-[(1-6C)알킬]아미노-(2-6C)알카노일, (1-6C)알콕시(1-6C)알킬, 히드록시(1-6C)알콕시(1-6C)알킬, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일옥시(1-6C)알킬, (2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬-(2-6C)알카노일아미노(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시(1-6C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임), 아미노(1-6C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임), N-(1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임) 및 N,N-디-[(1-6C)알킬]아미노(1-6C)알킬S(0)_q(여기서, q는 0, 1 또는 2임) 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0367] Q^1 은 고리 내의 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐 및 옥소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0368] 여기서, Q^1 내의 임의의 (1-6C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 또는 (2-6C)알카노일 기는 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며;
- [0369] G^1 및 G^2 는 각각 플루오로, 클로로 및 브로모(특히 G^1 은 플루오로이고, G^2 는 클로로임) 중에서 독립적으로 선택되는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0370] 본 발명의 또다른 구체에는
- [0371] R^1-X^1 -은 수소, 메톡시, 에톡시 및 2-메톡시에톡시 중에서 선택되고;
- [0372] X^2 는 직접 결합 또는 $[CH_2]_m$ [여기서, m은 1 또는 2임(1이 적절함)]이고;
- [0373] Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개(1개가 적절함)의 이중 원자를 갖는 비방향족의 포화된 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이며, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-O -에 결합되며,
- [0374] 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 카르바모일, (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, (1-4C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설펜아모일, N-(1-4C)알킬설펜아모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설펜아모일, 시아노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 카르바모일(1-

3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (1-4C)알콕시(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 적절하게는 2), 아미노(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 적절하게는 2), N-(1-4C)알킬아미노(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 적절하게는 2) 및 N,N-디[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬S(O)_q(여기서, q는 0, 1 또는 적절하게는 2) 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하고,

- [0375] Q¹은 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 옥소, (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐 및 (2-6C)알키닐 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며,
- [0376] 여기서, Q¹ 내의 임의의 (1-4C)알킬, (2-6C)알케닐 또는 (2-6C)알키닐은 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고;
- [0377] G¹ 및 G²는 각각 플루오로, 클로로 및 브로모(특히 G¹은 플루오로이고, G²는 클로로임) 중에서 선택되는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0378] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0379] R¹-X¹-은 수소, 메톡시, 에톡시 및 2-메톡시에톡시 중에서 선택되고;
- [0380] X²는 직접 결합 또는 CH₂이고;
- [0381] Q¹은 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 2-피롤린-2-일, 2-피롤린-3-일, 3-피롤린-3-일, 모르폴린-2-일, 모르폴린-3-일, 티오모르폴린-2-일, 티오모르폴린-3-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 2-, 3- 또는 4-호모피페리디닐, 피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 3-옥소피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 1,2,3, 6-테트라히드로피리딘-4-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-5-일, 1,2,3,4-테트라히드로피리딘-5-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-6-일, 2,3,4,6 또는 7-호모피페라지닐 및 아제티딘-3-일 중에서 선택되고,
- [0382] 여기서, Q¹ 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, (1-4C)알킬, 시아노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, 트리플루오로메틸, 카르바모일, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, 설파모일, N-(1-4C)알킬설파모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설파모일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (1-4C)알콕시(1-3C)알킬설포닐, 아미노(1-3C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬아미노(1-3C)알킬설포닐 및 N,N-디[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, Q¹은 고리 내의 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 (1-4C)알킬 및 옥소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고,
- [0383] 여기서, Q¹ 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 1개 또는 2개의 플루오로 치환기(예를 들어 2-플루오로에틸 또는 2,2-디플루오로에틸을 제공함)를 임의로 보유하고;
- [0384] G¹ 및 G²는 각각 플루오로 및 클로로(특히 G¹은 플루오로이고, G²는 클로로임) 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0385] 이러한 구체예에서 Q¹X²에 대한 적절한 의미는, 예를 들어, 1-메틸 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일메틸, 1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일메틸, 1-시아노피페리딘-4-일, 1-시아노피페리딘-4-일메틸, 1-시아노메틸피페리딘-4-일, 1-시아노메틸피페리딘-4-일메틸, 1-카르바모일메틸피페리딘-4-일, 1-카르바모일메틸피페리딘-4-일메틸을 포함한다.
- [0386] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0387] R¹-X¹-은 수소 및 메톡시 중에서 선택되고;
- [0388] X²는 직접 결합이고;

- [0389] Q^1 은 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일 중에서 선택되고,
- [0390] 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 시아노, 시아노메틸, 메틸, 에틸, 카르바모일, 카르바모일메틸, 2-메톡시에틸, 메틸설포닐 및 에틸설포닐(적절하게는 메틸설포닐 및 카르바모일메틸) 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하고,
- [0391] Q^1 은 임의의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 메틸, 에틸 및 옥소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고;
- [0392] G^1 및 G^2 는 각각 플루오로, 클로로 및 브로모(특히 G^1 은 플루오로이고, G^2 는 클로로임) 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0393] 이러한 구체예에서 Q^1X^2 에 대한 적절한 의미는, 예를 들어, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐피페리딘-4-일, 1-시아노피페리딘-4-일, 1-시아노메틸피페리딘-4-일 및 1-카르바모일메틸피페리딘-4-일을 포함한다.
- [0394] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0395] R^1-X^1 -은 수소, (1-4C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-4G)알콕시(특히 수소 및 메톡시) 중에서 선택되고;
- [0396] X^2 는 직접 결합 또는 CH_2 이고;
- [0397] Q^1 은 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 산소, 질소 및 황 중에서 선택되는 1개의 추가 이중 원자를 갖는 부분 포화된 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리인데, 이 고리는 고리 내 탄소 원자에 의해 X^2-0 -기에 결합되며, 여기서, Q^1 은 고리 탄소 원자 상에서 카르바모일, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, (2-4C)알카노일, 아미노(2-4C)알카노일, (1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일 및 모르폴리노-(2-4C)알카노일, 또는 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 하나의 치환기를 보유하며,
- [0398] 여기서, Q^1 내의 임의의 NH 기의 질소 원자는 (1-4C)알킬 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,
- [0399] 여기서, Q^1-X^2 -기 내의 임의의 헤테로시클릭기는 옥소(=O) 치환기를 임의로 보유하며;
- [0400] G^1 및 G^2 는 각각 플루오로 및 클로로(특히 G^1 은 플루오로이고, G^2 는 클로로임) 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0401] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0402] R^1-X^1 -은 수소 및 (1-4C)알콕시(특히 수소 및 메톡시) 중에서 선택되고;
- [0403] Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, N-(1-4C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일, (2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]설포아미노, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, 히드록시(2-4C)알카노일, N-(1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, N-(1-4C)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 모르폴리노-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유하며;

- [0404] G^1 및 G^2 는 각각 플루오로 및 클로로(특히 G^1 은 플루오로이고, G^2 는 클로로임) 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0405] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0406] R^1-X^1 -은 수소 및 (1-4C)알콕시(특히 메톡시) 중에서 선택되고;
- [0407] Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일메틸 및 피롤리딘-3-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, 피롤리디닐기는 5-위치에서 N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노임]의 기 중에서 선택되는 하나의 치환기를 보유하고,
- [0408] 여기서, 피롤리디닐기는 1-위치에서 (1-4C)알킬 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하고;
- [0409] G^1 은 플루오로이고;
- [0410] G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0411] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0412] R^1-X^1 -은 수소 및 (1-4C)알콕시(특히 메톡시) 중에서 선택되고;
- [0413] Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 1-위치에서 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, (2-4C)알카노일, 히드록시(2-4C)알카노일, N-(1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일 및 모르폴리노-(2-4C)알카노일 또는 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 모르폴리노임]의 기 중에서 선택되는 치환기를 보유하고;
- [0414] G^1 은 플루오로이고;
- [0415] G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0416] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0417] R^1-X^1 은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되고, 여기서, R^1X^1 내의 임의의 (1-6C)알콕시 기는 히드록시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하고(예를 들어 R^1-X^1 은 수소, 메톡시, 에톡시, 시클로프로필옥시, 시클로프로필메톡시, 2-히드록시에톡시, 2-플루오로에톡시, 2-메톡시에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 3-히드록시-3-메틸부톡시 중에서 선택되며, R^1-X^1 에 대한 의미는 특히 수소 또는 (1-4C)알콕시, 특히 (1-4C)알콕시, 예컨대 메톡시임);
- [0418] Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, (2R)-피페리딘-2-일메틸, (2S)-피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, (3R)-피페리딘-3-일메틸, (3S)-피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 1 위치에서 (1-4C)알킬, (1-4C)알킬설포닐, (2-4C)알카노일, 카르바모일(1-3C)알킬, N-(1-4C)알킬카르바모일(1-3C)알킬, N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일(1-3C)알킬, 히드록시(2-4C)알카노일, N-(1-4C)알킬아미노-(2-4C)알카노일, N,N-디-[(1-4C)알킬]아미노-(2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시-(2-4C)알카노일, N-(1-4)알킬아미노-(1-3C)알킬설포닐, N,N-디-[(1-4)알킬]아미노(1-3C)알킬설포닐, 피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일-(2-4C)알카노일, 피페리디노-(2-4C)알카노일, 피페라진-1-일-(2-4C)알카노일 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2

는 피롤리딘-2-일 중에서 선택됨]의 기 중에서 선택되는 치환기를 보유하며,

[0419] 여기서, Q^1 상의 치환기 내의 임의의 피롤리디닐, 피페리디노 또는 피페라진-1-일은 플루오로, 클로로, 히드록시, 옥소, 메틸 및 아세틸 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며;

[0420] G^1 은 플루오로이고;

[0421] G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0422] 본 발명의 또다른 구체예는

[0423] R^1-X^1 은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되고, 여기서, R^1X^1 내의 임의의 (1-6C)알콕시 기는 히드록시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하며(예를 들어 R^1-X^1 은 수소, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 시클로프로필메톡시, 2-히드록시에톡시, 2-플루오로에톡시, 2-메톡시에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 3-히드록시-3-메틸부톡시 중에서 선택되며, R^1-X^1 에 대한 의미는 특히 수소 또는 (1-4C)알콕시, 특히 (1-4C)알콕시, 예컨대 메톡시임);

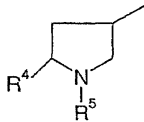
[0424] Q^1-X^2 는 피롤리딘-3-일, (3R)-피롤리딘-3-일, (3S)-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, (3R)-피페리딘-3-일, (3S)-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-2-일메틸, (2R)-피롤리딘-2-일메틸, (2S)-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, (3R)-피롤리딘-3-일메틸, (3S)-피롤리딘-3-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, (2R)-피페리딘-2-일메틸, (2S)-피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, (3R)-피페리딘-3-일메틸, (3S)-피페리딘-3-일메틸 및 피페리딘-4-일메틸 중에서 선택되고, 여기서, Q^1-X^2 내의 피롤리디닐 또는 피페리디닐 기는 모르폴리노(2-4C)알카노일 중에서 선택되며;

[0425] G^1 은 플루오로이고;

[0426] G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0427] 본 발명의 또다른 구체예는

[0428] R^1-X^1 은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되고, 여기서, R^1X^1 내의 임의의 (1-6C)알콕시 기는 히드록시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하며(예를 들어 R^1-X^1 은 수소, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 시클로프로필메톡시, 2-히드록시에톡시, 2-플루오로에톡시, 2-메톡시에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 3-히드록시-3-메틸부톡시 중에서 선택되고, R^1-X^1 에 대한 의미는 특히 수소 또는 (1-4C)알콕시이고, 특히 (1-4C)알콕시, 예컨대 메톡시임);

[0429] Q^1-X^2 는 화학식 A:  의 기이고,

[0430] 여기서, R^4 는 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 -의 기 중에서 선택되고,

[0431] 여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 1개의 질소 이중 원자 및 임의로 황, 산소 및 질소 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 이중 원자를 포함하는 4원, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 기 중에서 선택되는 헤테로시클릴기이고,

[0432] 여기서, Q^2 는 고리 질소 원자에 의해 X^3 에 결합되며,

[0433] 여기서, Q^2 는 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬, 옥소 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하며,

[0434] 여기서, R^4 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐 및 (1-6C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며,

[0435] R^5 는 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설포닐, (2-6C)알카노일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬, 설펜모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬설펜모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]설펜모일(1-6C)알킬 및 (2-6C)알카노일(1-6C)알킬 중에서 선택되며,

[0436] 여기서, R^5 내의 임의의 (1-6C)알킬 또는 (2-6C)알카노일 기는 할로게노, 히드록시 및 (1-6C)알킬 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (1-6C)알콕시 및 NR^aR^b 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며, 여기서, R^a 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고, R^b 는 수소 또는 (1-4C)알킬이며, 여기서, R^a 또는 R^b 내의 임의의 (1-4C)알킬은 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, 시아노, 니트로 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하거나,

[0437] 또는 R^a 와 R^b 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 이용 가능한 고리 탄소 원자 상에서 할로게노, 히드록시, (1-4C)알킬, (1-3C)알킬렌디옥시 및 옥소 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하며, 임의의 이용 가능한 고리 질소 상에서 (1-4C)알킬 및 (2-4C)알카노일 중에서 선택되는 치환기(단, 이로 인하여 고리가 4차화되지는 않음)를 임의로 보유할 수 있으며,

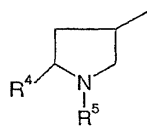
[0438] 여기서, R^a 와 R^b 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 형성하는 고리 상에 치환기로서 존재하는 임의의 (1-4C)알킬 또는 (2-4C)알카노일 기는 할로게노 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 치환기(예를 들어 1개, 2개 또는 3개)를 임의로 보유하고/하거나, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며;

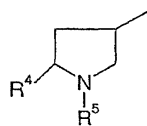
[0439] G^1 은 플루오로이고;

[0440] G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0441] 본 발명의 또다른 구체예는

[0442] R^1-X^1 은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되고, 여기서, R^1X^1 내의 임의의 (1-6C)알콕시 기는 히드록시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하며(예를 들어 R^1-X^1 은 수소, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 시클로프로필메톡시, 2-히드록시에톡시, 2-플루오로에톡시, 2-메톡시에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 3-히드록시-3-메틸부톡시 중에서 선택되고, R^1-X^1 에 대한 의미는 특히 수소 또는 (1-4C)알콕시이고, 특히 (1-4C)알콕시, 예컨대 메톡시임);



[0443] Q^1-X^2 는 화학식 A:  의 기이고,

[0444] 여기서, R^4 는 N,N-디-[(1-4C)알킬]카르바모일 및 화학식 Q^2-X^3 -[여기서, X^3 는 CO이고, Q^2 는 피롤리딘-1-일, 모르폴리노 및 피페리디노임]의 기 중에서 선택되고(예를 들어 R^4 는 N,N-디메틸카르바모일 또는 모르폴리노카르보닐이고, 특히 R^4 는 N,N-디메틸카르바모일임),

[0445] 여기서, Q^2 는 플루오로, 클로로, 히드록시, 메틸 및 옥소 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개

의 치환기를 임의로 보유하고,

- [0446] 여기서, R^4 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 보유하며,
- [0447] R^5 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸 및 시클로프로필메틸 중에서 선택되고,
- [0448] 여기서, R^5 내의 임의의 (1-4C)알킬기는 플루오로, 클로로 및 히드록시 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개 또는 2개의 치환기를 임의로 보유하고/하거나, 메톡시 중에서 선택되는 치환기를 임의로 보유하며;
- [0449] G^1 은 플루오로이고;
- [0450] G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0451] 본 발명의 또다른 구체예는
- [0452] R^1-X^1 은 수소, (1-6C)알콕시 및 (1-4C)알콕시(1-6C)알콕시 중에서 선택되며, 여기서, R^1X^1 내의 임의의 (1-6C)알콕시 기는 히드록시, 플루오로, 클로로 중에서 선택되는, 같거나 다를 수 있는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 임의로 보유하며(예를 들어 R^1-X^1 은 수소, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 시클로프로필메톡시, 2-히드록시에톡시, 2-플루오로에톡시, 2-메톡시에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 3-히드록시-3-메틸부톡시 중에서 선택되며, R^1-X^1 에 대한 의미는 특히 수소 또는 (1-4C)알콕시이고, 특히 (1-4C)알콕시, 예컨대 메톡시임);
- [0453] Q^1-X^2 는 (2S,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일, (2R,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일, (2R,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일, (2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일, (2S,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일, (2R,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일, (2R,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일 및 (2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일 중에서 선택되며;
- [0454] G^1 은 플루오로이고;
- [0455] G^2 는 클로로인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0456] 본 발명의 바람직한 화합물은, 예를 들어,
- [0457] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-{{1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일}옥시}-7-메톡시퀴나졸린; 및 6-{{1-(카르바모일메틸)피페리딘-4-일}옥시}-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 중에서 선택되는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염이다.
- [0458] 본 발명의 또다른 바람직한 화합물은, 예를 들어,
- [0459] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]퀴나졸린;
- [0460] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린;
- [0461] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린;
- [0462] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린;
- [0463] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린;
- [0464] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린;
- [0465] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일}옥시}퀴나졸린;
- [0466] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린;
- [0467] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-{{1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일}메톡시}-7-메톡시퀴나졸린;
- [0468] 6-{{1-(카르바모일메틸)피페리딘-4-일}메톡시}-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;

- [0469] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(시아노메틸)피페리딘-4-일]옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0470] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(시아노메틸)피페리딘-4-일]메톡시]-7-메톡시퀴나졸린; 및
- [0471] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(1-시아노피페리딘-4-일)메톡시]-7-메톡시퀴나졸린 중에서 선택되는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염이다.
- [0472] 본 발명의 또다른 바람직한 화합물은, 예를 들어,
- [0473] 6-(1-아세틸피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0474] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0475] 6-[1-(N,N-디메틸설프아모일)피페리딘-4-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0476] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(모르폴리노아세틸)피페리딘-4-일옥시]퀴나졸린;
- [0477] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일옥시]퀴나졸린;
- [0478] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-{1-[3-(디메틸아미노)프로필설폰일]피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시퀴나졸린;
- [0479] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(메틸설폰일)피페리딘-3-일]옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0480] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(메틸설폰일)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0481] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(메틸설폰일)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0482] 6-(1-아세틸피페리딘-3-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0483] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0484] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0485] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0486] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0487] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0488] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0489] 6-[1-(아세톡시아세틸)피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0490] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(메틸설폰일)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0491] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(메틸설폰일)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0492] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2S)-1-메틸설폰일피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린;
- [0493] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2R)-1-메틸설폰일피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린;
- [0494] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(메틸설폰일)피롤리딘-3-일]메톡시]퀴나졸린;
- [0495] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0496] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0497] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린;
- [0498] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]퀴나졸린;
- [0499] 6-[(3R)-1-아세틸피롤리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0500] 6-[[1-(2S)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0501] 6-[[1-(2R)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0502] 6-[[1-아세틸피롤리딘-3-일]메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;

- [0503] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(N,N-디메틸설파모일)피롤리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0504] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(모르폴리노아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0505] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(히드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0506] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린;
- [0507] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0508] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2R,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-2-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0509] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(N-메틸아미노아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0510] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0511] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(피롤리딘-1-일아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0512] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2RS,4R)-1-메틸-2-(모르폴리노카르보닐)-피롤리딘-4-일옥시]퀴나졸린;
- [0513] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0514] 6-[(3S)-1-아세틸피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린;
- [0515] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0516] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(디메틸아미노)아세틸]피페리딘-3-일옥시}-7-메톡시퀴나졸린;
- [0517] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0518] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0519] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[(2S)-1-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}-7-메톡시퀴나졸린;
- [0520] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(1-메틸피페라진-4-일아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0521] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(1-메틸피페라진-4-일아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0522] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(히드록시아세틸)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린;
- [0523] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(2-히드록시이소부티릴)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린;
- [0524] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일카르보닐]피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0525] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(N,N-디메틸카르바모일메틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0526] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린;
- [0527] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]아세틸]피페리딘-3-일옥시}퀴나졸린;
- [0528] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)아세틸]피페리딘-3-일옥시}퀴나졸린;
- [0529] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(4-아세틸피페라진-1-일)아세틸]피페리딘-3-일옥시}퀴나졸린;

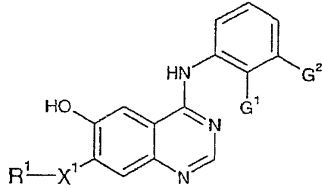
- [0530] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-((2R)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시}퀴나졸린 중에서 선택되는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0531] 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 합성
- [0532] 본 발명의 또다른 양태는 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다. 하기의 특정 공정 중에서 특정 치환기는 그들의 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 보호할 필요가 있음을 알 것이다. 당업자라면 그러한 보호가 필요한 경우와 그러한 보호기를 적소에 배치한 후 나중에 제거하는 방법을 알 것이다.
- [0533] 보호기의 예에 대해서는 다수의 해당 일반 문헌 중 하나를 참조할 수 있으며, 예를 들어 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green(publisher: John Wiley & Sons)]를 참조할 수 있다. 보호기는 해당 보호기의 제거에 적합한, 문헌에 개시되거나 당업자에게 공지된 임의의 통상적인 방법에 의해 제거할 수 있으며, 그러한 방법은 분자내 어느 위치의 기도 최소한으로 교란시키면서 보호기를 제거할 수 있도록 선택된다.
- [0534] 따라서, 반응물이, 예를 들어 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본원에 개시된 반응 중 일부에서는 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0535] 아미노 또는 알킬아미노기에 대한 적합한 보호기로는, 예를 들어 아실기, 예를 들어 알카노일기, 예컨대 아세틸기, 알콕시카르보닐기, 예를 들어 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 또는 t-부톡시카르보닐기, 아릴메톡시카르보닐기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐기 또는 아로일기, 예를 들어 벤조일기가 있다. 전술한 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 달라질 수 있다. 그러므로, 예를 들어 아실기, 예컨대 알카노일기 또는 알콕시카르보닐기 또는 아로일기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용하는 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안으로, 아실기, 예컨대 t-부톡시카르보닐기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있으며, 아릴메톡시카르보닐기, 예컨대 벤질옥시카르보닐기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화, 또는 루이스산, 예를 들어 보론 트리사(트리플루오로아세테이트)를 사용한 처리에 의해 제거될 수 있다. 1차 아미노기에 대한 적합한 대안적 보호기로는, 예를 들어 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민 또는 히드라진을 사용하는 처리에 의해 제거될 수 있는 프탈로일기가 있다.
- [0536] 히드록시기에 대한 적합한 보호기로는, 예를 들어 아실기, 예를 들어 알카노일기, 예컨대 아세틸기, 아로일기, 예를 들어 벤조일기, 아릴메틸기, 예를 들어 벤질기가 있다. 전술한 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 달라질 것이다. 그러므로, 예를 들어 아실기, 예컨대 알카노일기 또는 아로일기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 암모니아를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안으로, 아릴메틸기, 예컨대 벤질기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다.
- [0537] 카르복시기에 대한 적합한 보호기로는, 예를 들어 에스테르화기, 예를 들어 수산화나트륨과 같은 염기를 사용하는 가수분해에 의해 제거될 수 있는 메틸기 또는 에틸기, 또는 예를 들어 산, 예컨대 트리플루오로아세트산과 같은 유기산을 사용하는 처리에 의해 제거될 수 있는 t-부틸기, 또는 예를 들어 탄소상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있는 벤질기가 있다. 보호기로서 수소를 사용할 수도 있다.
- [0538] 보호기는 화학업계에 널리 공지되어 있는 통상의 기법을 사용하는 합성법의 임의의 편리한 단계에서 제거될 수 있다.
- [0539] 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화학적으로 관련된 화합물들의 제조에 적용될 수 있는 임의의 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조에 사용되는 경우의 이러한 방법들은 본 발명의 추가 특징으로서 제공되며 하기 대표 실시예에 예시된다. 필요한 출발 물질은 유기 화학의 표준 절차에 의해 얻을 수 있다(참고 문헌 예: Advanced Organic Chemistry(Wiley-Interscience), Jerry March). 이러한 출발 물질의 제법은 첨부하는 비제한적인 실시예에서 설명한다. 대안으로, 필요한 출발 물질은 유기 화학자의 통상적인 기술 수준에 속하는 예시된 것과 유사한 절차에 의해 얻을 수 있다. 필요한 출발 물질 또는 관련 화합물의 제법(필요한 출발 물질을 형성하도록 수정할 수 있음)에 관한 정보는 하기 특허 및 특허 출원 공보에서도 찾아볼 수 있으며, 이의 해당 제법 섹션의 내용은 본원에서 참고 문헌으로 포함한다: WO 94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO 01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 566 226, EP

602 851 및 EP 635 507.

[0540] 본 발명은 또한 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 후술하는 바와 같은 공정 (a)~(h)에 의해 제조될 수 있음을 제시한다(이들 공정에서 변수는 다른 언급이 없다면 상기에 정의된 바와 같다).

[0541] **공정 (a)** 하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물을, 편리하게는 적절한 염기 존재 하에 반응시키고, 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정.

[0542] [화학식 II]



[0543]

[0544] [상기 식에서, R¹, X¹, G¹ 및 G²는 상기에서 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨]

[0545] [화학식 III]

[0546] Q¹-X²-Lg

[0547] [Q¹, X²는 상기에서 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되며, Lg는 치환 가능한 기임]

[0548] 편리한 치환 가능한 기 Lg는, 예를 들어 할로게노, 알칸설포닐옥시 또는 아릴설포닐옥시 기, 예를 들어 클로로, 브로모, 메탄설포닐옥시, 4-니트로벤젠설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기(적절하게는 메탄설포닐옥시, 4-니트로벤젠설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기)이다.

[0549] 반응은 염기 존재 하에 수행하는 것이 바람직하다. 적절한 염기는, 예를 들어 유기 아민 염기, 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔이거나, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다. 대안으로, 이러한 염기는 예를 들어 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어 수소화나트륨, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 아마이드, 예를 들어 나트륨 아마이드 또는 나트륨 비스(트리메틸실릴)아מיד, 또는 충분히 염기성인 알칼리 금속 할라이드, 예를 들어 플루오르화세슘 또는 요오드화세슘이다. 반응은 비활성 용매 또는 희석제 존재 하에, 예를 들어 알칸올 또는 에스테르, 예컨대 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 또는 에틸 아세테이트, 할로젠화 용매, 예컨대 염화메틸렌, 트리클로로메탄 또는 사염화탄소, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 탄화수소 용매, 예컨대 톨루엔, 또는 (적절하게는) 양극성 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아מיד, N,N-디메틸아세트아מיד, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸설포시드에서 수행한다. 반응은 편의상, 예를 들어, 10~150°C(또는 용매의 비점), 적절하게는 20~90°C 범위의 온도에서 수행한다.

[0550] X²가 직접 결합인 경우 특히 적절한 염기는 플루오르화세슘이다. 이 반응은 N,N-디메틸아세트아מיד 또는 N,N-디메틸포름아מיד와 같은 비활성 양극성 비양성자성 용매 중에서 수행하는 것이 적합하다. 반응은 25~85°C의 온도에서 수행하는 것이 적합하다.

[0551] **공정 (b)** 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 또다른 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 내의 치환기를 변형시키거나 또는 이에 치환기를 도입하고(단, 필요에 따라 임의의 보호기가 보호됨), 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정.

[0552] 치환기를 다른 치환기로 전환시키는 방법은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 알킬티오기는 알킬설포닐 또는 알킬설포닐 기로 산화시킬 수 있고, 시아노기는 아미노기로 환원시킬 수 있으며, 니트로기는 아미노기로 환원시킬 수 있고, 히드록시기는 메톡시기로 알킬화할 수 있고, 카르보닐기는 티오키아르보닐기로 전환시킬 수 있고(예를 들어 로손 시약을 사용함), 브로모기는 알킬티오기로 전환시킬 수 있고, 아미노기는 아실화하여 알카노일아미노기를 형성할 수 있으며(예를 들어 적절한 산 염화물 또는 산 무수물을 사용한 반응에 의해), 또는 알카노일옥시기는 가수분해하여 히드록시기를 형성할 수 있다(예를 들어 아세틸옥시아세틸기는 히드록시아세틸기로 전환

시킬 수 있음). 편리하게는, 화학식 I의 화합물의 제조시 최종 단계로서 한 R¹기를 다른 R¹기로 전환시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제조시 최종 단계로서 Q¹기 상에 치환기를 도입하는 것도 가능하다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 고리 Q¹ 내에 1차 또는 2차 아미노기, 예를 들어 NH 기를 함유하는 경우, 1차 또는 2차 아미노기를 갖는 화학식 I의 화합물을 화학식 R-Lg[여기서, Lg는 치환 가능한 기(예를 들어, 클로로 또는 브로모와 같은 할로게노)이고, R은 요구되는 치환기(예를 들어, (1-6C)알킬, (2-6C)알카노일, 시아노, 시아노(1-6C)알킬, (1-6C)알킬설폰, 카르바모일, N-(1-6C)알킬카르바모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일, 카르바모일(1-6C)알킬, N-(1-6C)알킬카르바모일(1-6C)알킬, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일(1-6C)알킬 설파모일, N-(1-6C)알킬설파모일, N,N-디-[(1-6C)알킬]설파모일 또는 Q²-X³-(여기서, Q²-X³는 상기에 정의된 바와 같음)의 기이며, 이 기는 상기에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있음]의 화합물과 반응시켜서 1차 또는 2차 아미노기의 질소 원자에 치환기를 추가할 수 있다. 전술한 반응은 편의상 적절한 염기(예를 들어 상기 공정 (a)에서 기재한 것들, 예를 들어 탄산칼륨, 요오드화나트륨 또는 디-이소프로필에틸아민) 존재 하에, 편리하게는 비활성 용매 또는 희석제(예를 들어, 상기 공정 (a)에서 기재한 비활성 용매 또는 희석제, 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드, 메탄올, 에탄올 또는 염화메틸렌) 존재 하에 수행한다. 편리하게는, Q¹이 예를 들어 (2-6C)알카노일 또는 (1-6C)알킬설폰 기(이 기는 상기에 정의된 바와 같은 NR^aR^b로 치환됨)를 보유하는 경우, NR^aR^b기는 화학식 I[식 중, Q¹은 화학식 Lg-(2-6C)알카노일 또는 Lg-(1-6C)알킬설폰의 기를 보유함, 여기서 Lg는 적절한 치환 가능한 기, 예컨대 클로로임]의 화합물과 화학식 NHR^aR^b의 화합물을 반응시킴으로써 도입할 수 있는데, 여기서 반응은 편리하게는 적절한 염기 존재 하에, 경우에 따라 적절한 비활성 용매 또는 희석제 존재 하에 수행한다. 예를 들어 Q¹ 상의 피롤리딘-1-일아세틸기는 화학식 I[식 중, Q¹은 클로로아세틸기로 치환됨]의 화합물과 피롤리딘을 반응시켜 제조할 수 있으며, 유사한 절차를 이용하여 모르폴리노아세틸, N-메틸아미노아세틸, N,N-디메틸아미노아세틸과 같은 Q¹ 상의 치환기를 제조할 수 있다. 유사하게, 예를 들어 Q¹ 상의 3-(N,N-디메틸아미노)프로필설폰 치환기는 화학식 I[식 중, Q¹은 3-클로로프로필설폰 치환기를 보유함]의 화합물과 디-메틸아민을 반응시켜 제조할 수 있다. 치환기를 다른 치환기로 변형시키거나 전환시키는 또다른 예는 당업자에게 공지되어 있으며 첨부하는 비제한적인 실시예에 포함되어 있다.

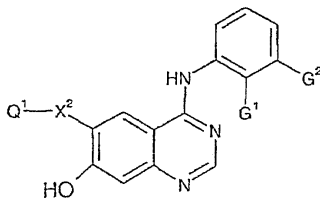
- [0553] **공정 (c)** 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 보호기를 제거하는 공정.
- [0554] 보호기를 제거하는 데 적합한 방법은 잘 알려져 있고 본원에서 기술한다. 예를 들어, 화학식 I[식 중, Q¹ 또는 R¹은 1차 또는 2차 아미노기를 함유함]의 화합물의 제조를 위해서는, 화학식 I[식 중, Q¹ 또는 R¹은 보호된 1차 또는 2차 아미노기를 함유함]의 상응하는 화합물을 절단한다.
- [0555] 아미노기에 대해 적절한 보호기는, 예를 들어 아미노기에 대해 전술한 보호기 중 어느 것이 된다. 이러한 아미노 보호기의 적절한 절단 방법 역시 본원에서 개시한다. 특히, 적합한 보호기는 저급 알콕시카르보닐기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐기이며, 이것은, 예를 들어 트리플루오르산 존재 하에 산 촉매 가수분해와 같은 통상적인 반응 조건 하에 절단할 수 있다.
- [0556] **공정 (d)** 미츠노부 조건 하에 상기에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물과 상기에 정의된 바와 같은 화학식 III[단, Lg는 OH임]의 화합물을 반응시킨 후, 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정.
- [0557] 적절한 미츠노부 조건은, 예를 들어 THF, 또는 적절하게는 디클로로메탄과 같은 유기 용매 중에서의 적절한 3차 포스핀 및 디-알킬아조카르복실레이트 존재 하에, 0~60°C의 온도, 적절하게는 상온에서의 반응을 포함한다. 적절한 3차 포스핀은, 예를 들어 트리-n-부틸포스핀 또는 적절하게는 트리-페닐포스핀을 포함한다. 적절한 디-알킬카르복실레이트는, 예를 들어 디에틸 아조디카르복실레이트(DEAD) 또는 적절하게는 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트를 포함한다. 미츠노부 반응에 관한 상세한 설명은 문헌 [Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol. 42, 335-656 및 Progress in the Mitsunobu Reaction, D. L. Hughes, Organic Preparations 및 Procedures International, 1996, Vol. 28, 127-164]에 포함되어 있다.
- [0558] **공정 (e)** R¹-X¹이 (1-6C)알콕시 기인 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 절단에 의해 R¹-X¹이 히드록시기인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 공정.

[0559] 절단 반응은 트랜스포메이션과 같은 공지된 다수의 절차 중 어느 하나를 이용하여 편리하게 수행할 수 있다. 화학식 I[식 중, R¹은 (1-6C)알콕시 기임]의 화합물의 절단 반응은, 예를 들어 퀴나졸린 유도체를 나트륨 에탄디올레이트와 같은 알칼리 금속 (1-6C)알킬설파이드로 처리하거나, 또는 예를 들어 리튬 디페닐포스파이드와 같은 알칼리 금속 디아릴포스파이드로 처리함으로써 수행할 수 있다. 대안으로, 절단 반응은 편리하게는, 예를 들어 퀴나졸린 유도체를 붕소 또는 삼할로겐화알루미늄(예, 삼브롬화붕소)으로 처리하거나, 또는 유기산 또는 무기산(예, 트리플루오로아세트산)과 반응시켜서 수행할 수 있다. 이러한 반응은 상기에 정의된 바와 같은 적절한 비활성 용매 또는 희석제 존재 하에 수행하는 것이 적절하다. 바람직한 절단 반응은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체를 피리딘 히드록로라이드로 처리하는 것이다. 절단 반응은, 예를 들어 10~150℃, 예를 들어 25~80℃ 범위의 온도에서 수행하는 것이 적절하다.

[0560] **공정 (f)** 하기 화학식 IV의 화합물(R¹-X¹이 OH인 화학식 I의 화합물)과 화학식 R¹-Lg[식 중, R¹은 상기에서 정의된 바와 같고, 단, 임의의 작용기는 필요에 따라 보호되며, Lg는 치환 가능한 기임]의 화합물을, 편리하게는 적절한 염기 존재 하에 반응시키고,

[0561] 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거함으로써 X¹이 O인 화학식 I의 화합물을 제조하는 공정.

[0562] [화학식 IV]



[0563]

[0564] (식 중, Q¹, X², G¹ 및 G²는 상기에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨)

[0565] 적절한 치환 가능한 기, Lg는 상기 공정 a에 대해 정의된 것과 같으며, 예를 들어 클로로 또는 브로모이다. 반응은 적절한 염기 존재 하에 수행하는 것이 적절하다. 적절한 용매, 희석제 및 염기는, 예를 들어 공정 (a)와 관련하여 앞서 기술한 것들을 포함한다.

[0566] **공정 (g)**

[0567] Q¹ 또는 R¹이 (1-6C)알콕시 또는 치환된 (1-6C)알콕시 기 또는 (1-6C)알킬아미노 또는 치환된 (1-6C)알킬아미노기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조를 위해서는, 편리하게는 상기에 정의된 바와 같은 적절한 염기 존재 하에 화학식 I[식 중, Q¹ 또는 R¹은 적절하게 히드록시기 또는 1차 또는 2차 아미노기를 함유함]의 퀴나졸린 유도체의 알킬화를 수행한다.

[0568] 적절한 알킬화제는, 예를 들어 편리하게는 상기에 정의된 바와 같은 적절한 염기 존재 하에 상기에 정의된 바와 같은 적절한 용매 또는 희석제 중에서 예를 들어 10~140℃의 온도에서, 편리하게는 상온 또는 상온 근처에서, 히드록시의 알콕시 또는 치환된 알콕시로의 알킬화, 또는 아미노의 알킬아미노 또는 치환된 알킬아미노로의 알킬화에 대해 당분야에 공지된 임의의 제제, 예를 들어 (1-6C)알킬 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 또는 치환된 (1-6C)알킬 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이다. Q¹ 또는 R¹으로 임의로 치환된 (2-6C)알카노일옥시, (2-6C)알카노일아미노 및 (1-6C)알칸설폰아미노 기를 도입하기 위해 유사한 절차를 이용할 수 있다.

[0569] 편리하게는, Q¹ 또는 R¹이 (1-6C)알킬아미노 또는 치환된 (1-6C)알킬아미노 기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조를 위해서는, 포름알데히드 또는 (2-6C)알칸올알데히드(예를 들어 아세트알데히드 또는 프로피온알데히드)를 사용하여 환원적 아민화 반응을 이용할 수 있다. 예를 들어, Q¹ 또는 R¹이 N-메틸기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조를 위해서는, N-H기를 포함하는 해당 화합물을 적절한 환원제 존재 하에 포름알데히드와 반응시킬 수 있다. 적절한 환원제는, 예를 들어 하이드라이드 환원제, 예를 들어 포름산, 알칼리 금속 알루미늄 하이드라이드, 예컨대 리튬 알루미늄 하이드라이드, 또는 적절하게는 알칼리 금속 보로하이드라이드, 예컨대 나트륨 보

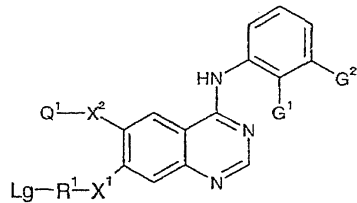
로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 나트륨 트리에틸보로하이드라이드, 나트륨 트리메톡시보로하이드라이드 및 나트륨 트리에톡시보로하이드라이드이다. 반응은 편리하게는 적절한 비활성 용매 또는 희석제 중에서, 보다 강력한 환원제(예, 리튬 알루미늄 하이드라이드)에 대해서는 예를 들어 테트라히드로푸란 및 디에틸 에테르에서, 덜 강력한 환원제(예, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드)에 대해서는 염화메틸렌 또는 양성자성 용매(예, 메탄올 및 에탄올)에서 수행한다. 환원제가 포름산인 경우, 반응은 포름산의 수용액을 사용하여 수행하는 것이 편리하다. 반응은, 예를 들어 10~100℃, 예컨대 70~90℃, 또는 편리하게는 상온 또는 상온 근처의 온도에서 수행한다. 편리하게는, 환원제가 포름산인 경우, 알킬화하려는 NH 기 상의 tert-부톡시카르보닐과 같은 보호기(예를 들어 출발 물질의 합성으로부터 존재하는 것)는 반응이 진행되는 동안 동일계로 제거할 수 있다.

[0570] 공정 (h)

[0571] R¹이 T기[여기서 T는 (1-6C)알킬아미노, 디-[(1-6C)알킬]아미노, (2-6C)알카노일아미노, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설퍼닐 및 (1-6C)알킬설포닐 중에서 선택됨]로 치환되는 화학식 I의 화합물의 제조를 위해, 하기 화학식 V의 화합물과 화학식 TH[여기서 T는 상기에 정의된 바와 같음, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨]의 화합물을 반응시키고;

[0572] 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정.

[0573] [화학식 V]



[0574] (상기 식에서, Q¹, X¹, X², R¹, G¹ 및 G²는 상기에 정의된 바와 같으며, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되고, Lg는 치환 가능한 기(예를 들어 클로로 또는 브로모)임)

[0576] 이 반응은 편리하게는 적절한 염기 존재 하에 수행한다. 반응은 편리하게는 적절한 비활성 용매 또는 희석제 중에서 수행한다. 적절한 염기, 용매 및 희석제는, 예를 들어 공정 (a)에서 기술한 것들이다. 반응은 예를 들어 10~150℃, 예를 들어 30~60℃의 온도에서 수행하는 것이 적절하다.

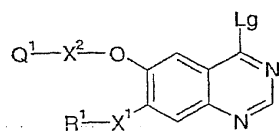
[0577] 본 발명의 화합물내 다양한 고리 치환기 중 일부는 전술한 공정 수행 전 또는 직후에 표준 방향족 치환 반응에 의해 또는 통상적인 작용기 변형에 의해 도입할 수 있으며, 이러한 것들은 본 발명 방법의 양태에 포함된다. 이러한 반응 및 변형은, 예를 들어 방향족 치환 반응에 의한 치환기의 도입, 치환기의 환원, 치환기의 알킬화 및 치환기의 산화를 포함한다. 이러한 절차를 위한 반응물 및 반응 조건은 화학 분야에 널리 공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 구체적인 예로는 진한 질산을 사용한 니트로기의 도입, 프리델 크래프트 조건 하에, 예를 들어 아실 할라이드 및 루이스산(예, 삼염화알루미늄)을 사용한 아실기의 도입, 프리델 크래프트 조건 하에 알킬 할라이드 및 루이스산(예, 삼염화알루미늄)을 사용한 알킬기의 도입; 및 할로게노의 도입을 포함한다.

[0578] 공정 (i)

[0579] 하기 화학식 VI의 화합물과 하기 화학식 VII의 아닐린을, 편리하게는 적절한 산 존재 하에 반응시키고;

[0580] 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정.

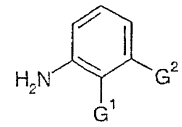
[0581] [화학식 VI]



[0582] (상기 식에서, R¹, X¹, X², Q¹은 상기에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되며, Lg는 상

기에 정의된 바와 같은 치환 가능한 기임]

[0584] [화학식 VII]



[0585]

[0586] (상기 식에서, G^1 및 G^2 는 상기에 정의된 바와 같고, 단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호됨)

[0587] Lg로 나타내어지는 적절한 치환 가능한 기는 상기에 정의된 바와 같으며, 특히 클로로와 같은 할로게노이다.

[0588] 반응은 적절한 비활성 용매 또는 희석제 존재 하에, 예를 들어 알콜 또는 에스테르, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸아세테이트, 할로젠화 용매, 예컨대 염화메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산, 방향족 용매, 예컨대 톨루엔, 또는 양극성 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-메틸피롤리딘-2-온 아세토니트릴 또는 디메틸설폭시드 존재 하에 수행한다. 반응은 편리하게는 예를 들어 10~250℃, 편리하게는 40~120℃의 온도에서 또는 용매 또는 희석제가 사용되는 경우에는 환류 온도에서 수행한다. 편리하게는, 양성자성 용매, 예컨대 이소프로판올, 또는 편리하게는 산, 예를 들어 디에틸 에테르 또는 디옥산 중의 염화수소 기체, 또는 염산 존재 하에, 예를 들어 디옥산 중의 4 M 염화수소 용액 존재 하에 전술한 조건 하에 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물을 반응시킬 수 있다. 대안으로, 이러한 반응은 편리하게는, 산, 예를 들어 디에틸 에테르 또는 디옥산 중의 염화수소 기체, 또는 염산 존재 하의 비양성자성 용매, 예컨대 디옥산 또는 양극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드 또는 아세토니트릴 중에서 수행할 수 있다. Lg가 할로게노인 화학식 VI의 화합물은 산 부재 하에 화학식 VII의 화합물과 반응시킬 수 있다. 이러한 반응에서는 할로게노 이탈기 Lg의 치환에 의해 동일계에서 산 HLg가 형성되고 반응의 자체 촉매가 이루어진다. 편리하게는, 반응은 적절한 비활성 유기 용매, 예를 들어 이소프로판올, 디옥산 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 수행한다. 이러한 반응에 적절한 조건은 전술한 바와 같다.

[0589] 대안으로, 적절한 염기 존재 하에 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물과 반응시킨다. 이러한 반응에 적합한 염기는 상기 공정 (a)에서 정의된 것과 같다. 이러한 반응은 편리하게는 비활성 용매 또는 희석제 중에서, 예를 들어 공정 (i)와 관련하여 전술한 용매 또는 희석제 중에서 수행한다.

[0590] **공정 (j)**

[0591] Q^1 이 치환된 카르바모일기(예, N,N-디-[(1-6C)알킬]카르바모일) 또는 Q^2-X^3 (여기서, Q^2 는 고리 질소에 의해 X^3 에 결합된 헤테로시클릭기를 함유하는 질소이고, X^3 는 CO(임)기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 제조를 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물[단, 필요에 따라 임의의 작용기가 보호되고, Q^1 은 카르복시기를 포함]과 1차 또는 2차 아민 또는 화학식 Q^2H (여기서, Q^2H 는 NH 기를 함유하는 헤테로시클릭기임)의 기를 커플링시키고; 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하는 공정.

[0592] 커플링 반응은, 편리하게는 적절한 커플링제, 예컨대 카르보디이미드(예를 들어 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드), 또는 적절한 펩티드 커플링제, 예를 들어 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트(HATU) 존재 하에 수행한다. 커플링 반응은 편리하게는 비활성 용매, 예를 들어 할로젠화 용매, 예컨대 염화메틸렌, 또는 양극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 1-메틸-2-피롤리딘 중에서도 수행한다. 적절하게는 커플링 반응은 적절한 염기, 예컨대 유기 아민, 예를 들어 디-이소프로필에틸아민 또는 4-디메틸아미노피리딘 존재 하에 수행한다. 커플링 반응은 적절하게는 -25~150℃, 편리하게는 상온에서 수행한다.

[0593] 당업자라면 별법으로 또는 몇몇 경우에는 보다 편리한 방식으로 본 발명 화합물을 얻기 위해 전술한 개별 공정 단계를 상이한 순서로 수행하고/하거나, 개별 반응을 전체 경로의 상이한 단계에서 수행할 수 있음을 알 것이다 (즉, 화학적 전환은 특정 반응과 관련하여 전술한 것에 대한 상이한 중간 물질에 기초하여 수행할 수 있다).

[0594] 화학식 I의 퀴나졸린 유도체의 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어 산 부가염이 필요한 경우, 이것은 예를 들어 상기 퀴나졸린 유도체와 적절한 산을 통상적인 절차를 이용하여 반응시켜 얻을 수 있다. 제조 과정 중에 화합물의 분리를 촉진하기 위해서는 화합물을 약학적으로 허용되는 염이 아닌 염의 형태로 제조할 수 있다. 그 후 이

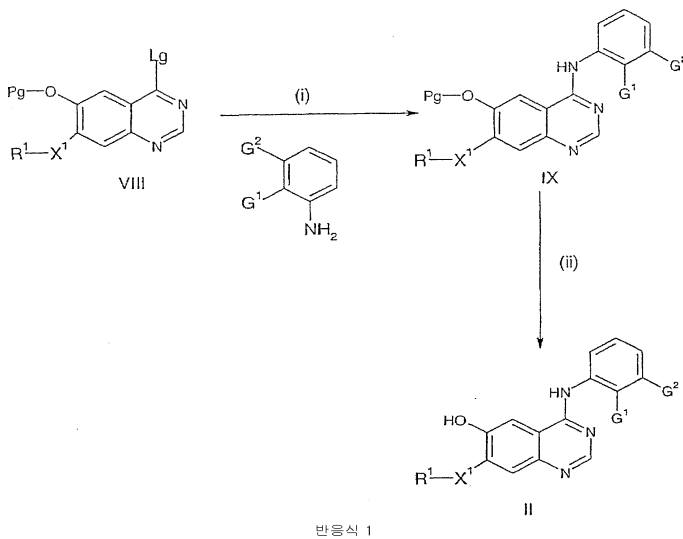
렇게 얻은 염은 통상적인 기법에 의해 변형시켜 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 얻을 수 있다. 이러한 기법은, 예를 들어 이온 교환 기법 또는 약학적으로 허용되는 반대 이온 존재 하의 화합물의 재침전을 포함한다. 예를 들어 HCl과 같은 적절한 산 존재 하의 재침전에 의해 염산 부가염을 얻는다.

[0595] 전술한 바와 같은 본 발명에 의한 화합물 중 일부는 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 입체이성체(예를 들어, Q¹이 피롤리딘-3-일기를 함유하는 경우)로서 존재할 수 있다. 입체이성체는 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화를 이용하여 분리할 수 있다. 거울상이성체는, 예를 들어 분별 결정화, 분해 또는 HPLC에 의해 라세미체의 분리에 의해 분리할 수 있다. 부분입체이성체는 부분입체이성체의 상이한 물성에 의하여, 예를 들면 분별 결정화, HPLC 또는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다. 대안으로 특정 입체이성체는 키랄 반응물을 사용하여 라세미화 또는 에피머화를 유발하지 않는 조건 하에 키랄 출발 물질로부터의 키랄 합성에 의해, 또는 유도체화에 의해 제조할 수 있다. 적절한 키랄 합성 및 이성체 분리의 예는 실시예에서 기술한다. 특정 입체이성체가 분리될 경우 이것은 다른 입체이성체는 실질적으로 없는 상태로 분리되는 것이 적절하다, 예를 들면 다른 입체 이성체는 20 중량% 미만, 특히 10 중량% 미만, 특히 5 중량% 미만으로 함유하는 것이 적절하다.

[0596] 전술한 섹션에서의 "비활성 용매"란 표현은 목적 생성물의 수율에 불리한 영향을 미치는 방식으로 출발 물질, 시약, 중간 물질 또는 생성물과 반응하지 않는 용매를 말한다.

[0597] 출발 물질의 제조

[0598] 화학식 II의 화합물은 시판되는 것을 구입하거나, 통상적인 기법 또는 종래 기술에 개시된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 구체적으로 전술한 특허 및 특허 출원, 예컨대 WO 96/15118, WO 01/66099 및 EP 566 226를 참조할 수 있다. 예를 들어, 화학식 II의 화합물은 하기 반응식 1에 따라 제조할 수 있다.



[0599] 상기 식에서, R¹, X¹, Lg, G¹ 및 G²는 상기에 정의된 바와 같고, Pg는 히드록시 보호기이다.

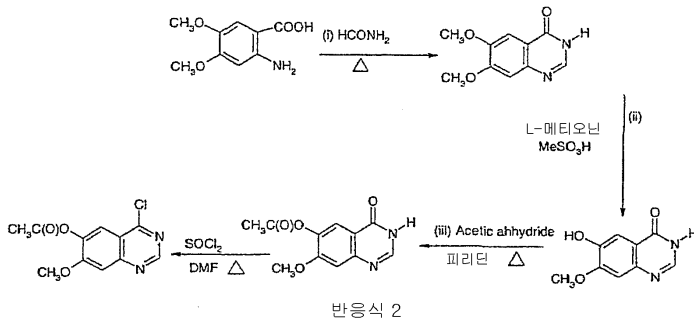
[0601] (i) 적절하게는, 상기 공정 (i)에서 기술한 조건과 유사한 조건에서, 산, 예를 들어 디에틸 에테르 또는 디옥산 중의 염화수소 기체 또는 염산 존재 하에 비활성 양성자성 용매(예컨대 이소프로판올과 같은 알칸올), 비양성자성 용매(예컨대 디옥산) 또는 양극성 비양성자성 용매(예컨대 N,N-디메틸아세트아미드) 중에서의 환원.

[0602] 대안으로 상기 반응은, 편리하게는 예를 들어 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에 상기 비활성 용매 중 하나에서 수행할 수 있다. 상기 반응은 편리하게는 0~150°C의 온도, 적절하게는 반응 용매의 환류 온도 또는 환류 온도 근처의 온도에서 수행한다.

[0603] (ii) Pg의 절단은 이러한 반응에 대한 표준 조건 하에 수행할 수 있다. 예를 들어 Pg가 아세틸과 같은 알카노일 기인 경우, 이것은 암모니아의 메탄올 용액 존재 하에 가열하여 절단할 수 있다.

[0604] 화학식 VIII의 화합물은 공지되어 있거나, 유사한 화합물의 제조에 대한 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 화학식 VIII의 화합물이 시판되지 않는다면, 표준 화학 기법, 구조적으로 유사한 공지 화합물의 합성과 유사한 기법, 실시예에서 기재하는 절차와 유사한 기법 중에서 선택되는 절차에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어

표준 화학 기법은 Houben Weyl의 문헌에 기재된 바와 같다. 예를 들어 R¹-X¹이 메톡시이고, Lg가 클로로이고, Pg가 아세틸인 화학식 VIII의 화합물은 하기 반응식 2에 예시된 공정을 이용하여 제조할 수 있다.



[0605]

[0606]

당업자라면, 구체적으로 예시하지 않았지만 본원에 속하는 화합물에 적용하기 위하여(예를 들어 퀴나졸린 고리 내의 7-위치에 메톡시 이외의 치환기를 도입하기 위하여) 반응식 2를 추론할 수 있다.

[0607]

화학식 III의 화합물은 시판되는 것을 구입하거나, 또는 예를 들어 US 5,252,586 및 WO 94/27965에 예시된 것과 같은 표준 기법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0608]

화학식 IV의 화합물은, 예를 들어 공정 (a)를 이용하여, 제조된 화합물을 출발 물질로 하여 상기 공정 (e)를 이용하여 제조할 수 있다.

[0609]

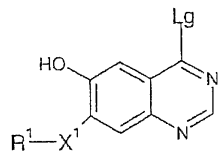
화학식 V의 화합물은, 예를 들어 공정 (a) 또는 공정 (d)를 이용하여 제조할 수 있는데, 이때 R¹으로 표시되는 기는 클로로 또는 브로모와 같은 적절한 치환 가능한 기 Lg로 적절하게 작용기화된다.

[0610]

화학식 VI의 화합물은 당분야에 잘 알려진 통상적인 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 상기 반응식 1에서 정의된 바와 같은 화학식 VIII의 화합물 내의 히드록시 보호기, Pg를 제거하여 하기 화학식 X의 화합물을 얻는다.

[0611]

[화학식 X]



[0612]

보호기 Pg는 통상적인 기법을 이용하여 화학식 X의 화합물로부터 제거할 수 있다.

[0614]

그 후 화학식 X의 화합물은 공정 (a) 또는 공정 (d)에서 기술한 것과 유사한 조건을 이용하여 상기에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물과 커플링시킬 수 있다.

[0615]

상기 공정에서 사용되는 특정 신규 중간 물질은 이들의 제조 공정과 함께 본 발명의 추가 특징으로서 제공된다.

[0616]

본 발명의 추가 특징에 따르면, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 II 및 IX의 화합물 또는 이의 염(이의 약학적으로 허용되는 염 포함)이 제공된다. 특히 R¹-X¹이 수소 또는 (1-4C)알콕시인 화학식 II 및 IX의 화합물이다. 보다 구체적으로는 R¹-X¹이 수소 또는 (1-4C)알콕시이고, G¹ 및 G²가 플루오로 및 클로로 중에서 선택되는 것인 화학식 II 및 IX의 화합물이다.

[0617]

생물학적 분석

[0618]

하기 분석은 본 발명 화합물의 erb-티로신 키나제의 억제제로서의 효과, KB 세포(인간 비(鼻)인두 암종 세포)의 증식의 시험관내 억제제로서의 효과 및 LoVo 종양 세포(직장결장 선암)의 외래 이식편의 누드 마우스에서의 성장에 대한 생체내 억제제로서의 효과를 측정하는 데 이용될 수 있다.

[0619]

a) 단백질 티로신 키나제 인산화 분석

[0620]

이 테스트는 EGFR 티로신 키나제 효소에 의한 티로신 함유 폴리펩티드 기질의 인산화를 억제하는 테스트 화합물

의 능력을 측정한다.

[0621] EGFR, erbB2 및 erbB4(기탁 번호 각각 X00588, X03363 및 L07868)의 제조함 세포내 단편을 클로닝하고, 배칼로 바이러스/Sf21 시스템에서 발현시켰다. 빙냉 용해 완충액(20 mM N-2-히드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설포산(HEPES) pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1.5 mM MgCl₂, 1 mM 에틸렌 글리콜-비스(β-아미노에틸 에테르)N',N',N',N'-테트라아세트산(EGTA)) + 프로테아제 억제제로 처리하여 이들 세포로부터 용해물을 준비한 후 원심분리에 의해 맑게 하였다.

[0622] 제조함 단백질의 구성적 키나제 활성은 합성 펩티드(6:3:1의 비의 클루탐산, 알라닌 및 티로신의 랜덤 공중합체로 이루어짐)를 인산화시키는 능력에 의해 측정하였다. 구체적으로, Maxisorb™ 96웰 이뮤노플레이트를 합성 펩티드(100 μl의 인산염 완충 염수(PBS) 중의 0.2 μg 펩티드, 4°C에서 밤새 항온처리함)로 코팅하였다. 플레이트를 PBS-T(0.5% 트윈 20을 함유한 인산염 완충 염수)에서 세척한 후 실온에서 50 mM HEPES, pH 7.4에 두어 비결합 과잉 합성 펩티드를 제거하였다. EGFR, ErbB2 또는 ErbB4 티로신 키나제 활성은 100 mM HEPES, pH 7.4, 각각의 효소에 대한 K_m 농도의 아데노신 트리포스페이트(ATP), 10 mM MnCl₂, 0.1 mM Na₃VO₄, 0.2 mM DL-디티오프레이트(DTT), 0.1% 트리톤 X-100과 DMSO 중의 테스트 화합물(최종 농도 2.5%) 중에서 22°C에서 20분간 펩티드 코팅된 플레이트에서 항온처리하여 평가하였다. 분석물 중 액체 성분을 제거하여 반응을 종결시킨 후 PBS-T를 사용하여 플레이트를 세척하였다.

[0623] 고정된 포스포-펩티드 반응 생성물을 면역학적 방법에 의해 검출하였다. 먼저, 플레이트를 실온에서 마우스에서 생성한 항-포스포티로신 1차 항체(업스테이트 바이오테크놀로지에서 시판하는 4G10)와 90분간 항온처리하였다. 충분히 세척한 후 플레이트를 호스래디쉬 퍼옥시다제(HRP) 접합 양 항-마우스 2차 항체(아머삼에서 시판하는 NXA931)로 처리하였다. 추가 세척 후, 22'-아지노-디-[3-에틸벤즈티아졸린 설포네이트(6)]디아모늄 염 결정(로쉐에서 시판하는 ABTS™)을 기질로서 사용하여 플레이트의 각 웰에서의 HRP 활성을 발색 반응 계측으로 측정하였다.

[0624] 발색의 정량과 그로부터의 효소 활성의 정량은 물리컬러 디바이스 ThermoMax 마이크로플레이트 판독기 상에서 405 nm에서 흡광도 측정에 의해 수행하였다. 소정 화합물에 대한 키나제 억제제는 IC₅₀ 값으로 나타내었다. 이것은 이러한 분석에서 인산화를 50% 억제하는 데 필요한 화합물의 농도를 계산함으로써 결정하였다. 인산화의 범위는 양성(비히클 + ATP) 및 음성(비히클 - ATP) 대조군 값으로부터 계산하였다.

[0625] **b) EGFR에 의해 유도된 KB 세포 증식 분석**

[0626] 이 분석은 KB 세포(미국 모식균 배양 수집소(ATCC)로부터 입수한 인간 비인두 암종)의 증식을 억제하는 테스트 화합물의 능력을 측정한다.

[0627] KB 세포(ATCC로부터 입수한 인간 비인두 암종)를 10% 소 태아 혈청, 2 mM 글루타민 및 비필수 아미노산을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지(DMEM) 중에서 37°C, 7.5% CO₂ 공기 항온처리기에서 배양하였다. 트립신/에틸아민디아민테트라아세트산(EDTA)을 사용하여 스톱 플라스크로부터 세포를 회수하였다. 해모사이트미터를 사용하여 세포 밀도를 측정하고, 트립핀 블루 용액을 사용하여 생존율을 계산한 다음, 37°C, 7.5% CO₂에서 2.5% 숯 정제 혈청, 1 mM 글루타민 및 비필수 아미노산을 함유하는 DMEM 중에서 96웰에 각 웰당 1.25 x 10³개의 세포 밀도로 접종하여 4 시간 동안 세포를 정착시켰다.

[0628] 세포가 플레이트에 부착되면, EGF(최종 농도 1 ng/ml) 유무 하에 디메틸설포시드(DMSO)(최종 0.1%) 중의 일정 농도 범위의 화합물 유무 하에 세포를 처리한 후 4 시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 기간 후 50 μl의 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT)(모액 5 mg/ml)를 첨가하여 2 시간 동안 처리한 후 세포 수를 측정하였다. 그 후 MTT 용액을 피펫 팁으로 제거하고, 플레이트를 가볍게 탭핑하여 건조시킨 다음, DMSO 100 μl를 첨가하여 세포를 용해시켰다.

[0629] 용해된 세포의 흡광도는 물리컬러 디바이스 ThermoMax 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 540 nm에서 판독하였다. 증식 억제제는 IC₅₀ 값으로 표현하였다. 이것은 증식을 50% 억제하는 데 필요한 화합물의 농도를 계산함으로써 결정하였다. 증식의 범위는 양성(비히클 + EGF) 및 음성(비히클 - EGF) 대조군 값으로부터 계산하였다.

[0630] **c) H16N-2 세포 증식 분석**

- [0631] 이 분석은 H16N-2 세포의 헤레굴린 β 또는 EGF 유도 증식을 억제하는 테스트 화합물의 능력을 측정한다. 이러한 비-신생성 표피 세포는 인간 유선 조직으로부터 분리되었고(Band, V. 및 Sager, R. Tumour progression in breast cancer. In: J.S. Rhim 및 A. Dritschilo(eds.), Neoplastic Transfection in human Cell Culture, pp 169-178. Clifton, NJ: Humana Press, 1991), 매사추세츠주 02115 보스턴 비니 스트리트 44에 소재하는 다나-파버 암 연구소에서 입수하였으며, EGF 또는 헤레굴린 β의 자극에 대하여 증식하는 방식으로 반응한다(Ram, G. R. 및 Ethier, S. P.(1996) Cell Growth and differentiation, 7, 551-561).
- [0632] H16N-2 세포는 배양 배지(1% 소 태아 혈청, 10 mM HEPES, 1 μg/ml 인슐린, 12.5 ng/ml EGF, 2.8 μM 히드로코르티손, 2 nM 에스타라디올, 5 μM 아스코르브산, 10 μg/ml 트랜스페린, 0.1 mM 포스포에탄올아민, 15 nM 나트륨 셀레나이트, 2 mM 글루타민, 10 nM 트리-요오도-트리오닌, 35 μg/ml 소 뇌하수체 추출물 및 0.1 mM 에탄올아민을 함유하는 Gibco F12 및 Ham's αMEM의 1:1 믹스)에서 37°C, 7.5% CO₂ 공기 항온처리기에서 통상적인 방식으로 배양하였다. 트립신/에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)를 사용하여 스톱 플라스크로부터 세포를 회수하였다. 헤모사이트미터를 사용하여 세포 밀도를 측정하고, 트립판 블루 용액을 사용하여 생존율을 계산한 다음, 37°C, 7.5% CO₂에서 상기 배지 중에서 96웰에 각 웰당 1.0 x 10³개의 세포 밀도로 접종하여 74 시간 동안 세포를 정착시켰다.
- [0633] 그 후, 무혈청 배지(10 mM HEPES, 2 nM 에스트라디올, 5 μM 아스코르브산, 10 μg/ml 트랜스페린, 0.1 mM 포스포에탄올아민, 15 nM 나트륨 셀레나이트, 2 mM 글루타민, 및 0.1 mM 에탄올아민을 함유하는 Gibco F12 및 Ham's αMEM의 1:1 믹스)를 첨가하여 24 시간 동안 무혈청 상태로 유지하고, 37°C, 75% CO₂에서 항온처리하였다. 그 후 디메틸설폭시드(DMSO)(최종 1%) 중의 일정 농도의 화합물 유무 하에 2 시간 동안 처리한 후, 외생 리간드(최종 농도 헤레굴린 β 10 ng/ml 또는 EGF 5 ng/ml)를 첨가한 다음, 리간드 및 화합물 둘 다와 함께 37°C, 7.5% CO₂에서 4일간 항온처리하였다. 항온처리 기간 후, 흡입에 의해 배지를 제거하여 세포수를 측정하고, 50 μl의 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT)(모액 5 mg/ml)를 첨가하여 2 시간 동안 항온처리하였다. 그 후 흡입에 의해 MTT 용액을 제거하고 공기 건조시킨 후, 100 μl의 DMSO를 첨가하여 세포를 용해시켰다.
- [0634] 이렇게 용해된 세포의 흡광도를 540 nm에서 판독하여 세포 바이오매스를 정량하였다. 증식 억제는 IC₅₀ 값으로서 표현하였다. 이것은 증식을 50% 억제하는 데 필요한 화합물의 농도를 계산함으로써 결정하였다. 증식의 범위는 양성(비히클 + 리간드) 및 음성(비히클 - 리간드) 대조군 값으로부터 계산하였다.
- [0635] **d) 생체내 외래 이식편 분석**
- [0636] 이 분석은 암컷 스위스 무흉선 마우스(앨더리 파크, nu/nu 유전형)에서 Lovo 종양의 성장을 억제하는 테스트 화합물의 능력을 측정한다.
- [0637] 암컷 스위스 무흉선(nu/nu 유전형) 마우스는 부정적 영향 격리소(PFT 시스템즈 리미티드)에서 앨더리 파크에서 번식 및 유지되었다. 마우스를 격리 시설에서 12 시간 명암 사이클로 사육하고, 멸균된 사료와 물을 자유롭게 제공하였다. 모든 절차는 최소 8 주령이 된 마우스를 대상으로 수행하였다. Lovo 종양 세포(ATCC로부터 입수한 직장결장 선암) 외래 이식편은 동물 1 마리당 100 μl의 무혈청 배지 중의 1 x 10⁷의 새로 배양된 세포를 피하 주사하여 공여 마우스의 등쪽 옆구리에 이식하였다. 이식한지 5일째 마우스를 무작위로 7개 군으로 나눈 다음, 1일 1회 체중 10 g당 0.1 mg 투여로, 화합물 또는 비히클 대조군으로 처리하였다. 종양 부피는 양측 베니어 캘리퍼 측정에 의해 주 2회 측정하고, 식 (길이 x 폭) x √(길이 x 폭) x (π/6)[여기서, 길이는 종양을 가로지르는 최장 직경이고, 폭은 상응하는 수직 길이이다]을 이용하여 평가하였다. 대조군과 처리군의 종양 부피의 평균 변화를 비교하여 실험 시작시로부터의 성장 억제율을 계산하고, 스튜던트 t 검정을 이용하여 두 군간의 통계적 유의성을 평가하였다.
- [0638] **e) hERG에 의해 코딩되는 칼슘 채널의 억제 분석**
- [0639] 이 분석은 인간 에테르-a-go-go-관련-유전자(hERG)에 의해 코딩되는 칼슘 채널을 통해 흐르는 테일(tail) 흐름을 억제하는 테스트 화합물의 능력을 측정한다.
- [0640] hERG에 의해 코딩되는 채널을 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 세포를 10% 소 태아 혈청(랩테크 인터내셔널; 제품 번호 4-101-500), 10% M1 무혈청 보충물(에그 테크놀로지스; 제품 번호 70916) 및 0.4 mg/ml 제네티신 G418(시그마-알드리치; 카탈로그 번호 G7034)이 보강된 최소 필수 배지 이글(EMEM; 시그마-알드리치 카탈로그 번호

M2279)에서 배양하였다. 각 실험 1일 또는 2일 전에, 표준 조직 배양 방법을 이용하고 아큐타제(TCS 바이올로지 켈스)를 사용하여 조직 배양 플라스크로부터 세포를 분리하였다. 그 후 이들을 12웰 플레이트의 웰 내에 있는 유리 커버슬립 위에 놓고 2 ml의 배양 배지로 덮었다.

[0641] 기록된 각 세포에 대하여, 세포를 함유하는 유리 커버슬립을 실온(~20°C)에서 용액조 용액(하기 참조)을 함유하는 Perspex 챔버의 바닥에 두었다. 이 챔버를 역상 콘트라스트 현미경의 단에 고정시켰다. 챔버 내에 커버슬립을 배치한 직후, 용액조 용액을 중력 공급 저장소로부터 챔버로 약 2 ml/분의 속도로 2분간 관류하였다. 그 후 관류를 중단하였다.

[0642] P-97 마이크로피펫 풀러(서터 인스트러먼트 컴퍼니)를 사용하여 보로실리케이트 유리관(GC120F, 하버드 애퍼레이터스)으로부터 제조한 패치 피펫에 피펫 용액(하기 참조)을 채웠다. 이 피펫을 은/염화은 와이어를 통해 패치 클램프 증폭기(Axopatch 200B, 액손 인스트러먼트)의 헤드 스테이지에 연결하였다. 접지된 헤드스테이지를 접지 전극에 연결하였다. 이것은 0.85% 염화나트륨이 보충된 3% 아가 내에 매립된 은/염화은으로 와이어로 이루어졌다.

[0643] 세포는 패치 클램프 기법의 전체 세포 구조에서 기록하였다. -80 mV(증폭기에 의해 설정)의 유지 전압에서, 연속 저항 및 전기용량 제어를 적절히 조절하여 수행한 "브레이크-인" 후에, 전기생리학 소프트웨어(Clampex, 액손 인스트러먼트)를 사용하여 유지 전압(-80 mV)을 설정하고 전압 프로토콜을 전달하였다. 이 프로토콜은 매 15 초마다 적용하였으며, +40 mV까지의 1초 단계 -> -50 mV까지의 1초 단계로 이루어졌다. 부과된 각 전압 프로토콜에 대한 전류 반응은 1 kHz에서 증폭기에 의해 로 패스 여과하였다. 그 후 여과된 시그널을, 아날로그를 이용하여 증폭기로부터의 이러한 아날로그 시그널을 디지털 컨버터로 디지털화함으로써 온라인으로 입수하였다. 그 후 디지털화된 시그널을 Clampex 소프트웨어(액손 인스트러먼트) 실행 컴퓨터 상에서 포착하였다. 유지 전압 및 +40 mV로의 단계 중에 1 kHz에서 전류를 샘플링하였다. 그 후 전압 프로토콜의 나머지에 대하여 샘플링 속도를 5 kHz로 설정하였다.

[0644] 용액조 및 피펫 용액의 조성, pH 및 삼투압을 하기 표에 기재하였다.

[0645]

염	피펫(mM)	용액조(mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
글루코스	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

[0646]

매개변수	피펫	용액조
pH	7.18-7.22	7.40
pH에 조정에 사용된 것	1 M KOH	1 M KOH
삼투압(mOsm)	275-285	285-295

[0647] +40 mV에서 -50 mV로의 단계 후 hERG에 의해 코딩된 칼륨 채널 테일 전류의 진폭을 Clampex 소프트웨어(액손 인스트러먼트)에 의해 온라인으로 기록하였다. 테일 전류 진폭의 안정화 후에, 테스트 기질에 대한 비히클을 함유하는 용액조 용액을 세포에 적용하였다. 비히클 적용이 테일 전류 진폭에 유의적인 영향을 주지 않는다면, 그 후 화합물에 대한 누적 농도 효과 곡선을 작도하였다.

[0648] 테스트 화합물의 각 농도의 효과는 소정 농도의 테스트 화합물 존재 하에 테일 전류 진폭을 비히클 존재 하의 테일 전류 진폭의 비율로서 표현함으로써 정량하였다.

[0649] 테스트 화합물 효능(IC₅₀)은 표준 데이터 피팅 패키지를 이용하여 농도 효과를 구성하는 억제율(%) 값을 4 매개변수 Hill 식에 적용하여 결정하였다. 최고 테스트 농도에서 억제 수준이 50%를 초과하지 않는 것으로

관찰되면, 효능값은 산출하지 않고, 그 농도에서의 억제율(%) 값을 인용하였다.

- [0650] 화학식 I의 화합물의 약리학적 특성은 예상되는 바와 같이 구조적 변화에 따라 달라질지라도, 일반적으로 화학식 I의 화합물이 보유하는 활성은 상기 테스트 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상에서 하기 농도 또는 용량에서 입증할 수 있다.
- [0651] 테스트 (a): 예를 들어, 0.001~10 μ M 범위의 IC₅₀;
- [0652] 테스트 (b): 예를 들어, 0.001~10 μ M 범위의 IC₅₀;
- [0653] 테스트 (c): 예를 들어, 0.001~10 μ M 범위의 IC₅₀;
- [0654] 테스트 (d): 예를 들어, 1~200 mg/kg/일 범위의 활성.
- [0655] 테스트 (c)에서는 본 발명의 테스트 화합물에 대한 유효 농도에서 어떠한 생리학적으로 허용되지 않는 독성도 관찰되지 않았다. 따라서, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 전술한 농도 범위로 투여할 경우 바람직하지 않은 독성 효과가 없는 것으로 예상된다.
- [0656] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0657] 본 발명의 조성물은 경구 용도(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산 가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭서), 국소 용도(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입에 의해 투여(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입에 의한 투여(예를 들어, 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 피내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌약으로서)에 적합한 형태일 수 있다.
- [0658] 본 발명의 조성물은 당분야에 잘 알려진 통상적인 약학적 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 얻을 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은, 예를 들어 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0659] 단일 제형을 제조하기 위해 하나 이상의 부형제와 배합되는 활성 성분의 양은 치료 대상 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 달라지는 것이 당연하다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하기 위한 제형은 일반적으로, 예를 들어 활성 물질 0.5 mg~0.5 g(보다 적절하게는 0.5~100 mg, 예를 들어 1~30 mg)과 총 조성물의 약 5~약 98 중량%가 될 수 있는 적절한 통상적인 양의 부형제를 혼합하여 함유한다.
- [0660] 화학식 I의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는 의약의 공지된 원리에 따라, 병태의 성질 및 심각성, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 투여 경로에 따라 달라지는 것이 당연하다.
- [0661] 치료 또는 예방 목적으로 화학식 I의 화합물을 사용하는 데 있어서, 이것은 일반적으로 1일 투여량이 예를 들어 체중 1 kg당 0.1~75 mg이 되도록 투여하며, 필요에 따라 투여량을 분할하여 투여할 수 있다. 일반적으로 비경구 경로가 이용될 때는 더 낮은 용량을 투여한다. 따라서, 예를 들어 정맥 투여의 경우에는, 투여량 범위는 일반적으로, 예를 들어 체중 1 kg당 0.1~30 mg이 된다. 마찬가지로 흡입에 의한 투여의 경우 투여량 범위는, 예를 들어 체중 1 kg당 0.05~25 mg이다. 그러나 경구 투여가 바람직하며, 특히 정제 형태가 바람직하다. 통상적으로, 단위 제형은 본 발명 화합물을 약 0.5 mg~0.5 g 함유한다.
- [0662] 본 발명자들은 본 발명 화합물이 erb 패밀리 수용체 티로신 키나제 억제 활성, 특히 EGF 수용체(erbB1) 티로신 키나제의 억제 활성으로부터 유래되는 것으로 생각되는 항암 특성과 같은 항증식 특성을 보유한다는 것을 발견하였다. 뿐만 아니라, 본 발명에 의한 특정 화합물은 다른 티로신 키나제 효소, 예를 들어 egfB2에 대한 것보다 EGF 수용체 티로신 키나제에 대해 훨씬 더 우수한 효능을 보유한다. 이러한 화합물들은 EGF 수용체 티로신 키나제를 억제하는 데 충분한 양으로 사용되어도 erbB2와 같은 다른 티로신 키나제에 대해서는 활성을 거의 나타내지 않거나 훨씬 더 적은 활성을 나타낸다는 점에서 EGF 수용체 티로신 키나제에 대한 충분한 활성을 보유한다. 이러한 화합물들은 EGF 수용체 티로신 키나제의 선택적 억제에 유용할 것으로 기대되며, 예를 들어 EGF 유도 종양의 효과적인 치료에 유용할 것으로 기대된다.
- [0663] 따라서, 본 발명의 화합물은 erbB 수용체 티로신 키나제(특히 EGF 수용체 티로신 키나제)에 의해 단독으로 또는 부분적으로 매개되는 질환 또는 의학적 병태의 치료에 유용할 것으로 기대된다. 즉, 본 발명 화합물은 그러한 치료가 필요한 온혈 동물에서 erbB 수용체 티로신 키나제 억제 효과를 생성하는 데 유용할 수 있다. 따라서 본

발명 화합물은 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리를 중 하나 이상을 억제하는 것을 특징으로 하는 악성 세포의 치료 방법을 제공한다. 특히 본 발명 화합물은 erbB 수용체 티로신 키나제의 억제에 의해 단독으로 또는 부분적으로 매개되는 항 증식 효과 및/또는 항 아포토시스 효과 및/또는 항 침윤 효과를 생성하는 데 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 종양 세포의 증식 및/또는 생존을 유도하는 신호 전달 단계에 관여하는 EGF 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4 수용체 티로신 키나제(특히 EGF 수용체 티로신 키나제)와 같은 erbB 수용체 티로신 키나제 중 하나 이상의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 항 증식 효과를 제공함으로써, 건선, 양성 전립선 비대증(BPH), 아테롬성 경화증 및 재발협착증 및/또는 암을 치료하는 데, 특히 erbB 수용체 티로신 키나제에 민감한 암을 치료하는 데 유용할 것으로 기대된다. 이러한 양성 또는 악성 종양은 어떠한 조직에도 영향을 줄 수 있으며, 백혈병, 다발성 골수종 또는 림프종과 같은 비고형 종양 및 예를 들어 담관암, 골암, 방광암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 신경세포암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 외음부암과 같은 고형 종양을 포함한다.

- [0664] 본 발명의 이러한 양태에 의하면, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0665] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 항 증식 효과를 생성하는 데 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0666] 따라서 본 발명의 이러한 양태에 의하면, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 항 증식 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0667] 본 발명의 이러한 양태의 또다른 특징에 의하면, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 항 증식 효과 생성이 필요한 상기 동물에서 항 증식 효과를 생성하는 방법을 제공한다.
- [0668] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, 종양 세포의 증식을 유도하는 신호 전달 단계에 관여하는 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4(특히 EGFR)와 같은 erbB 수용체 티로신 키나제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0669] 본 발명의 이러한 양태의 또다른 특징에 의하면, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 세포의 증식 및/또는 생존을 유도하는 신호 전달 단계에 관여하는 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4(특히 EGFR)와 같은 erbB 수용체 티로신 키나제 패밀리를 중 하나 이상의 억제에 민감한 종양을 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다.
- [0670] 본 발명의 이러한 양태의 또다른 특징에 의하면, 종양 세포의 증식을 유도하는 신호 전달 단계에 관여하는 EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4(특히 EGFR)와 같은 erbB 수용체 티로신 키나제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0671] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4(특히 EGFR) 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0672] 본 발명의 이러한 양태의 추가 특징에 의하면, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4(특히 EGFR) 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는 방법이 제공된다.
- [0673] 본 발명의 이러한 양태의 추가 특징에 의하면, EGFR 및/또는 erbB2 및/또는 erbB4(특히 EGFR) 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0674] 본 발명의 또다른 특징에 의하면, 선택적인 EGFR 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0675] 본 발명의 이러한 양태의 추가 특징에 의하면, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 선택적 EGFR 티로신 키나제 억제

효과를 제공하는 방법이 제공된다.

- [0676] 본 발명의 이러한 양태의 추가 특징에 의하면, 선택적인 EGFR 티로신 키나제 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0677] "선택적인 EGFR 키나제 억제 효과"란 화학식 I의 퀴나졸린 유도체가 다른 키나제에 대해서보다 EGF 수용체 티로신 키나제에 대해서 더 강한 효과를 나타낸다는 것을 의미한다. 특히 본 발명에 의한 화합물 중 일부는 erbB2와 같은 다른 erbB 수용체 티로신 키나제를 비롯한 다른 티로신 키나제에 대해서보다 EGF 수용체 키나제에 대해 더 강력하다. 예를 들어 본 발명에 의한 선택적인 EGFR 키나제 억제체는, 적합한 분석(예를 들어 전술한 바와 같은 H116N-2 분석)에서 상대적 IC₅₀ 값으로부터 측정하였을 때, EGFR 티로신 키나제 유도 증식에 대한 것보다 erbB2 수용체 티로신 키나제 유도 증식에 대해 5배 이상, 바람직하게는 10배 이상 더 강력하다.
- [0678] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, 암(예를 들어, 백혈병, 다발성 골수종, 림프종, 담관암, 골암, 방광암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 신경세포암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁경부암 및 외음부암 중에서 선택되는 암)의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0679] 본 발명의 이러한 양태의 추가 특징에 의하면, 암(예를 들어, 백혈병, 다발성 골수종 또는 림프종 및 고형 종양, 예를 들어 담관암, 골암, 방광암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 신경세포암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁경부암 및 외음부암 중에서 선택되는 암)의 치료가 필요한 인간을 비롯한 온혈 동물에게 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법이 제공된다.
- [0680] 본 발명의 또다른 양태에 의하면, 암(예를 들어, 백혈병, 다발성 골수종 또는 림프종 및 고형 종양, 예를 들어 담관암, 골암, 방광암, 뇌/CNS 암, 유방암, 직장결장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 간암, 폐암, 신경세포암, 식도암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁경부암 및 외음부암 중에서 선택됨)의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0681] 전술한 바와 같이, 특정 질환의 치료적 또는 예방적 처치에 필요한 투여량의 크기는 특히, 치료 대상 숙주, 투여 경로 및 치료되는 질병의 심각성에 따라 달라지는 것이 당연하다.
- [0682] 상기에 정의된 바와 같은 항 증식 치료법은 단독 용법으로 적용될 수도 있고, 본 발명의 퀴나졸린 유도체에 부가하여 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법과 병용하여 적용할 수도 있다. 상기한 화학 요법은 하기의 항증양제 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0683] (i) 의학적 종양학에서 사용되는 것과 같은 항증식성/항신생물성 약물 및 이의 조합약, 예컨대 알킬화제(예, 시스플라틴, 카보플라틴, 시클로포스파미드, 머스터드 질소, 펠팔란, 클로라부실, 부술판 및 니트로소우레아스); 대사길항물질(예, 항엽산, 예컨대 플루오로피리딘, 예컨대 5-플루오로우라실 및 테가파, 알티트렉세드, 메토틱렉세이트, 사이토신 아라비노시드 및 히드록시우레아; 항종양 항생제(예, 안트라사이클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제(예, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 택소이드, 예컨대 택솔 및 택소테레); 및 토포이소머라제 억제제(예, 에피도도필로톡신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄포테신);
- [0684] (ii) 세포 증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐(예, 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤록시펜 및 요오독시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제(예, 플베스트란트), 항안드로겐(예, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제(예, 고세렐린, 루프로렐린 및 부세렐린), 프로게스테론(예, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제(예, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 5 α-리덕타제의 억제제, 예컨대 피나스테라이드;
- [0685] (iii) 암 세포 침윤을 억제하는 제제(예, 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대 마리마스타트 및 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능의 억제제);
- [0686] (iv) 성장 인자 기능의 억제제, 예를 들어 이러한 억제제는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체(예, 항-erbn2 항체 trastuzumab [HerceptinTM] 및 항-erbb1 항체 cetuximab [C225]), 파르네실 트랜스퍼라제 억제제,

티로신 키나제 억제제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제, 예를 들어 표피 세포 성장 인자 패밀리의 기타 억제제 (예, EGFR 패밀리의 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(gefitinib, AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (erlotinib, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(CI 1033)), 예를 들어 혈소판 유도 성장 인자 패밀리의 억제제 및 예를 들어 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제를 포함함;

- [0687] (v) 혈관 내피 세포 성장 인자의 효과를 억제하는 것과 같은 항혈관형성제(예, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 bevacizumab [AvastinTM], 국제 특허 출원 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 개시된 것과 같은 화합물) 및 다른 메커니즘에 의해 작용하는 화합물(예, 리노마이드, α v β 3 기능 및 안지오스타틴의 억제제);
- [0688] (vi) 혈관 손상제, 예컨대 콤프레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물;
- [0689] (vii) 안티센스 요법, 예를 들어 상기한 대상에 대한 것, 예컨대 ISIS 2503, 항-라스 안티센스;
- [0690] (viii) 유전자 치료법, 예를 들어 비정상 유전자, 예컨대 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2를 치환시키기 위한 방법, GDEPT 방법(유전자 유도 효소 항 약물 요법), 예컨대 시토신 디아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 방법, 및 화학 요법 및 방사선 요법(예컨대, 다제 내성 유전자 치료법)에 대한 환자의 내성을 증가시키는 요법,
- [0691] (ix) 면역치료법, 예를 들어 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체의 또는 생체내 방법, 예컨대 인터루킨-2, 인터루킨-4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자와 같은 사이토카인을 사용한 형질감염, T-세포 아네르지를 감소시키기 위한 방법, 사이토카인 형질감염 수지상 세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 방법, 사이토카인 형질감염 종양 세포주를 사용하는 방법 및 항-이디오타입 항체를 사용하는 방법.
- [0692] 이러한 병행 치료법은 개별 치료 성분들을 동시에, 순차적으로 또는 독립적으로 투여함으로써 수행할 수 있다. 이러한 병행 약제는 전술한 투여량 범위의 본 발명 화합물과 허용되는 투여량 범위의 기타 약학적 활성 체제를 사용한다.
- [0693] 본 발명의 이러한 양태에 의하면, 암의 병행 치료를 위해 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 퀴나졸린 유도체와 추가의 항 종양제를 포함하는 약제가 제공된다.
- [0694] 화학식 I의 화합물은 온혈 동물(인간 포함)에 사용하기 위한 치료제로서 중요한 가치를 지니기도 하지만, 이들은 또한 erbB 수용체 티로신 단백질 키나제의 효과를 억제하는 데 필요한 곳 어디에나 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 새로운 생물학적 테스트의 개발 및 새로운 약제의 탐색에 사용하기 위한 약리학적 기준으로서 유용하다.
- [0695] 이하에서는 본 발명을 하기의 비제한적인 실시예에 의해 예시한다. 달리 언급하지 않는다면, 하기와 같이 정의된다.
- [0696] (i) 온도는 섭씨(°C)로 주어진다; 조작용 실온 또는 상온, 즉 18~25°C의 온도 범위에서 수행되었다;
- [0697] (ii) 유기 용액은 무수 황산마그네슘 상에서 건조되었다; 60°C 이하의 바스 온도로 감압(600~4000 파스칼; 4.5~30 mmHg) 하에 회전 증발기에 의해 용매의 증발이 수행되었다;
- [0698] (iii) 크로마토그래피는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피를 의미한다; 박막 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 상에서 수행되었다;
- [0699] (iv) 일반적으로, 반응 경로는 TLC 및/또는 분석적 LCMS에 의해 추적하며, 반응 시간은 단지 예시를 위해 주어졌다;
- [0700] (v) 최종 생성물은 만족스러운 양자 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼 및/또는 질량 스펙트럼 데이터를 제공하였다;
- [0701] (vi) 수율은 단지 예시적으로 주어지며, 반드시 최적 공정 수행에 의해 얻을 수 있는 수율은 아니다; 만일 더 많은 물질이 필요한 경우에는 제법을 반복하였다;
- [0702] (vii) 주어진 NMR 데이터는 주 진단 양성자에 대한 델타 값의 형태이며, 내부 표준으로서 테트라메틸실란(TMS)

에 상대적인 백만분율(ppm)로 주어지며, 다른 언급이 없다면 용매로서 3중수소화 디메틸 설펝시드(DMSO- δ_6)를 사용하여 300 MHz에서 측정되었다; 다음과 같은 약어가 사용되었다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; b, 광폭;

[0703] (viii) 화학 기호는 이들의 일반적 의미를 갖는다; SI 단위 및 기호가 사용되었다;

[0704] (ix) 용매 비는 부피:부피(v/v) 용어로 주어진다;

[0705] (x) 질량 스펙트럼(MS)은 직접 노출 프로브를 사용하여 화학적 이온화(CI) 모드에서 70 전자 볼트의 전자 에너지로 수행되었다; 이온화는 전기분무에 의해 수행되었다; m/z에 대한 값이 제시된다; 일반적으로 모 질량을 나타내는 이온만이 기록되며, 다른 언급이 없다면 인용된 값은 (MH)⁺이다;

[0706] (xi) 다른 언급이 없다면 비대칭적으로 치환된 탄소 및/또는 황 원자를 포함하는 화합물은 분해되지 않았다;

[0707] (xii) 합성이 이전 실시예에 기재된 것과 유사하다고 기재된 경우, 사용된 양은 이전 실시예에 사용된 것과 동등한 밀리몰 단위의 비이다;

[0708] (xvi) 이하의 약어가 사용되었다:

[0709] DCM 디클로로메탄;

[0710] DMF N,N-디메틸포름아미드;

[0711] DMA N,N-디메틸아세트아미드;

[0712] THF 테트라히드로푸란;

[0713] HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트;

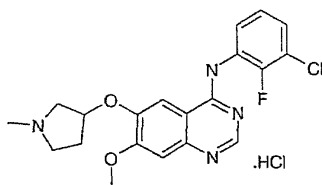
[0714] xvii) 합성이 산 부가염(예, HCl 염)을 유도한다고 기재되는 경우, 그 염의 특수한 화학량론은 확인되지 않았다;

[0715] xviii) 실시예 1~15 및 참조예에서는 다른 언급이 없다면, 모든 NMR 데이터는 염기가 없는 물질에 대해 기록한 것이고, 분리된 염은 특성 분석 전에 무 염기 형태로 전환시킨 것이다.

실시예

[0716] 실시예 1

[0717] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]퀴나졸린

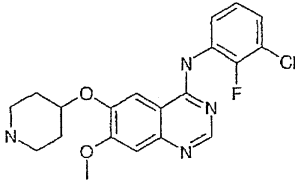


[0718]

[0719] DCM(30 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(참조예 2, 639 mg, 2.0 mmol) 현탁액에 1-메틸-3-피롤리딘올(658 μ l, 6.0 mmol) 및 트리페닐 포스핀(1572 mg, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 이 현탁액은 질소 분위기 하에서 0°C로 냉각하였다. 디-tert-부틸 아조디카복실레이트(1380 mg, 6 mmol)를 DCM(20 ml) 중의 용액으로 첨가하였는데, 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 밝은 갈색 용액은 실온으로 가온하고 하룻밤 동안 교반하였다. 이 용액은 증발시키고 잔류물은 DCM 중의 0~5% 메탄올을 용출제로 사용하는 크로마토 그래피로 정제하였다. 적합한 분획을 합치고, 증발시키고, 미정제 생성물(230 mg)은 1:1 메탄올/DCM(5 ml) 중에 재용해시켰다. 에테르성 HCl(1 M, 1.14 ml)을 첨가하고, 혼합물은 증발시켰다. 에탄올/디에틸 에테르로부터 결정화하여 백색 결정 고체 형태의 히드로클로라이드 염으로 표제의 화합물을 얻었다(154 mg, 16%); ¹H NMR(히드로클로라이드 염): 2.30(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.88(s, 3H), 3.30-3.80(m, 3H), 3.85-4.05(m, 1H), 4.00(s, 3H), 5.46(m, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.45(s, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.62(dd, 1H), 8.53(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.81(s, 1H); 질량 스펙트럼: 403.3, 405.3.

[0720] 실시예 2

[0721] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린

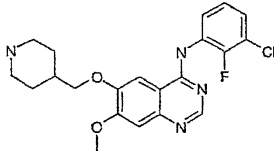


[0722]

[0723] 6-[[(1-tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린(참조예 3: 350 mg, 0.70 mmol)은 트리플루오로아세트산(5 ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 2 시간 동안 정치시켰다. 과량의 트리플루오로아세트산은 증발시키고, 잔류물은 DCM과 함께 2회 공비시켰다. 잔류물은 DCM 중의 0~4%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획을 증발시켜 회색 고체(270 mg, 96%)로 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 1.53-1.64(m, 2H), 2.00-2.05(m, 2H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.00-3.07(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.60(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.26(ddd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.82(s, 1H), 8.34(s, 1H), 9.56(s, 1H); 질량 스펙트럼: 403.2, 405.2.

[0724] 실시예 3

[0725] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린

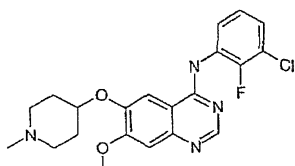


[0726]

[0727] 실시예 2에 기재된 과정을 반복하였으나, 6-[[(1-tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린(참조예 4)을 사용하였다. 표제의 화합물은 91%의 수율로 얻었다; ¹H NMR: 1.45-1.61(m, 2H), 1.95-2.00(m, 2H), 2.18(m, 1H), 2.92(m, 2H), 3.25-3.35(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.03(d, 2H), 7.20(s, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.89(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.72(br. s, 1H), 9.74(s, 1H); 질량 스펙트럼: 417.4, 419.

[0728] 실시예 4

[0729] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린



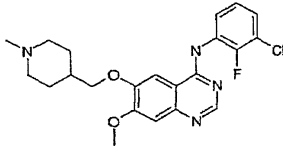
[0730]

[0731] 6-[[(1-tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린(참조예 3: 300 mg, 0.66 mmol)은 포름산(10 ml) 중에 용해시켰다. 포름알데히드 수용액(40%, 1 ml)을 첨가하고, 혼합물은 90℃로 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물은 증발시키고, 잔류물은 물(30ml)중에 용해시켰다.

[0732] 이 용액의 pH는 수산화 나트륨 용액(1 M)을 첨가하여 8~9로 조정하여 백색 고체의 침전을 야기시켰다. 이 침전은 여과로 수집하고, 물(20 ml)로 세척하였다. 미정제 생성물은 DCM 중의 0~2.5%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획을 증발시킨 후, 잔류물은 아세토니트릴로부터 결정화하여 백색 결정 고체(55 mg, 20%)로 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 1.66-1.76(m, 2H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.14-2.22(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.65-2.70(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.51(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.78(s, 1H), 8.34(s, 1H), 9.53(s, 1H); 질량 스펙트럼: 417.2, 419.3.

[0733] 실시예 5

[0734] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린

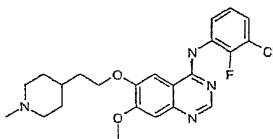


[0735]

[0736] 실시예 4에 기재한 과정을 반복하였으나, 6-[(1-tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린(참조예 4)을 사용하였으며, 메틸-tert-부틸 에테르로부터 결정화하여 42%의 수율로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.28-1.42(m, 2H), 1.79-1.95(m, 5H), 2.17(s, 3H), 2.80(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.98(d, 2H), 7.20(s, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.77(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.59(s, 1H); 질량 스펙트럼: 431.1, 430.0.

[0737] 실시예 6

[0738] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린

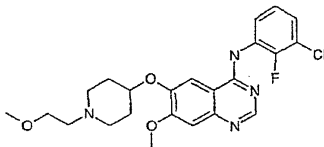


[0739]

[0740] 실시예 4의 과정을 반복하였으나, 6-[[2-(1-tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]에톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린(참조예 5)를 사용하였으며, 메틸-tert-부틸 에테르로부터 결정화하여 60%의 수율로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.17-1.30(m, 2H), 1.43(m, 1H), 1.65-1.85(m, 6H), 2.11(s, 3H), 2.73(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.14(t, 2H), 7.18(s, 1H), 7.26(ddd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.76(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.53(s, 1H); 질량 스펙트럼: 445.5, 447.

[0741] 실시예 7

[0742] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]옥시]퀴나졸린

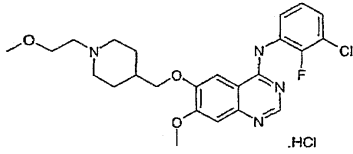


[0743]

[0744] 6-[[1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린(참조예 3; 485 mg, 1.07 mmol)은 트리플루오로아세트산(10 ml)에 용해시키고, 이 용액은 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 과량의 트리플루오로아세트산은 증발시키고, 잔류물은 DCM과 함께 2회 공비시켰다. 잔류물은 DMA(25 ml)중에 용해시키고, 탄산 칼륨(887 mg, 6.42 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(100 μl, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 혼합물은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 추가로 탄산 칼륨(444 mg, 3.21 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(100 μl, 1.07 mmol)을 첨가하였으며, 혼합물은 60°C에서 4 시간 동안 추가로 가열하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 DCM(50 ml)과 물(50 ml) 사이에서 분배하였다. 수성 층은 DCM(2 x 30 ml)으로 추출하였으며, 추출물은 DCM 층과 합했다. 합한 DCM 분획은 실리콘 처리한 여과지를 통해 여과하고 증발시켰다. 잔류물은 DCM 중의 0~2%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획을 증발시키고, 잔류물은 아세토니트릴로부터 결정화하여 백색 결정 고체(153 mg, 38%)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.60-1.75(m, 2H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.30(m, 2H), 2.49(t, 2H), 2.75-2.82(m, 2H), 3.22(s, 3H), 3.43(t, 2H), 3.92(s, 3H), 4.51(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.26(ddd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.78(s, 1H), 8.34(s, 1H), 9.53(s, 1H); 질량 스펙트럼: 461.2, 463.2.

[0745] 실시예 8

[0746] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린

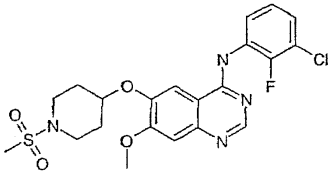


[0747]

[0748] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린(실시예 3, 104 mg, 0.25 mmol)을 DMA(5 ml) 중에 용해시켰다. 탄산 칼륨(138 mg, 1.00 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(24 μ l, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물은 60°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 추가로, 탄산 칼륨(138 mg, 1.00 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(24 μ l, 0.25 mmol)을 첨가하였다; 추가로, 60°C에서 4 시간 동안 계속 가열하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 DCM(20 ml)과 물(20 ml) 사이에서 분배하였다. 수성 층은 DCM(2 x 10 ml)으로 추출하고, 추출물은 DCM 층과 합했다. 합한 DCM 분획은 실리콘 처리한 여과지를 통해 여과하고 증발시켰다. 잔류물은 DCM 중의 0~2.5%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고, 증발시키고, 미정제 생성물(40 mg)은 1:1 메탄올/DCM(5 ml) 중에 용해시켰다. 에테르성 HCl(1 M, 0.5 ml)을 첨가하고, 혼합물은 증발시켰다. 이소프로판올/디에틸 에테르로부터 결정화하여 히드로클로라이드 염으로서 표제의 화합물을 황색 고체(28 mg, 20%)로 얻었다; ¹H NMR(히드로클로라이드 염): 1.75(m, 2H), 2.00-2.05(m, 2H), 2.16(m, 1H), 2.95-3.10(m, 2H), 3.22(t, 2H), 3.29(s, 3H), 3.50-3.57(m, 2H), 3.70(t, 2H), 3.99(s, 3H), 4.12(d, 2H), 7.34(dd, 1H), 7.39(s, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.61(dd, 1H), 8.46(s, 1H), 8.78(s, 1H), 10.08(br. s, 1H); 질량 스펙트럼: 475.5, 477.

[0749] 실시예 9

[0750] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]옥시]-7-메톡시퀴나졸린

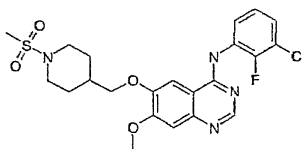


[0751]

[0752] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]옥시]퀴나졸린(실시예 2, 1360 mg, 3.38 mmol)은 DCM(40 ml) 중에 용해시켰으며, 디이소프로필에틸아민(882 μ l, 5.07 mmol)을 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드(392 μ l, 5.07 mmol)를 첨가하였으며, 생성된 용액은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 용매는 증발시켰으며, 잔류물은 DCM 중의 0~2%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고, 증발시켰으며, 잔류물은 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화하여 백색 결정 고체(650 mg, 40%)로 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 1.80-1.90(m, 2H), 2.04-2.13(m, 2H), 2.91(s, 3H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.34-3.44(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.67(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.86(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.55(s, 1H); 질량 스펙트럼: 481.2, 483.1.

[0753] 실시예 10

[0754] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]메톡시]-7-메톡시퀴나졸린



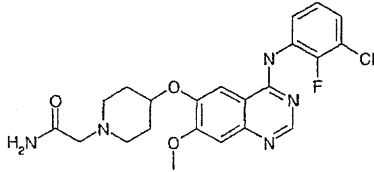
[0755]

[0756] 실시예 9에 기재된 과정을 반복하였으나, 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린(실시예 3)을 사용하였다. 이어서, 디에틸 에테르로 분쇄하여 71%의 수율로 다음과 같은 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.31-1.47(m, 2H), 1.90-2.07(m, 3H), 2.76(m, 2H), 2.85(s, 3H), 3.56-3.67(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.01(d, 2H), 7.19(s, 1H),

7.26(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.78(s, 1H), 8.36(s, 1H), 9.61(s, 1H); 질량 스펙트럼: 495.4, 497.4.

[0757] 실시예 11

[0758] 6-[[1-(카르바모일메틸)피페리딘-4-일]옥시}-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

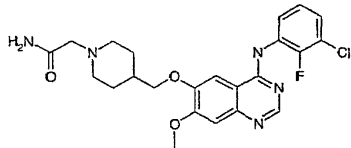


[0759]

[0760] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[피페리딘-4-일]옥시] 퀴나졸린(실시예 2, 70 mg, 0.17 mmol)은 DCM(10 ml) 중에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(45 μ l, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 2-브로모아세트아미드(36 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 DCM 중의 0~3%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고, 증발시켰으며, 잔류물은 아세토니트릴로부터 정제하여 백색 결정 고체(48 mg, 60%)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.70-1.84(m, 2H), 1.98-2.09(m, 2H), 2.38(m, 2H), 2.70-2.80(m, 2H), 2.89(s, 2H), 3.92(s, 3H), 4.54(m, 1H), 7.08(br. s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.26(ddd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.51(ddd, 1H), 7.80(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.53(s, 1H); 질량 스펙트럼: 460.5, 462.4.

[0761] 실시예 12

[0762] 6-[[1-(카르바모일메틸)피페리딘-4-일]메톡시}-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

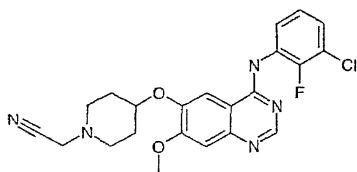


[0763]

[0764] 실시예 11에 기재된 과정을 반복하였으나, 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린(실시예 3)을 사용하였다. 아세토니트릴로부터 결정화하여 44%의 수율로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.34-1.50(m, 2H), 1.77-1.90(m, 3H), 2.05-2.20(m, 2H), 2.80-2.95(m, 4H), 3.93(s, 3H), 3.97(d, 2H), 7.04-7.16(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.26(ddd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.50(ddd, 1H), 7.76(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.58(s, 1H); 질량 스펙트럼: 474.4, 476.4.

[0765] 실시예 13

[0766] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(시아노메틸)피페리딘-4-일]옥시}-7-메톡시퀴나졸린



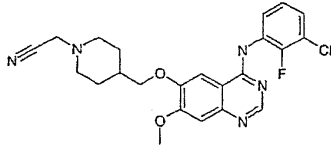
[0767]

[0768] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[피페리딘-4-일]옥시]퀴나졸린(실시예 2, 70 mg, 0.17 mmol)은 DMA(5 ml) 중에 용해시켰다. 탄산 칼륨(96 mg, 0.70 mmol) 및 클로로아세트니트릴(17 μ l, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물은 60°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 DCM(20 ml)과 물(20 ml) 사이에서 분배하였다. 수성 층은 DCM(2 x 10 ml)으로 추출하고, 추출물은 DCM 층과 합했다. 합한 DCM 분획은 실리 콘 처리한 여과지를 통해 여과하고 증발시켰다. 잔류물은 DCM 중의 0~2%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고 증발시켰으며, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체(28 mg, 36%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 1.67-1.80(m, 2H), 2.03-2.13(m, 2H),

2.46(m, 2H), 2.77-2.85(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.92(s, 3H), 4.55(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.80(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.54(s, 1H); 질량 스펙트럼: 442.4, 444.4.

[0769] 실시예 14

[0770] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(시아노메틸)피페리딘-4-일]메톡시]-7-메톡시퀴나졸린

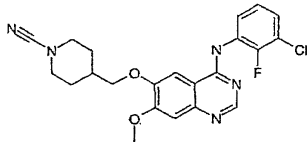


[0771]

[0772] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린(실시예 3, 104 mg, 0.25 mmol)을 DMA(5 ml) 중에 용해시켰다. 탄산 칼륨(138 mg, 1.00 mmol) 및 클로로아세트니트릴(17 μ l, 0.25 mmol) 첨가하였다. 생성된 혼합물은 60°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 추가로, 탄산 칼륨(138 mg, 1.00 mmol) 및 클로로아세트니트릴(17 μ l, 0.25 mmol)을 첨가하고, 60°C에서 4 시간 동안 추가로 가열하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 DCM(20 ml)과 물(20 ml) 사이에서 분배하였다. 수성 층은 DCM(2 x 10 ml)으로 추출하고, 추출물은 DCM 층과 합했다. 합한 DCM 분획은 실리콘 처리한 여과지를 통해 여과하고 증발시켰다. 잔류물은 DCM 중의 0~2%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고 증발시켰다. 잔류물은 추가로 0.2% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중의 5~95% 아세트니트릴을 용출제로 사용하는 역상 HPLC를 이용하여 추가로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고; 아세트니트릴은 용액으로부터 증발시켰으며, 생성된 수용액은 진한 수성 암모니아를 이용하여 pH를 8로 조정하였다. 생성된 현탁액은 DCM으로 2회 추출하였으며, 추출물은 합하고, 실리콘 처리된 여과지를 통해 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체(10 mg, 9%)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.32-1.46(m, 2H), 1.75-1.92(m, 3H), 2.20(m, 2H), 2.84(m, 2H), 3.72(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.98(d, 2H), 7.20(s, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.76(s, 1H), 8.36(s, 1H), 9.59(s, 1H); 질량 스펙트럼: 456.4, 458.4.

[0773] 실시예 15

[0774] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[1-(시아노피페리딘-4-일)메톡시]-7-메톡시퀴나졸린

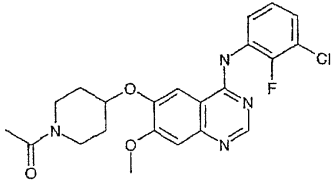


[0775]

[0776] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린(실시예 3, 104 mg, 0.25 mmol)은 DCM(10 ml) 중에 용해시켰으며, 디이소프로필에틸아민(48 μ l, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 시아노겐 브로마이드 용액(DCM중의 3 M, 92 μ l, 0.28 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 DCM 중의 0~2%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고, 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체(75 mg, 68%)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.34-1.50(m, 2H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.02(m, 1H), 3.10(m, 2H), 3.37-3.46(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.99(d, 2H), 7.19(s, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.77(s, 1H), 8.36(s, 1H), 9.57(s, 1H); 질량 스펙트럼: 442.4, 444.4.

[0777] 실시예 16

[0778] 6-(1-아세틸피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린



[0779]

[0780] 0℃에서 냉각한 메틸렌 클로라이드 중의 6-(피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 디히드로클로라이드(1 g) 및 디소프로필에틸아민(735 mg) 용액에 아세틸 클로라이드(179 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물은 실리카 상에 흡착시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공하에서 증발시켜 무색 포말 상 물질(0.655 g)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 1.54-1.78(m, 2H), 1.91-2.10(m, 5H), 3.29-3.41(m, 2h), 3.66-3.76(m, 1H), 3.78-3.88(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.74(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.27(t, 1H), 7.44-7.55(m, 2H), 7.87(s, 1H), 8.36(s, 1H), 9.54(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 445.

[0781] 6-(피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 디히드로클로라이드 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

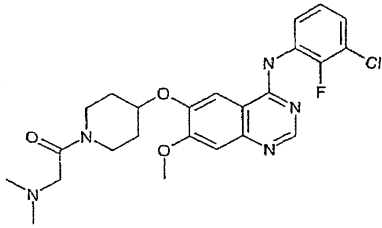
[0782] 얼음/물 베스 내에서 10℃로 냉각한 7 N 메탄올성 암모니아 교반 용액(220 ml)에 6-아세톡시-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(W001/66099의 실시예 25-5; 10.0 g, 39.6 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 침전을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 고 진공하에서 철저히 건조하여 4-클로로-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(5.65 g, 67.8%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 3.96(s, 3H); 7.25(s, 1H); 7.31(s, 1H); 8.68(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 211.

[0783] 질소 분위기 하의 5℃에서 메틸렌 클로라이드(100 ml) 중의 4-클로로-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(5.63 g), 4-히드록시-1-tert-부톡시카르보닐피페리딘(8.06 g) 및 트리페닐포스핀(10.5 g)의 교반된 현탁액에 메틸렌 클로라이드(20 ml) 중의 di-tert-부틸아조디카르복실레이트(9.22 g)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물은 16 시간 동안 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 생성물은 이소헥산/에틸 아세테이트/트리에틸아민(75/24/1후 70/29/1)을 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 tert-부틸 4-[(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체(10.3 g)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 1.40(s, 9H), 1.56-1.69(m, 2H), 1.93-2.04(m, 2H), 3.20-3.31(m, 2H), 3.60-3.70(m, 2H), 4.00(s, 3H), 4.89(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.50(s, 1H), 8.86(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 394.

[0784] 이소프로판올(50 ml) 중의 tert-부틸 4-[(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(2.62 g) 및 3-클로로-2-플루오로아닐린(1.08 g) 현탁액에 디옥산(4.0 ml) 중의 4.0 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물은 교반하고, 2 시간 동안 100℃에서 가열하였다. 황색 침전은 고온 여과하고, 이소프로판올로 세척한 후 디에틸 에테르로 세척한 다음 진공 하에서 건조하여 6-(피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린을 디히드로클로라이드 염(2.38 g)으로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 1.84-1.99(m, 2H), 2.22-2.33(m, 2H), 3.12-3.33(m, 4H), 4.00(s, 3H), 5.08(m, 1H), 7.34(t, 1H), 7.40(s, 1H), 7.50(t, 1H), 7.62(t, 1H), 8.80(s, 1H), 8.84-8.94(m, 2H), 8.99-9.11(m, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 403.

[0785] 실시예 17

[0786] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-4-일옥시]-7- 메톡시퀴나졸린



[0787]

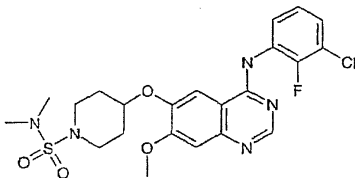
[0788] 디메틸아민(33%)의 에탄올성 용액(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(0.14 g) 및 요오드화 나트륨(0.1 g) 현탁액은 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 85/15)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제의 생성물을 함유하는 분획은 합하고 진공 하에서 농축하고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하여 결정 고체(0.085 g)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.56-1.78(m, 2H), 1.92-2.08(m, 2H), 2.20(s, 6H), 3.05-3.18(m, 2H), 3.30-3.48(m, 2H), 3.79-3.90(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.75(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.28(t, 1H), 7.44-7.56(m, 2H), 7.86(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.53(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 488.

[0789] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일옥시]-7- 메톡시퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0790] 0°C에서 냉각한 메틸렌 클로라이드(15 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시퀴나졸린 디-히드로클로라이드(500 mg)(실시에 16의 출발 물질) 및 디이소프로필에틸아민(368 mg) 용액에 첨가하고, 혼합물은 2 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물은 실리카 상에 흡착하고, 잔류물은 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 94/6)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 화합물을 함유하는 분획은 합하고, 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 96/4)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 크로마토그래피로 재정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 결정 고체(0.33 g)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.60-1.83(m, 2H), 1.94-2.10(m, 2H), 3.36-3.46(m, 2H), 3.67-3.86(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.40(s, 2H), 4.77(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.27(t, 1H), 7.46-7.55(m, 2H), 7.89(s, 1H), 8.38(s, 1H), 9.60(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 479.

[0791] 실시예 18

[0792] 6-[1-(N,N-디메틸설파모일)피페리딘-4-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린



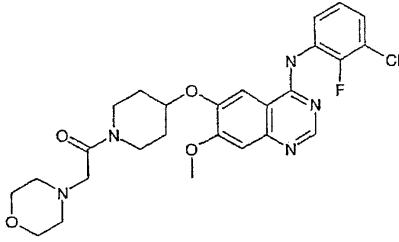
[0793]

[0794] 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 6-(피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 디히드로클로라이드(250 mg)(실시에 16의 출발 물질) 및 디이소프로필에틸아민(184 mg) 용액에 디메틸설파모일 클로라이드(90 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 실리카 상에 흡착시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체(0.23 g)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.72-1.86(m, 2H), 2.00-2.12(m, 2H), 2.76(s, 6H); 3.12-3.23(m, 2H), 3.40-3.51(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.68(m, 1H), 7.19-7.30(m, 2H), 7.43-7.54(m, 2H), 7.85(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.52(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 488.

럼:(M+H)⁺ 510.

[0795] 실시예 19

[0796] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(모르폴리노아세틸)피페리딘-4-일옥시]퀴나졸린

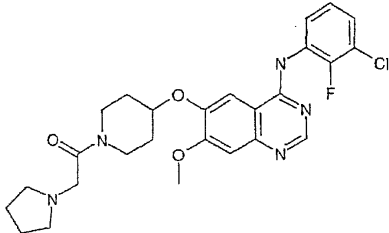


[0797]

[0798] 모르폴린(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(클로로아세틸) 피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(0.15 g)(실시예 17에서 사용된 출발 물질) 및 요오드화 나트륨(0.02 g) 용액은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물은 진공 하에서 농축하고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올 중에 용해시켰다. 이는 실리카 상에 흡착시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제의 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에서 건조하여 베이지색 결정 고체(0.105 g)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆ 및 CD₃COOD) 1.57-1.80(m, 2H), 1.91-2.12(m, 2H), 2.40-2.51(m, 4H), 3.14-3.48(m, 4H), 3.52-3.61(m, 4H), 3.81-3.90(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.76(m, 1H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.42-7.54(m, 2H), 7.85(s, 1H), 8.36(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 530.

[0799] 실시예 20

[0800] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일옥시]퀴나졸린

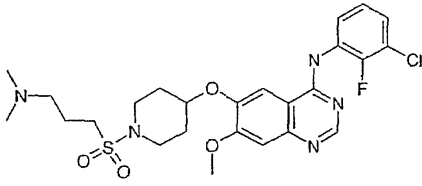


[0801]

[0802] 피롤리딘(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(클로로아세틸) 피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(0.15 g)(실시예 17에서 사용된 출발 물질) 및 요오드화 나트륨(0.02 g) 용액은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올 중에 용해시켰다. 이는 실리카 상에 흡착시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 92/8)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제의 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜 백색 결정 고체(0.085 g)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.57-1.77(m, 6H), 1.92-2.09(m, 2H), 3.20-3.48(m, 8H), 3.80-3.90(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.75(m, 1H), 7.2-7.31(m, 2H), 7.45-7.55(m, 2H), 7.86(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.53(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 514.

[0803] 실시예 21

[0804] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-{1-[3-(디메틸아미노)프로필설포닐] 피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시퀴나졸린



[0805]

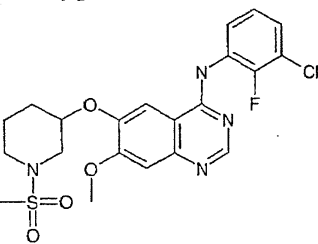
[0806] 디메틸아민(33%)의 에탄올성 용액(15 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-{1-[3-클로로프로필설포닐] 피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시퀴나졸린(0.15 g) 및 요오드화 나트륨(0.03 g) 현탁액을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 실리카 상에서 흡착시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 88/12)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제의 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 표제의 화합물(0.105 g)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.75-1.87(m, 4H), 2.0-2.11(m, 2H), 2.12(s, 6H), 2.30(t, 2H), 3.05-3.14(m, 2H), 3.17-3.29(m, 2H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.69(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.28(t, 1H), 7.44-7.55(m, 2H), 7.86(s, 1H), 8.37(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 552.

[0807] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-{1-[3-클로로프로필설포닐]피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0808] 상온에서 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중의 6-(피페리딘-4-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 디히드로클로라이드(190 mg; 실시예 16에서 사용된 출발 물질) 및 디이소프로필에틸아민(140 mg) 용액에 3-클로로프로판설포닐 클로라이드(174 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물은 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 실리카 상에 흡착시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 94/6)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-{1-[3-클로로프로필설포닐]피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시퀴나졸린을 갈색 검상 물질(0.15 g)로 표제의 생성물을 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 543.

[0809] 실시예 22

[0810] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]-7- 메톡시퀴나졸린



[0811]

[0812] 상온에서 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린(134 mg) 및 디이소프로필에틸아민(65 mg) 용액에 염화 메탄설포닐(42 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 실리카 상에서 흡착시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제의 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 3R 및 3S 이성질체의 혼합물(0.10 g)로서 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆ 및 CD₃COOD) 1.54-2.07(m, 4H), 2.95(s,3H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.21-3.37(m, 2H), 3.50-3.59(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.70(m, 1H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.89(s,1H), 8.37(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 481.

[0813] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0814] 메틸렌 클로라이드(80 ml) 중의 tert-부틸 3- 히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(4.0 g) 및 피리딘(2.25 ml) 용액에 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(4.4 g)를 첨가하고, 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은

중탄산나트륨 포화 용액에 일제히 첨가하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하였다. 용액은 진공 하에서 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고 여과하여 원하지 않는 고체를 제거하였다. 디에틸 에테르액은 진공 하에서 증발시켰으며, 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 실리카 상에서 에틸 아세테이트/이소헥산(20/80)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 tert-부틸 3-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피페리딘-1-카르복실레이트를 황색 결정 고체(6.77 g)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.43(s, 9H), 1.40-1.54(m, 1H), 1.70-1.94(m, 3H), 3.22-3.60(m, 4H), 4.67(m, 1H), 8.11(s, 2H), 8.40(s, 2H).

[0815] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린, tert-부틸 3-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.93 g) 및 플루오르화 세슘(2.28 g)에 디메틸 포름아미드(23 ml)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물은 실온에서 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배하였다. 용액은 여과하여 불용성 고체를 제거하고, 메틸렌 클로라이드는 물 및 포화 염수로 세척하고, 실리카 상에 흡착시켰다. 이어서, 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 94/6)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 필요한 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-(1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시퀴나졸린을 황색 검상 물질(0.67 g)로 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 503.

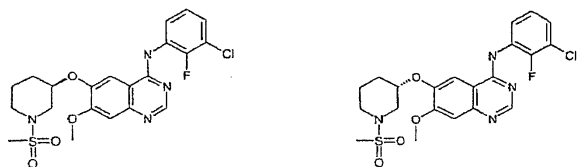
[0816] 메틸렌 클로라이드(15 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-(1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시퀴나졸린(0.67 g) 용액에 트리플루오로아세트산(5 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물은 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드 중에 용해시켰다. 메틸렌 클로라이드 용액은 중탄산 나트륨 포화 수용액, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린(0.28g)을 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 403.

[0817] 상기 사용한 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0818] 6-아세톡시-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(WO 01/66099의 실시예 25-5; 10.0 g, 39.6 mmol)은 아세트니트릴(400 ml) 중에 현탁시키고, 3-클로로-2-플루오로아닐린(6.05 g, 41.6 mmol) 및 염화 수소(1,4-디옥산 중의 4.0 M 용액)(10.4 ml, 41.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 환류하고, 이어서 상온으로 냉각하였다. 생성된 침전은 여과 분리하고, 아세트니트릴 및 디에틸 에테르로 세척하여 백색 고체를 얻었다. 이 고체는 7 N의 메탄올성 암모니아 교반 용액(400 ml)에 부분적으로 첨가하였다. 상기 혼합물은 2 시간 동안 교반하였으며, 침전은 여과하고, 아세트니트릴로 세척한 다음 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에서 건조하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린을 백색 고체(12.1 g, 95%)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 3.95(s, 3H); 7.18(s, 1H); 7.20-7.25(m, 1H); 7.39-7.44(m, 1H); 7.47-7.52(m, 1H); 7.65(s, 1H); 8.31(s, 1H); 9.45(br. s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 320.

[0819] **실시예 22.1**

[0820] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 및 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린으로의 분해



[0821] 실시예 22에서 얻은 라세미 혼합물(36 mg)은 3R 및 3S 거울상 이성질체로 분해하였는데, 분해는 다음 조건의 키랄 HPLC를 이용하여 수행하였다:

[0823] 컬럼 10 μm 키랄팩 AS(20 mm x 250 mm) No. AS00CJ-IB004

[0824] 용출제 이소헥산/에탄올(80/20)

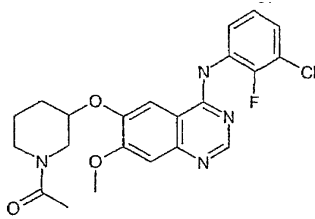
- [0825] 오븐 온도 상온
- [0826] 유속 10 ml/분
- [0827] 파장 254 nm
- [0828] 샘플 농도 에탄올 중의 0.9 mg/ml
- [0829] 운용 시간 110 분

[0830] 제1 용출된 거울상 이성질체(10.1 mg); ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 1.60-1.80(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.95-2.08(m, 1H), 2.08-2.22(m, 1H), 3.08(s, 3H), 3.20-3.45(m, 1H), 3.45-3.50(m, 2H), 3.70(dd, 1H), 4.05(s, 3H), 4.70-4.90(m, 1H), 7.30-7.50(m, 2H), 7.50-7.70(m, 2H), 8.02(s, 1H), 8.50(s, 1H), 9.50(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 481.

[0831] 제2 용출된 거울상 이성질체(18.7 mg); ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 1.60-1.80(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.95-2.08(m, 1H), 2.08-2.22(m, 1H), 3.08(s, 3H), 3.20-3.45(m, 1H), 3.45-3.50(m, 2H), 3.70(dd, 1H), 4.05(s, 3H), 4.70-4.90(m, 1H), 7.30-7.50(m, 2H), 7.50-7.70(m, 2H), 8.02(s, 1H), 8.50(s, 1H), 9.50(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 481.

[0832] **실시예 23**

[0833] 6-(1-아세틸피페리딘-3-일옥시)-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

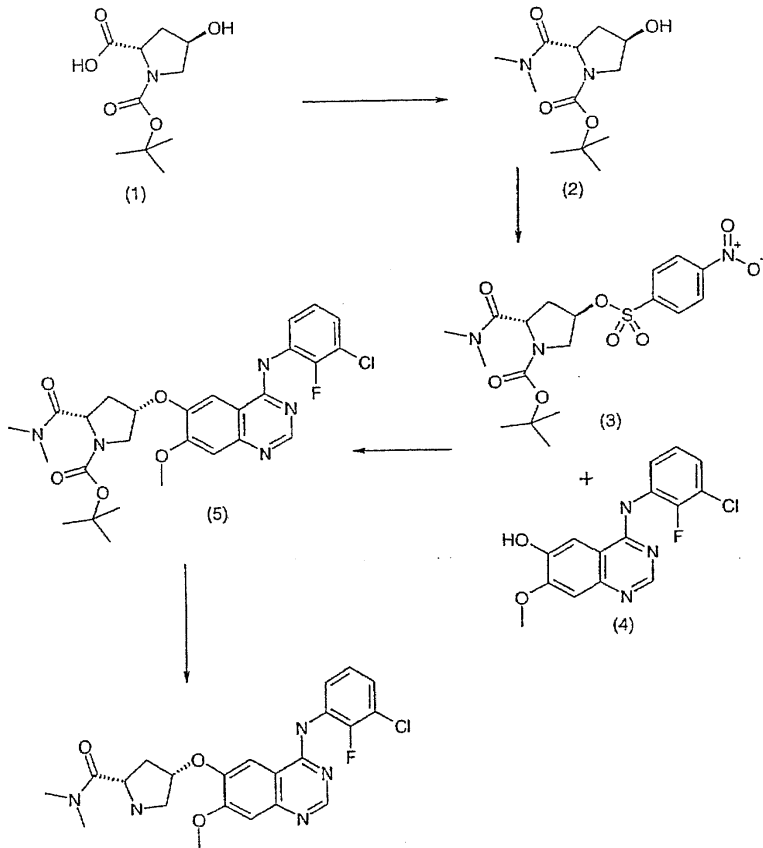


[0834]

[0835] 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-(피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시퀴나졸린(실시예 22에 기재된 출발 물질; 134 mg) 및 디소프로필에틸아민(65 mg) 용액에 아세틸 클로라이드(27 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물은 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 실리카 상에 흡착시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 필요한 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 표제의 화합물(0.07 g)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼(373K에서 DMSO) 1.52-1.62(m, 1H), 1.80-1.94(m, 2H), 2.00(s, 3H), 2.06-2.15(m, 1H), 3.43-3.64(m, 3H), 3.82-4.04(m, 4H), 4.58(m, 1H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.42(t, 1H), 7.59(t, 1H), 7.93(s, 1H), 8.40(s, 1H), 9.30(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 445.

[0836] **실시예 24**

[0837] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



[0838]

[0839] 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(0.17 g) 용액에 트리플루오로아세트산(5 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물은 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메탄올(암모니아로 포화)/메틸렌 클로라이드 중에 재용해시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 85/15)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 필요한 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 정치시 결정화되는 무색 검상 물질(0.13 g)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6 및 CD₃COOD) 1.85-1.96(m, 1H), 2.84-2.95(m, 4H), 3.00(s, 3H), 3.24-3.32(m, 1H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.31(m, 1H), 5.21(m, 1H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.76(s, 1H), 8.37(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 460.

[0840] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0841] 메틸렌 클로라이드(100 ml) 중의 N-tert-부톡시카르보닐-L-히드록시프롤린(2.0 g), 4-(디메틸아미노)피리딘(5.28 g) 및 디메틸아민 히드로클로라이드(1.4 g)의 교반된 현탁액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(2.48 g)를 첨가하고, 반응 혼합물은 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 시트르산(1.0 M), 포화 중탄산 나트륨 및 포화 염수로 세척하고, 이어서 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 이어서, 생성물은 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘을 무색 검상 물질로 얻었다(1.01 g); ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 1.29-1.40(m, 9H), 1.74-1.83(m, 1H), 2.04-2.15(m, 1H), 2.80-2.87(m, 3H), 3.03(s, 3H), 3.26(m, 1H), 3.40(m, 1H), 4.28(m, 1H), 4.64(m, 1H), 4.95(d, 1H).

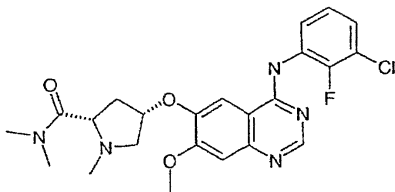
[0842] 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 (2S,4R)-1-tert-부톡시카르보닐-4-히드록시-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘(0.993 g) 및 피리딘(0.6 g)의 교반 용액에 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(0.895 g)를 첨가하고, 질소 분위기 하에서 4°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 수성 시트르산(1.0 M), 포화 중탄산 나트륨으로 세척

하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 이어서, 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 필요한 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 (2S,4R)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-4-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘을 황색 검상 물질(0.685 g)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.30-1.36(s, 9H), 1.98-2.07(m, 1H); 2.37-2.48(m, 1H); 2.83(s, 3H), 3.00(s, 3H), 3.45-3.55(m, 2H), 4.70(m, 1H), 5.23(m, 1H), 8.21(d, 2H), 8.47(d, 2H).

[0843] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(0.489 g; 출발 물질, 예를 들어 22에서 기술된 바와 같이 제조함), (2S,4R)-1-(S-부톡시카르보닐)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-4-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘(0.678 g) 및 플루오르화 세슘(0.697 g)에 디메틸포름아미드(8 ml)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물은 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올 중에 용해시키고, 실리카 상에 흡착시켰다. 이어서, 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 극성 혼합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 증발시켰다. 잔류물은 다시 에틸 아세테이트/메탄올(100/0 내지 92/8)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 필요한 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 정치시 결정화되는 무색 검상 물질(0.36 g)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆, 373K); 1.41(s, 9H), 1.99(m, 1H), 2.92-3.03(m, 7H); 3.44(m, 1H), 3.96(s, 3H), 4.14(m, 1H), 4.70(t, 1H), 5.10(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.44(t, 1H), 7.62(t, 1H), 7.84(s, 1H), 8.40(s, 1H), 9.30(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 560.

[0844] 실시예 25

[0845] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



[0846]

[0847] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4S)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(N,N-디메틸카르바모일)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(실시예 24에 기술된 바와 같이 제조함; 0.18 g), 포름산(0.31 ml) 및 포름알데히드(0.51 ml)를 85°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 냉각하고, 진공 하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물은 메틸렌 클로라이드/n-프로판올과 포화 중탄산 나트륨 사이에서 분배하였다. 유기 층은 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 실리카 상에 흡착시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 백색 결정 고체를 얻었다. 고체는 물로 세척하고, 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 용매는 진공 하에서 제거하여 표제의 생성물(0.11 g)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.87(t, 1H), 2.24(s, 3H), 2.61-2.68(m, 1H), 2.83(s, 3H), 2.85-2.94(m, 1H), 3.10(s, 3H), 3.22-3.31(m, 2H), 3.92(s, 3H), 5.04(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.29(t, 1H), 7.45-7.56(m, 2H), 7.64(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.56(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 474.

[0848] 실시예 26

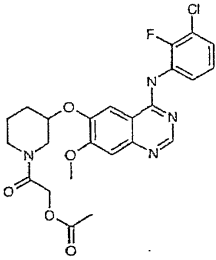
[0863] 샘플 농도 에탄올 중의 10 mg/ml/아세트니트릴 80/20
 [0864] 운용 시간 110 분

[0865] 제1 용출된 거울상 이성질체(103 mg); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 488.

[0866] 제2 용출된 거울상 이성질체(97 mg); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 488.

[0867] **실시예 27**

[0868] 6-[1-(아세톡시아세틸)피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

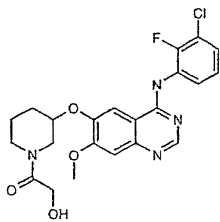


[0869]

[0870] 메틸렌 클로라이드(30 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드로클로라이드(1.0 g, 2.28 mmol; 실시예 45에 기재된 바와 같이 제조함) 현탁액은 N,N-디이소프로필에틸아민(1.21 g, 9.33 mmol)으로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액은 질소 분위기 하에서 0℃로 냉각하고, 아세톡시아세틸 클로라이드(354 mg, 2.60 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물은 교반하면서 서서히 실온으로 가온하였다. 용매는 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(98/2) 용매를 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 표제의 생성물(1.0 g, 87%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d₆, 100℃) 1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.93(m, 2H), 2.03(s, 3H); 2.04-2.10(m, 1H); 3.40-3.60(m, 3H); 3.78-3.86(m, 1H); 3.97(s, 3H); 4.52-4.60(m, 1H); 4.75(d, 2H); 7.20-7.28(m, 2H); 7.38-7.44(m, 1H); 7.54-7.64(m, 1H); 7.88(s, 1H); 8.40(s, 1H); 9.22(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 503.

[0871] **실시예 28**

[0872] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[1-(히드록시아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린

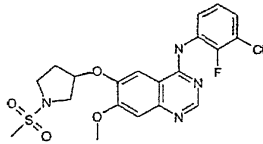


[0873]

[0874] 메탄올(50 ml) 중의 6-[1-(아세톡시아세틸)피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린(930 mg, 1.85 mmol)(실시예 27에 기재된 바와 같이 기재됨) 및 탄산 칼륨(385 mg, 2.79 mmol)은 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매는 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(92/8)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고 증발시켰다. 잔류물은 아세톤으로 분쇄하고, 여과하고, 건조하여 표제의 생성물(574 mg, 67%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d₆, 100℃) 1.50-1.60(m, 1H); 1.80-1.92(m, 2H); 2.04-2.13(m, 1H); 3.44-3.56(m, 3H); 3.77-3.88(m, 1H); 3.97(s, 3H); 4.10(d, 2H); 4.50-4.60(m, 1H); 7.20-7.27(m, 2H); 7.38-7.42(m, 1H); 7.55-7.60(m, 1H); 7.88(s, 1H); 8.38(s, 1H); 9.25(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 461.

[0875] **실시예 29**

[0876] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



[0877]

[0878] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드(0.21 g, 0.49 mmol)는 질소 분위기 하에서 디클로로메탄(4 ml), 피리딘(1 ml) 및 디이소프로필에틸아민(0.17 ml)의 혼합물 중에 용해시켰다. 상기 교반 용액에 염화 메탄설포닐(0.06 ml, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물은 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산 나트륨 사이에서 분배하였다. 유기 층은 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(96/4)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고 진공 하에서 증발시키고 잔류 검상 물질은 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에서 건조하여 백색 고체(0.17 g, 74%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d₆) 2.18-2.37(m, 2H); 2.93(s, 3H); 3.33-3.45(m, 2H); 3.5(d, 1H); 3.69(dd, 1H); 3.92(s, 3H); 5.17(m, 1H); 7.15-7.35(m, 2H); 7.40-7.60(m, 2H); 7.5(m, 2H); 7.80(s, 1H); 8.37(s, 1H); 9.6(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 467.

[0879] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0880] (3S)-1-tert-부톡시카르보닐-3-히드록시피롤리딘(3.75 g, 20 mmol)은 실시예 22에 기술된 tert-부틸 3-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조에서와 같이 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드와 반응시켜 tert-부틸 (3S)-3-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1-카르복실레이트를 결정성 담갈색 고체(5.0g, 67%)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.44(s, 9H); 2.05-2.2(m, 2H); 3.37-3.59(m, 4H); 5.16-5.23(m, 1H); 8.12(d, 2H); 8.41(d, 2H).

[0881] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(실시예 22에서 사용한 출발 물질에서 기술한 바와 같이 제조함; 4.0 g, 12.5 mmol)은 tert-부틸(3S)-3-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.7 g, 12.6 mmol) 및 플루오르화 세슘(5.7 g, 7.5 mmol)과 혼합하였다. 이어서, 무수 N,N-디메틸포름아미드(60 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물은 상온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하였다. 여과물은 물로 세척하고, 이어서 50% 수성 염수 및 염수로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(98/2)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 무수 포말상 물질(2.35 g, 38%)으로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.39(s,9H); 2.10-2.30(m,2H); 3.35-3.50(m,3H); 3.64-3.71(m, 1H); 3.92(s, 3H); 5.12(m, 1H); 7.21(s, 1H); 7.23-7.27(m, 1H); 7.44-7.55(m, 2H); 7.80(s, 1H); 8.37(s, 1H); 9.61(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 489.

[0882] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-tert-부톡시카르보닐]피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(2.3 g, 4.7 mmol)은 아세트니트릴(35 ml) 중에 용해시키고, 염화 수소(1,4-디옥산중의 4.0 M)(4.7 ml, 18.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 환류하에 1 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각후, 고체는 여과하고, 아세트니트릴 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에서 건조하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드를 백색 고체(1.9 g, 95%)로 얻었다; ¹H 스펙트럼(DMSO d₆) 2.17-2.29(m, 1H); 2.34-2.44(m, 1H); 3.1-3.3(m, 3H); 3.72-3.84(m, 1H); 4.00(s, 3H); 5.44(m, 1H); 7.31-7.38(m, 1H); 7.45(s, 1H); 7.49-7.55(m, 1H); 7.59-7.65(m, 1H); 8.67(s, 1H); 8.80(s, 1H); 9.43(br.s, 1H); 9.62(br.s, 1H); 12.25(br.s, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 387.

[0883] 실시예 30

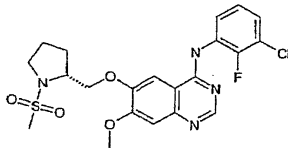
- [0884] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린
- [0885] 실시예 29에서 기술한 방법과 유사한 방법을 이용하여, 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드(210 mg)를 메탄 설포닐 클로라이드와 반응시켜 표제의 생성물(100 mg, 43%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 2.18-2.37(m, 2H); 2.93(s, 3H); 3.38-3.52(m, 3H); 3.69(dd, 1H); 3.92(s, 3H); 5.17(m, 1H); 7.15-7.35(m, 2H); 7.40-7.60(m, 2H); 7.80(s, 1H); 8.38(s, 1H); 9.58(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 467.
- [0886] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드 출발 물질은 다음과 같이 실시예 29에서 출발 물질의 제조를 위해 기술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다:
- [0887] (R)-1-tert-부톡시카르보닐-3-히드록시피롤리딘(3.75g, 20 mmol)은 tert-부틸 (3R)-3-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.21 g, 59%); ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 1.44(s, 9H); 2.05-2.25(m, 2H); 3.37-3.59(m, 4H); 5.20(s, 1H); 8.11(d, 2H); 8.41(d, 2H).
- [0888] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린은 tert-부틸(3R)-3-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1-카르복실레이트와 반응시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 무수 포말상 물질(2.9 g, 95%)으로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 1.40(s, 9H); 2.07-2.29(m, 2H); 3.32-3.50(m, 3H); 3.64-3.70(dd, 1H); 3.92(s, 3H); 5.08-5.18(m, 1H); 7.21(s, 1H); 7.23-7.30(m, 1H); 7.43-7.55(m, 2H); 7.79(s, 1H); 8.36(s, 1H); 9.6(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 489.
- [0889] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-tert-부톡시카르보닐]피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린은 염화수소(1,4-디옥산중의 4.0 M)과 반응시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드(1.94 g, 93%)를 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 2.18-2.28(m, 1H); 2.35-2.45(m, 1H); 3.27-3.46(m, 3H); 3.73-3.82(m, 1H); 3.99(s, 3H); 5.41-5.47(m, 1H); 7.31-7.37(m, 1H); 7.44(s, 1H); 7.47-7.54(m, 1H); 7.58-7.64(m, 1H); 8.66(s, 1H); 8.80(s, 1H); 9.42(bs, 1H); 9.61(bs, 1H); 12.24(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 389.
- [0890] **실시예 31**
- [0891] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[2-(2S)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린
-
- [0892]
- [0893] 실시예 29에 기술된 방법과 유사한 방법을 이용하여, 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[2-(2S)-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린 히드로클로라이드(300 mg)는 메탄 설포닐 클로라이드와 반응시켜 표제의 생성물(200 mg, 61%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 1.88-2.17(m, 4H); 2.98(s, 3H); 3.38(m, 2H); 3.93(s, 3H); 4.02(m, 1H); 4.15(m, 2H); 7.20(s, 1H); 7.20-7.30(m, 1H); 7.42-7.53(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.37(s, 1H); 9.62(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 481.
- [0894] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[2-(2S)-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린 히드로클로라이드 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:
- [0895] 4-클로로-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(출발 물질, 예를 들어 16의 제조와 유사하게 제조함; 2.75 g, 13 mmol)은 트리페닐포스핀(5.13 g, 19.6 mmol) 및 (2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-(히드록시메틸)피롤리딘(3.94 g, 19.6 mmol)과 혼합하였다. 메틸렌 클로라이드(85 ml)를 첨가하고, 혼합물은 얼음/물 베스 중의 질소 하에서 냉각하였다. di-tert-부틸 아조디카르복실레이트(4.51 g, 19.6 mmol)는 메틸렌 클로라이드(35 ml) 중에 용해시키고, 적가하여 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 일단 첨가가 완료되면, 냉각 베스를 제거하고, 반응 혼합물은 3 시간 동안 교반하였다. 용매는 진공 하에서 제거하고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트(압

모니아로 포화)(70/30)를 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-7-메톡시-6-([(2S)-1-tert-부톡시카르보닐피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린을 검상 물질(6.15 g)로 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 394.

[0896] 아세트니트릴(120 ml) 중의 4-클로로-7-메톡시-6-([(2S)-1-tert-부톡시카르보닐피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린 용액에 3-클로로-2-플루오로아닐린(1.4 ml, 12.7 mmol) 및 염화 수소(1,4-디옥산 중의 4.0 M)(13 ml, 52 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물은 환류하에 1 시간 동안 가열하였다. 상온에서 냉각한 후, 침전은 여과 분리하고, 아세트니트릴로 세척한 후 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에서 건조하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-([(2S)-피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린 히드로클로라이드를 황색 고체(5.73 g, 100%)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.70-2.10(m, 3H); 2.10-2.30(m, 1H); 3.00-3.80(m, 2H); 3.97-4.10(m, 4H); 4.45-4.57(m, 2H); 7.32-7.38(m, 1H); 7.46(s, 1H); 7.49-7.55(m, 1H); 7.59-7.65(m, 1H); 8.65(s, 1H); 8.81(s, 1H); 9.31(bs, 1H); 9.67(bs, 1H); 12.09(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 403.

[0897] 실시예 32

[0898] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-([(2R)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린



[0899] 실시예 29에 기술한 방법과 유사한 방법을 사용하여, 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시}퀴나졸린 히드로클로라이드(300 mg)를 메탄 설포닐 클로라이드와 반응시켜 표제의 생성물(250 mg, 76%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.88-2.12(m, 4H); 2.99(s, 3H); 3.30-3.34(m, 2H); 3.94(s, 3H); 4.02(m, 1H); 4.15(m, 2H); 7.15-7.30(m, 2H); 7.40-7.55(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.36(s, 1H); 9.62(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 481.

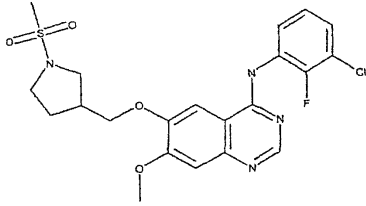
[0901] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시}퀴나졸린 히드로클로라이드 출발 물질은 실시예 31에서 사용한 출발 물질의 제조에 대해 기술한 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다:

[0902] 4-클로로-7-메톡시-6-히드록시퀴나졸린(2.78 g)은 (2R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-(히드록시메틸) 피롤리딘 (3.98 g)과 반응시켜 4-클로로-7-메톡시-6-([(2R)-1-(t-부톡시카르보닐) 피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린(5.0 g, 100%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.37(s, 9H); 1.66-1.88(m, 2H); 1.90-2.07(m, 2H); 3.15-3.24(m, 1H); 3.41-3.49(m, 1H); 4.00(s, 3H); 4.10-4.25(m, 3H); 7.44(d, 2H); 8.85(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 394.

[0903] 4-클로로-7-메톡시-6-[(2R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린을 3-클로로-2-플루오로아닐린과 반응시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-([(2R)-피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린 히드로클로라이드(5.3 g 100%)를 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼(DMSO d₆) 1.70-1.84(m, 1H); 1.87-1.97(m, 1H); 1.99-2.08(m, 1H); 2.17-2.28(m, 1H); 3.18-3.27(m, 2H); 3.98-4.10(m, 4H); 4.45-4.57(m, 2H); 7.32-7.38(m, 1H); 7.47(s, 1H); 7.49-7.55(m, 1H); 7.59-7.65(m, 1H); 8.66(s, 1H); 8.81(s, 1H); 9.30(bs, 1H); 9.67(bs, 1H); 12.09(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 401.

[0904] 실시예 33

[0905] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-([1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일]메톡시)퀴나졸린



[0906]

[0907] 실시예 29에 기술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피롤리딘-3-일메톡시)퀴나졸린 히드록로라이드(300 mg)와 메탄 설포닐 클로라이드를 반응시켜 표제의 생성물(200 mg, 67%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆ + CD₃COOD) 1.75-1.89(m, 1H); 2.08-2.18(m, 1H); 2.77-2.86(m, 1H); 2.91(s, 3H); 3.12-3.18(m, 1H); 3.25-3.43(m, 2H); 3.47-3.52(m, 1H); 3.94(s, 3H); 4.06-4.09(m, 2H); 7.15-7.30(m, 2H); 7.43-7.53(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.38(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 481.

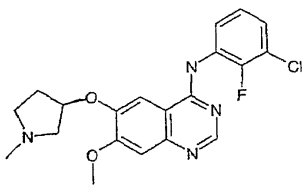
[0908] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피롤리딘-3-일메톡시)퀴나졸린 히드록로라이드 출발 물질은 다음과 같이 실시예 31에서 출발 물질의 제조를 위해 기술한 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다:

[0909] 4-클로로-7-메톡시-6-히드록시퀴나졸린(2.5 g)은 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸) 피롤리딘(3.58 g)과 반응시켜 4-클로로-7-메톡시-6-([1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일]메톡시)퀴나졸린(5.36 g, 100%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.39(s, 9H); 1.45-1.79(m, 2H); 1.97-2.08(m, 1H); 2.65-2.74(m, 1H); 2.91-3.17(m, 2H); 3.40-3.52(m, 1H); 4.01(s, 3H); 4.15-4.22(m, 2H); 7.42(s, 1H); 7.45(s, 1H); 8.86(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 394.

[0910] 4-클로로-7-메톡시-6-([1-tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일]메톡시)퀴나졸린(4.5 g)은 3-클로로-2-플루오로아닐린과 반응시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피롤리딘-3-일메톡시)퀴나졸린 히드록로라이드(5.45 g, 100%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.71-1.85(m, 1H); 2.10-2.22(m, 1H); 2.81-2.91(m, 1H); 2.97-3.07(m, 1H); 3.11-3.22(m, 1H); 3.24-3.33(m, 1H); 3.35-3.46(m, 1H); 4.00(s, 3H); 4.28-4.34(m, 2H); 7.31-7.37(m, 1H); 7.43(s, 1H); 7.49-7.54(m, 1H); 7.59-7.64(m, 1H); 8.60(s, 1H); 8.80(s, 1H); 9.32(bs, 2H); 12.05(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 401.

[0911] 실시예 34

[0912] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



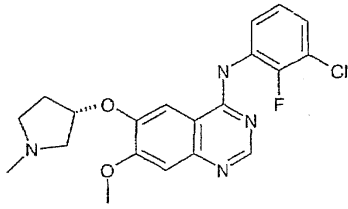
[0913]

[0914] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드록로라이드(0.24 g, 0.56 mmol; 실시예 29의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)는 포름산(4 ml) 중에 용해시키고, 포름알데히드(물중의 37% w/v)(2 ml)를 첨가하였다. 혼합물은 85°C에서 1 시간 동안 가열하고, 이어서 진공 하에서 증발시키고, 톨루엔과 함께 공비시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(94/6)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 증발시키고, 잔류물은 이소헥산/디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에서 건조하여 백색 고체(0.13 g, 59%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d₆) 1.70-1.9(m, 1H); 2.27(s, 3H); 2.30-2.50(m, 2H); 2.55-2.75(m, 2H); 2.91-3.00(m, 1H); 3.91(s, 3H); 4.90-5.10(m, 1H); 7.18(s, 1H); 7.20-7.35(m, 1H); 7.40-7.58(m, 2H); 7.64(s, 1H); 8.35(s, 1H); 9.57(s, 1H); 질량

스펙트럼: (M-H)⁻ 401.

[0915] 실시예 35

[0916] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



[0917]

[0918] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-tert-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(0.30 g)은 포름산(5 ml)에 용해시키고, 포름알데히드(물 중의 37% w/v)(2.5 ml)를 첨가하였다. 혼합물은 85°C에서 1 시간 동안 가열하고, 이어서 진공 하에서 증발시키고, 톨루엔과 함께 공비시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 94/6)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에서 건조하여 백색 고체(0.133 g, 35%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.70-1.90(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.32-2.50(m, 2H), 2.55-2.75(m, 2H), 2.80-3.00(m, 1H), 3.91(s, 3H), 4.93-5.10(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.20-7.35(m, 1H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.65(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.55(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 403.

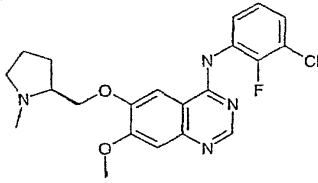
[0919] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-tert-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0920] 메틸렌 클로라이드(50 ml) 중의 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(4.44 g) 용액은 메틸렌 클로라이드(30 ml) 중의 tert-부틸 3-(R)-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(3.75 g) 및 피리딘(2.5 ml)의 교반 용액에 10°C에서 첨가하고, 혼합물은 교반하면서 상온으로 가온하였다. 반응 혼합물은 중탄산 나트륨 포화 수용액에 일제히 첨가하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하였다. 용액을 진공 하에서 증발시켜 황색 결정 고체(4.37 g, 59%)로 tert-부틸 3-(R)-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1-카르복실레이트를 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.43(s, 9H), 1.80-2.40(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 5.20(bs, 1H), 8.10(d, 2H), 8.42(d, 2H).

[0921] 디메틸포름아미드(30 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(2.0 g; 실시예 22 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함), tert-부틸-3-(R)-[(4-니트로페닐) 설포닐옥시]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.4 g) 및 플루오르화 세슘(2.9 g)의 혼합물은 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 및 물 사이에서 분배시켰다. 용액은 여과하여 불용성 고체를 제거하고, 메틸렌 클로라이드는 물, 포화 염수로 세척하고, 실리카 상에 흡착시켰다. 이어서, 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 96/4)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 필요한 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-tert-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 황색 고체(2.9 g, 95%)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d₆) 1.40(s, 9H), 2.00-2.32(m, 2H), 3.20-3.55(m, 3H), 3.69(dd, 1H), 3.92(s, 3H), 5.00-5.20(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.20-7.32(m, 1H), 7.40-7.57(m, 2H), 7.80(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.60(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 489.

[0922] 실시예 36

[0923] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일}메톡시}퀴나졸린

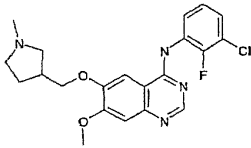


[0924]

[0925] 실시예 34에 기술된 것과 유사한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{(2S)-1-피롤리딘-2-일}메톡시}퀴나졸린 히드로클로라이드(300 mg; 실시예 31의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)를 포름알데히드(2.5 ml)와 반응시켜 표제의 생성물(220 mg, 77%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(DMSO d6) 1.57-1.76(m, 3H); 1.96-2.08(m, 1H); 2.24(q, 1H); 2.42(s,3H); 2.71(m, 1H); 2.97(m, 1H); 3.92(s, 3H); 3.95-4.09(m, 2H); 7.19(s, 1H); 7.20-7.30(m, 1H); 7.42-7.54(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.36(s, 1H); 9.56(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 417.

[0926] 실시예 37

[0927] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{1-(메틸피롤리딘)-3-일}메톡시}퀴나졸린

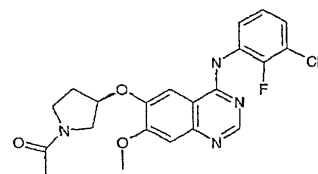


[0928]

[0929] 실시예 34의 합성에 대해 기술한 것과 동일한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피롤리딘-3-일메톡시)퀴나졸린 히드로클로라이드(250 mg; 실시예 33의 출발 물질에서 기술한 바와 같이 제조함)를 포름알데히드(2.5 ml)와 반응시켜 표제의 생성물(125 mg, 52%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.61-1.72(m, 1H); 2.08-2.20(m, 1H); 2.38(s, 3H); 2.47(q, 1H); 2.65(m, 2H); 2.69-2.77(m, 1H); 2.81-2.88(m, 1H); 4.01(s, 3H); 4.06-4.13(m, 2H); 7.05-7.23(m, 3H); 7.26(s, 1H); 7.45(s,1H); 8.41-8.47(m, 1H); 8.68(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 415.

[0930] 실시예 38

[0931] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-아세틸피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린

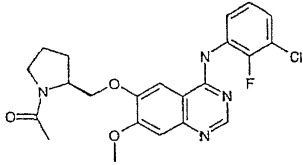


[0932]

[0933] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(0.22 g, 0.51 mmol)(실시예 29의 출발 물질의 제조에서 기술한 바와 같이 제조함)은 메틸렌 클로라이드(4 ml), 피리딘(1 ml) 및 디이소프로필에틸아민(0.17 ml)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 용해시켰다. 아세트산 무수물(0.1 ml, 1.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물은 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃ 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발하였다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(96/4)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 고체는 여과하고, 진공 하에서 증발시켜 백색 고체(0.12 g, 55%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 1.95-1.98(m, 3H); 2.14-2.40(m, 2H); 3.53-3.70(m, 3H); 3.91(m, 4H); 5.12-5.21(m, 1H); 7.15-7.30(m, 2H); 7.4-7.60(m, 2H); 7.70-7.90(m, 1H); 8.36-8.37(d, 1H); 9.60-9.62(m, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 431.

[0934] 실시예 39

[0935] 6-[[(2S)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린



[0936]

[0937] 실시예 38에 기술한 것과 유사한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]퀴나졸린 히드로클로라이드(300 mg; 실시예 31에 기술한 바와 같이 제조함)를 아세트산 무수물과 반응시켜 표제의 생성물(280 mg, 92%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 1.89-2.05(m, 6H); 2.15(m, 1H); 3.43-3.56(m, 2H); 3.93(s, 3H); 4.00-4.11(m, 1H); 4.17-4.21(m, 1H); 4.32-4.42(m, 1H); 7.19-7.29(m, 2H); 7.41-7.54(m, 2H); 7.79-7.82(m, 1H); 8.36-8.37(m, 1H); 9.52-9.55(m, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 445.

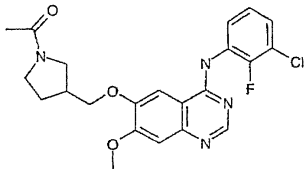
[0938] 실시예 40

[0939] 6-[[(2R)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

[0940] 실시예 38에 기술한 것과 유사한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시]퀴나졸린 히드로클로라이드(300 mg; 실시예 32의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)를 아세트산 무수물과 반응시켜 표제의 생성물(203 mg, 66%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼 (DMSO d6) 1.89-2.05(m, 6H); 2.11-2.21(m, 1H); 3.43-3.56(m, 2H); 3.94(s, 3H); 4.00-4.11(m, 1H); 4.17-4.21(m, 1H); 4.30-4.37(m, 1H); 7.19-7.29(m, 2H); 7.42-7.53(m, 2H); 7.79-7.82(m, 1H); 8.37(s, 1H); 9.54-9.57(m, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 445.

[0941] 실시예 41

[0942] 6-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

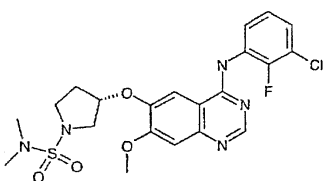


[0943]

[0944] 실시예 38에 기술한 것과 유사한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피롤리딘-3-일메톡시)퀴나졸린 히드로클로라이드(300 mg; 실시예 33의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)를 아세트산 무수물과 반응시켜 표제의 생성물(194 mg, 63%)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼 (DMSO d6 + CD₃COOD); 1.71-1.90(m, 1H); 1.93-1.94(m, 3H); 2.00-2.20(m, 1H); 2.66-2.86(m, 1H); 3.18-3.31(m, 1H); 3.43-3.72(m, 3H); 3.93(m, 3H); 4.04-4.18(m, 2H); 7.15-7.32(m, 2H); 7.42-7.53(m, 2H); 7.78-7.80(m, 1H); 8.35-8.37(m, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 445.

[0945] 실시예 42

[0946] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(N,N-디메틸설파모일) 피롤리딘 3-일옥시]퀴나졸린



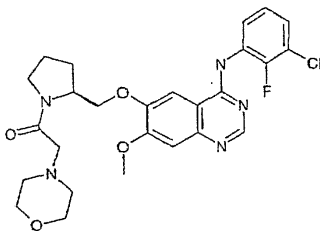
[0947]

[0948] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피롤리딘-3-일옥시]퀴나졸린 히드로클로라이드(0.21g, 0.49

mmol; 실시예 30의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)는 메틸렌 클로라이드(4 ml), 피리딘(1 ml) 및 디이소프로필에틸 아민(0.17 ml)의 혼합물 중에 질소 분위기 하에서 용해시켰다. 상기 교반된 용액에 디메틸실 파모일 클로라이드(0.08 ml, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물은 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(98/2)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마 토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 진공 하에서 증발시키고, 잔류 검상 물질은 디에틸 에테르로 분쇄하고, 증발시켜 무수 포말상 물질(0.13 g, 53%)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 2.16-2.21(m, 1H); 2.25-2.38(m, 1H); 2.76(s, 6H); 3.41-3.50(m, 3H); 3.71(dd, 1H); 3.93(m, 3H); 5.18(m, 1H); 7.15-7.35(m, 2H); 7.44-7.55(m, 2H); 7.78(s, 1H); 8.37(s, 1H); 9.59(s, 1H); 질량 스펙 트럼: (M+H)⁺ 496.

[0949] 실시예 43

[0950] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{[(2S)-1-(모르폴리노아세틸) 피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린



[0951]

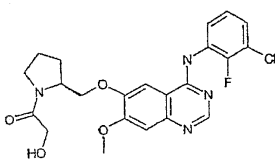
[0952] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{[(2S)-1-(클로로아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린(0.45 g, 0.94 mmol)은 모르폴린(7.5 ml) 중에 용해시키고, 요오드화 칼륨(10 mg)의 존재하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(98/2)을 용출제로 사용하는 컬럼 크 로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 포말상 물질(0.22 g, 44%)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.91-2.01(m, 1H); 2.06-2.14(m, 2H); 2.19-2.27(m, 1H); 2.48-2.53(m, 2H); 2.62-2.68(m, 2H); 3.18(q, 2H); 3.41-3.52(m, 1H); 3.56-3.72(m, 5H); 4.01-4.08(m, 4H); 4.53(d, 1H); 4.72(t, 1H); 7.11-7.28(m, 3H); 7.96(m, 1H); 8.36(s, 1H); 8.60(s, 1H); 8.63(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 528.

[0953] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{[(2S)-1-(클로로아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린 출발 물 질은 다음과 같이 제조하였다:

[0954] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]퀴나졸린 히드로클로라이드(1.1 g, 2.5 mmol; 실시예 31의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)는 메틸렌 클로라이드(20 ml) 및 디이소프 로필에틸아민(1.0 ml)의 혼합물 중에 질소 분위기 하에서 용해시켰다. 상기 용액은 얼음/물 베스 중에서 4℃로 냉각하고, 클로로아세틸 클로라이드(0.21 ml, 2.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 냉각 상태 로 교반하고 메틸렌 클로라이드와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{[(2S)-1-(클로로아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린(1.14 g, 94.9%)을 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 479.

[0955] 실시예 44

[0956] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{{[(2S)-1-(히드록시아세틸) 피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린



[0957]

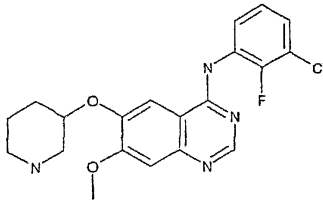
[0958] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시] 퀴나졸린 히드로클로라이드(0.25 g,

0.57 mmol; 실시예 31의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)는 메틸렌 클로라이드(5 ml) 및 디이소프로필에틸아민(0.3 ml)과의 혼합물 중에 용해시켰다. 상기 용액은 얼음/물 베스 중에서 4℃로 냉각하고, 아세트시아세틸 클로라이드(0.064 ml, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 냉각 상태로 2 시간 동안 교반하고, 이어서 메틸렌 클로라이드 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 무수 분말 탄산 칼륨(0.2g)을 함유하는 메탄올(5 ml) 중에 용해시켰다.

[0959] 하룻밤 교반후, 용매는 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/이소프로판올(96/4)(0.5% 트리에틸아민을 함유함)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체(0.1 g, 38%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(CDCl₃) 1.95-2.29(m, 4H); 3.29(m, 1H); 3.46(m, 2H); 4.03(s, 3H); 4.07-4.18(m, 3H); 4.55(d, 1H); 4.69(t, 1H); 7.13-7.16(m, 2H); 7.26(s, 1H); 8.26(m, 1H); 8.35(s, 1H); 8.48(s, 1H); 8.66(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 461.

[0960] 실시예 45

[0961] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린



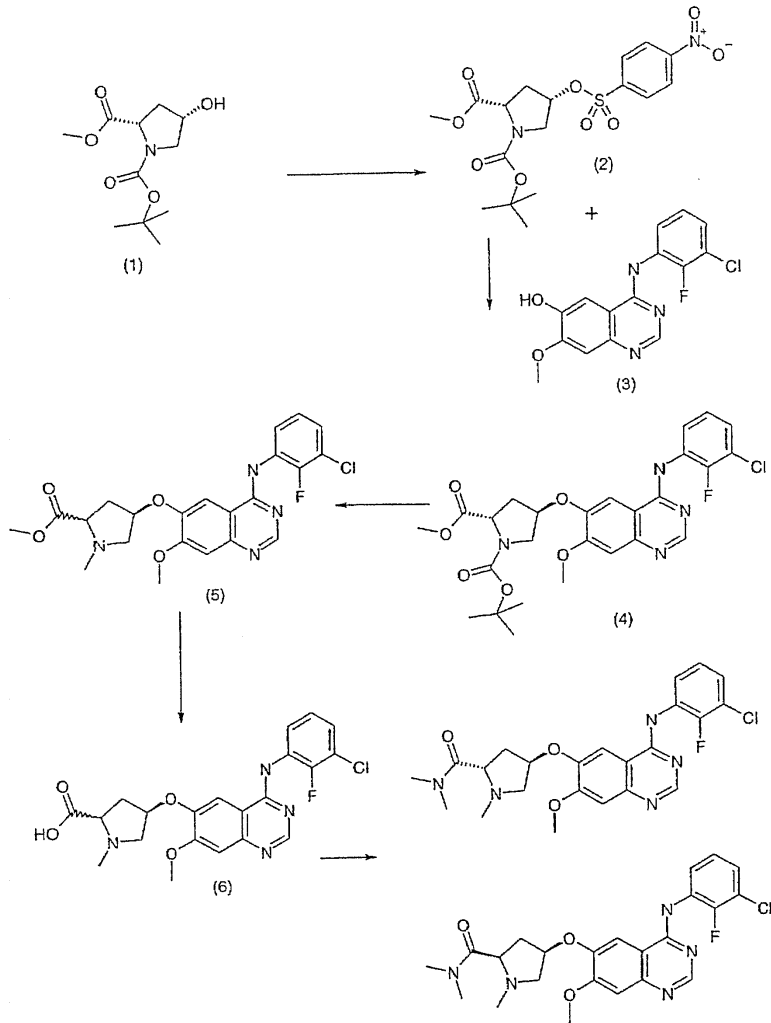
[0962] 아세트니트릴(40 ml) 중의 4-클로로-7-메톡시-6-[1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린(2.47 g) 및 3-클로로-2-플루오로아닐린(1.01 g) 용액에 HCl(4.63 ml, 디옥산 중의 4 M 용액)을 첨가하였다. 상기 혼합물은 1 시간 동안 환류하에 가열하고, 냉각하고, 침전을 수집하여 디히드로클로라이드 염으로서 표제의 생성물을 백색 고체(2.51 g, 91%)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.9(m, 2H); 2.0(m, 1H); 2.2(m, 1H); 3.0(m, 1H); 3.2(m, 2H); 3.5(m, 1H); 4.0(s, 3H); 5.0(m, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5(m, 1H); 7.6(s, 1H); 7.6(m, 1H); 8.8(s, 1H); 8.9(s, 1H); 9.2(br s, 2H); 12.3(br s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 403.

[0964] 4-클로로-7-메톡시-6-[1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0965] 디클로로메탄(75 ml) 중의 4-클로로-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(2.90 g; 실시예 16의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함), 트리페닐포스핀(5.43 g) 및 tert-부톡시카르보닐-3-히드록시피페리딘(4.15 g)의 혼합물에 디에틸 아조디카르복실레이트(9.41 ml, 톨루엔 중의 40% 용액)을 첨가하였다. 생성된 용액은 40℃로 6 시간 동안 가열하고, 이어서 실온에서 하룻밤 동안 정치시켰다. 이는 이소헥산(79%), 아세톤(20%) 및 트리에틸아민(1%)을 용출제로 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-7-메톡시-6-[1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린을 백색 고체(2.47 g, 53%)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.5(m, 9H); 1.6(m, 1H); 1.9(m, 2H); 2.1(m, 1H); 3.5(m, 1H); 3.6(m, 1H); 4.0(s, 3H); 4.2-3.9(m, 2H); 4.5(m, 1H); 7.3(s, 1H); 7.4(s, 1H); 8.9(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H): 394.

[0966] 실시예 46

[0967] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 및 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2R,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



[0968]

[0969]

DMF(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2R,4R)-1-메틸-2-카르복시피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(150 mg, 0.336 mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드(41 mg, 0.5 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민(175 μ l, 1.0 mmol)의 교반 용액에 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(192 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 18 시간후, 반응 혼합물을 증발시켜 건조하였다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드(50 ml) 중에 용해시키고, 물(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하여 오렌지색 검상 물질을 농축하였다. 이어서, 이는 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 하기 부분입체 이성질체를 얻었다.

[0970]

제1 용출된 생성물 분획은 합하고, 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 백색 분말(56.1 mg)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(벤젠 d₆) 2.10(s, 3H), 2.1-2.28(m, 1H), 2.28-2.45(m, 6H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.80-2.90(m, 1H), 3.20(t, 1H), 3.45(s, 3H), 3.60-3.75(m, 1H), 5.70-5.80(m, 1H), 6.65-6.75(m, 1H), 6.85-7.00(m, 1H), 7.55(s, 1H), 7.93(t, 1H), 8.05(s, 1H), 8.93(s, 1H), 9.08(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 474.

[0971]

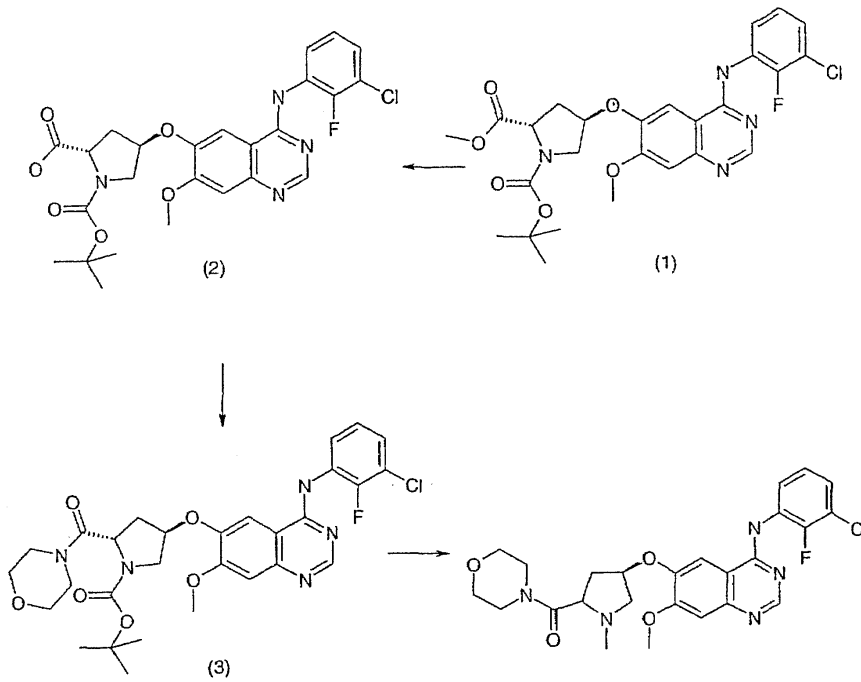
제2 용출된 생성물 분획은 합하고 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2R,4R)-2-(N,N-디메틸카르바모일)-1-메틸피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 백색 포말상 물질(37.8 mg)으로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼:(벤젠 d₆ + DMSO d₆ + 아세트산 d₄) 2.10-2.25(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.83(s, 3H), 3.40-3.60(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.90(dd, 1H), 4.03(d, 1H), 4.90-5.05(m, 1H), 5.40-5.55(m, 1H), 6.89(t, 1H), 7.10(t, 1H), 7.65(t, 1H), 7.92(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.80(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 474.

[0972]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2R,4R)-1-메틸-2-카르복시피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 출발 물

질은 다음과 같이 제조하였다:

- [0973] 메틸렌 클로라이드(30 ml) 중의 1-tert-부틸 2-메틸(2S,4S)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(2.0 g) 및 피리딘(1.29 g)의 교반 용액에 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(1.89 g)를 첨가하고, 질소 분위기 하의 4℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 시트르산(1.0 M) 및 포화 중탄산 나트륨으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 이어서, 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 92/8)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 1-tert-부틸 2-메틸(2S,4S)-4-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 황색 검상 물질(0.89 g)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.31-1.42(m, 9H), 2.12-2.21(m, 1H), 2.53-2.67(m, 1H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.58-3.69(m, 4H), 4.36(m, 1H), 5.25(m, 1H), 8.14(d, 2H), 8.46(d, 2H).
- [0974] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-히드록시퀴나졸린(0.66 g; 실시예 22의 출발 물질의 제조에서 기술한 바와 같이 제조함), 1-tert-부틸 2-메틸(2S,4S)-4-[(4-니트로페닐)설포닐옥시]피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(0.889 g) 및 플루오르화 세슘(0.941 g)의 혼합물에 디메틸포름아미드(15 ml)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물은 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기물은 물 및 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 이어서 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 무색 검상 물질(0.36 g)로 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 547.
- [0975] 포름산(50 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(480 mg, 0.88 mmol)을 파라포름알데히드(29 mg, 0.97 mmol)와 반응시키고, 생성된 혼합물은 85℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 증발시키고, 잔류물은 포화 수성 NaHCO₃(50 ml)와 에틸 아세테이트(100 ml) 사이에서 분배하였다. 유기 층은 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2RS,4R)-1-메틸-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 백색 포말상 물질(265 mg)로 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 461.
- [0976] 메탄올(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2RS,4R)-1-메틸-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(250 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 2 M NaOH(1 ml, 2 mmol)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 증발시키고, 잔류물은 물(50 ml) 중에 재용해시켰다. 이어서, 이는 에틸 아세테이트(25 ml)로 세척하고, 수성 상은 증발시켜 건조하여 톨루엔과 공비시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(9/1)(25 ml)로 분쇄하고, 여과하고, 액체는 증발시켜 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2RS,4R)-1-메틸-2-카르복시피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 백색 포말상 물질(155 mg)로 얻었다; 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 447.
- [0977] 실시예 47
- [0978] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2RS,4R)-1-메틸-2-(모르폴리노카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]퀴나졸린



[0979]

[0980]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-(모르폴리노카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]퀴나졸린(0.3 g), 포름산(3.0 ml) 및 파라포름알데히드(0.047 mg)의 용액은 80°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응물은 냉각하고, 진공 하에서 감압하고, 실리카 상에 흡착시켰다. 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물로 용출시켰다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켰다. 이어서, 생성물은 역상 하이-크롬 HIRPB 컬럼 상에서 분취용 HPLC로 정제하였다. 생성물은 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)(20/80 내지 50/50)의 점진적으로 극성인 혼합물로 용출시켰다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화) 중에 용해시키고, 실리카 상에 흡착시켰다. 생성물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물로 용출시켰다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 농축시켜 무색 포말상 물질(0.058 g)으로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 2.10-2.18(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.53-2.60(m, 1H), 3.44-3.67(m, 10H), 3.72(t, 1H), 3.92(s, 3H), 5.10(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.28(t, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.71(s, 1H), 8.36(s, 1H), 9.64(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 516.

[0981]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-(모르폴리노카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0982]

메탄올(8 ml) 및 THF(3 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-1-tert-부톡시카르보닐]-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(실시에 46의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)의 교반 용액에 수산화 나트륨 수용액(2M, 1.0 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물은 진공 하에서 감압하고, 잔류물은 물에 용해시키고, 염산(2 N)을 첨가하여 pH 2로 조정하였다. 생성물은 에틸아세테이트/n-프로판올로 추출하고, 유기 층은 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 용매는 진공 하에서 제거하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-1-tert-부톡시카르보닐]-2-카르복시피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 백색 분말 고체(0.42 g)로 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 532.98.

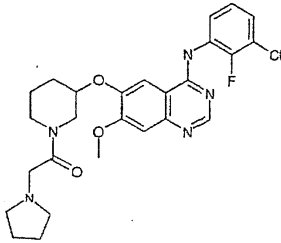
[0983]

DMA(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(2S,4R)-1-tert-부톡시카르보닐]-2-카르복시피롤리딘-4-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린(215 mg), 모르폴린(50 mg) 및 디이소프로필에틸아민(200 μl)의 교반 용액에 HATU(214 mg)를 첨가하였다. 상온에서 18 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물은 증발시켜 건조하였다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드(50 ml) 중에 재용해시키고, 물(50 ml), 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 용매는 진공 하에서 제거하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2S,4R)-1-tert-부톡시

카르보닐)-2-(모르폴리노카르보닐)피롤리딘-4-일옥시]퀴나졸린을 담황색 검상 물질(300 mg)로 얻었다. 잔류물은 추가의 정제 없이 사용하였다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 602.08.

[0984] 실시예 48

[0985] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시] 퀴나졸린



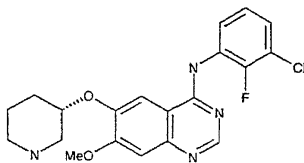
[0986]

[0987] 0℃로 냉각한 메틸렌 클로라이드(15 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드로클로라이드(469 mg; 실시예 45에 기술함) 및 디이소프로필에틸아민(700 μl)의 교반 용액에 클로로아세틸 클로라이드(89 μl)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하여 6-[1-(클로로아세틸)피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린을 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 479.

[0988] 이어서, 피롤리딘(0.5 ml)을 첨가하고, 용액은 1시간 동안 추가로 교반하였으며, 메틸렌 클로라이드/메탄올(7 N 암모니아를 함유함)(97/3)을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 무색 포말상 물질(0.327 g)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆, 100℃) 1.50-1.72(m, 5H), 1.83-1.95(m, 2H), 2.08-2.18(m, 1H), 2.40-2.58(m, 4H), 3.18(d, 1H), 3.37(d, 1H), 3.48-3.56(m, 1H), 3.58-3.64(m, 1H), 3.68-3.77(m, 1H), 3.89-3.93(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.51-4.59(m, 1H), 7.23-7.31(m, 2H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.57-7.64(m, 1H), 7.90(s, 1H), 8.41(s, 1H), 9.25(br s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 514.

[0989] 실시예 49

[0990] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린



[0991]

[0992] 아세트니트릴(25 ml) 중에 용해시킨 4-클로로-7-메톡시-6-[(3S)-1-(m-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린(0.786 g) 및 3-클로로-2-플루오로아닐린(0.304 g)에 HCl(1.0 ml, 디옥산 중의 4 M 용액)을 첨가하였다. 상기 혼합물은 60℃로 2 시간 동안 가열하고, 냉각하고, 침전을 수집하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린 히드로클로라이드를 백색 고체(0.577 g, 66%)로 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.70-1.95(m, 2H), 1.95-2.10(m, 1H); 2.10-2.25(m, 1H), 2.95-3.10(m, 1H), 3.10-3.30(m, 2H), 3.45-3.65(m, 1H); 4.03(s, 3H); 4.95-5.10(m, 1H); 7.30-7.45(m, 1H); 7.45-7.60(m, 2H); 7.60-7.73(m, 1H), 8.85(s, 1H); 8.90(s, 1H); 9.15(bs, 2H); 12.3(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 403.

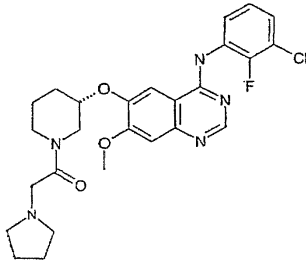
[0993] 4-클로로-7-메톡시-6-[(3S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

[0994] 디클로로메탄(25 ml) 중의 4-클로로-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(0.89 g; 실시예 16에 기술한 바와 같이 제조함), 트리페닐포스핀(1.66 g) 및 (3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘(CAS 등록 번호 143900-43-0)(1.28 g)에 디에틸 아조디카르복실레이트(2.76 ml, 톨루엔 중의 40% 용액)를 첨가하였다. 생성된 용액은 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이는 아세톤/이소헥산/트리에틸아민(79/20/1 내지 64/35/1)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-7-메톡시-6-[(3S)-1-(tert-부톡

시카르보닐)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린을 백색 고체(0.794 g, 48%)로 얻었다; 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 394.

[0995] **실시예 50**

[0996] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-1-(피롤리딘-1-일아세틸) 피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린

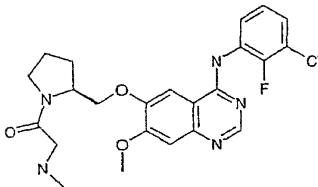


[0997]

[0998] 0℃로 냉각한 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린 히드록로라이드(350 mg; 실시예 49에 따라 제조함) 및 디이소프로필에틸아민(522 μl) 용액에 클로로아세틸 클로라이드(66 μl)를 첨가하고, 상기 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반하였다. 피롤리딘(0.37 ml)을 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 교반한 후, 메틸렌 클로라이드/메탄올(7 N 암모니아를 함유함)(97/3)을 용출제로 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 증발시켜 포말상 물질을 얻었다. 이 포말상 물질은 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중에 용해시키고, 이소헥산(50 ml)을 첨가하여 결정화시켜 표제의 생성물(0.206 g)을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆, 100℃); 1.50-1.72(m, 5H), 1.83-1.95(m, 2H), 2.08-2.18(m, 1H), 2.40-2.58(m, 4H), 3.18(d, 1H), 3.37(d, 1H), 3.48-3.56(m, 1H), 3.58-3.64(m, 1H), 3.68-3.77(m, 1H), 3.89-3.93(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.51-4.59(m, 1H), 7.23-7.31(m, 2H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.57-7.64(m, 1H), 7.90(s, 1H), 8.41(br s, 1H), 9.25(br s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 514.

[0999] **실시예 51**

[1000] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[2S)-1-(N-메틸아미노아세틸) 피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린

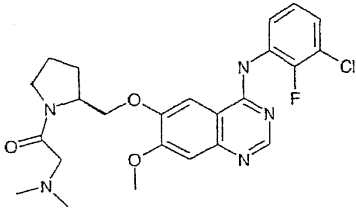


[1001]

[1002] 실시예 43에 기술한 것과 유사한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[2S)-1-(클로로아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린(0.28 g; 실시예 43의 출발 물질의 제조에 기술한 바와 같이 제조함)을 에탄올(5 ml) 중의 33% 메틸아민과 반응시켜 포말상 물질(0.131 g, 47%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.91-2.22(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.70-2.90(m, 1H), 3.28-3.40(m, 2H), 3.44-3.54(m, 2H), 3.97-4.09(m, 4H), 4.47-4.51(d, 1H), 4.60-4.66(t, 1H), 7.06-7.20(m, 2H), 7.24(s, 1H), 8.07-8.13(m, 1H), 8.57-8.70(m, 3H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 472.

[1003] **실시예 52**

[1004] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[2S)-1-(N,N-디메틸아미노아세틸) 피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린



[1005]

[1006]

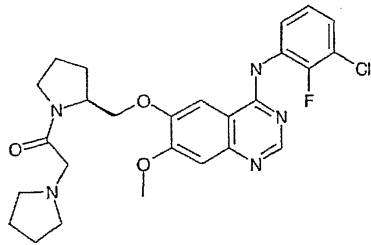
실시예 43의 제조를 위해 기술한 것과 유사한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(클로로아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린(0.28 g)을 에탄올(5 ml) 중의 33% 디메틸아민과 반응시켜 포말상 물질(0.165 g, 58%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.91-2.01(m, 1H), 2.04-2.11(m, 2H), 2.14-2.22(m, 1H), 2.33(s, 6H), 3.02-3.22(dd, 2H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.59-3.66(m, 1H), 4.02(s, 3H), 4.05-4.09(m, 1H), 4.51-4.55(d, 1H), 4.66-4.72(m, 1H), 7.09-7.21(m, 2H), 7.23(s, 1H), 8.00-8.06(m, 1H), 8.47(bs, 1H), 8.62(s, 1H), 8.68(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 486.

[1007]

실시예 53

[1008]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(피롤리딘-1-일아세틸) 피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린



[1009]

[1010]

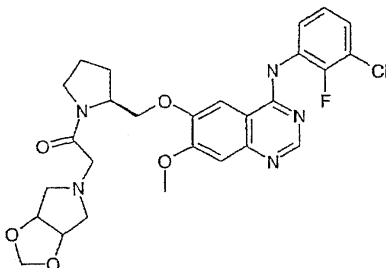
실시예 43에 기술한 것과 유사한 과정을 이용하여, 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(클로로아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린(0.28g)과 피롤리딘(2.5 ml)을 반응시켜 포말상 물질(0.151 g, 50%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.68-1.75(m, 4H), 1.90-2.01(m, 1H), 2.04-2.14(m, 2H), 2.15-2.23(m, 1H), 2.51-2.61(m, 2H), 2.66-2.74(m, 2H), 3.15-3.21(d, 1H), 3.38-3.48(m, 2H), 3.55-3.62(m, 1H), 4.00-4.08(m, 4H), 4.52-4.55(d, 1H), 4.68-4.74(t, 1H), 7.06-7.27(m, 3H), 7.90-7.96(m, 1H), 8.43(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.69(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 512.

[1011]

실시예 54

[1012]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[[(2S)-1-(3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-일아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-7-메톡시퀴나졸린



[1013]

[1014]

아세트니트릴(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[(2S)-1-(클로로아세틸) 피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린(0.25 g; 실시예 43에 기술한 바와 같이 제조함) 및 디이소프로필에틸아민(0.2 ml)의 교반 용액에 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘 히드록로라이드(87 mg)를 첨가하고, 상기 혼합물은 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/이소프로판올/트리에틸아민 (97/2/1) 내지 (95/4/1)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 클래시 컬럼 크로마토그래피로 정제

하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 진공 하에서 증발시켜 황색 고체(0.203 g, 70%)로서 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃); 1.92-2.22(m, 4H), 2.54-2.61(m, 2H), 3.05-3.15(m, 2H), 3.26-3.38(q, 2H), 3.42-3.47(m, 1H), 3.58-3.65(m, 1H), 4.00-4.10(m, 4H), 4.47-4.55(m, 3H), 4.65-4.72(m, 1H), 4.84(s, 1H), 5.02(s, 1H), 7.11-7.22(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.96-8.02(m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.63(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 558.

[1015] 출발 물질로 사용한 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘 히드로클로라이드는 다음과 같이 제조하였다:

[1016] 0℃로 냉각한 3-피롤린(25 g; 피롤리딘을 함유하며 65% 순도) 및 에틸 아세테이트(125 ml)의 교반된 혼합물에 에틸 아세테이트(125 ml) 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트(Boc₂O, 78.95 g) 용액을 적가하였다. 첨가 중에 반응 온도는 5~10℃에서 유지하였다. 생성된 반응 혼합물은 하룻밤 동안 상온으로 가온하였다. 반응 혼합물은 물, 0.1 N 염산 수용액, 중탄산 나트륨 포화 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 상기한 바와 같은 과정을 통해 무색 유상 물질(62 g)로 tert-부틸 3-피롤린-1-카르복실레이트[NMR:(CDCl₃) 1.45(s, 9H), 4.1(d, 4H), 6.75(m, 2H)]와 tert-부틸피롤리딘-1-카르복실레이트[NMR:(CDCl₃) 1.5(s, 9H), 1.8(br s, 4H), 3.3(br s, 4H)]의 2:1 혼합물을 얻었다.

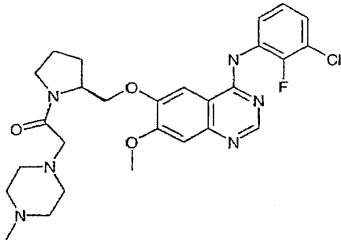
[1017] 반응 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 N-메틸모르폴린-N-옥사이드(28.45 g), 오스늄 테트라옥사이드(1 g) 및 물(500 ml)의 혼합물에 아세톤(500 ml) 중의 상기한 바와 같은 물질의 혼합물의 용액을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물은 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물은 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기 상은 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물은 석유 에테르(b.p. 40~60℃) 및 에틸 아세테이트의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 상기한 바와 같은 과정을 통해 tert-부틸 3,4-디히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트를 유상 물질(34.6 g)로 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45(s, 9H), 2.65(m, 2H), 3.35(m, 2H), 3.6(m, 2H), 4.25(m, 2H).

[1018] DMF(400 ml) 중의 tert-부틸 3,4-디히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(34.6 g) 용액은 0~5℃로 냉각하고, 수소화 나트륨(광유 중의 60% 분산액, 0.375 mol)을 일부분씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 5℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 디브로모메탄(15.6 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물은 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 상온으로 가온하고, 16 시간 동안 교반하였다. DMF는 증발시키고, 잔류물은 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기 상은 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물은 석유 에테르(b.p. 40~60℃)와 에틸 아세테이트의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 상기한 바와 같은 과정을 통해, tert-부틸 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-카르복실레이트를 무색 유상 물질(19.77 g)로 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45(s, 9H), 3.35(m, 2H), 3.75(br s, 2H), 4.65(m, 2H), 4.9(s, 1H), 5.1(s, 1H).

[1019] 얼음 베스 내에서 냉각한 메틸렌 클로라이드(500 ml) 중의 tert-부틸 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-카르복실레이트(19.7 g) 용액에 이소프로판올(150 ml) 중의 냉각된 5 M 염화수소 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 가온하고 4 시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 침전은 여과로 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조하였다. 상기한 바와 같은 과정을 통해 3,4-메틸렌디옥시피롤리딘 히드로클로라이드를 베이지색 고체(13.18 g)로 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 3.15(m, 2H), 3.35(m, 2H), 4.65(s, 1H), 4.8(m, 2H), 5.1(s, 1H).

[1020] **실시예 55**

[1021] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-1-[(2S)-1-(1-메틸피페라진-4-일아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린



[1022]

[1023]

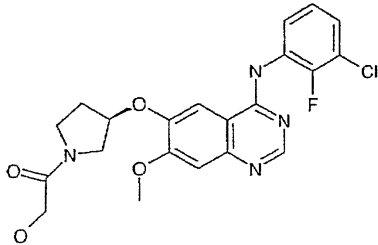
실시예 43에 기술한 것과 유사한 과정을 이용하여 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[[(2S)-1-(클로로아세틸)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린(0.14 g)을 1-메틸피페라진(5 ml)과 반응시켜 백색 포말상 물질(0.122 g)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.91-2.01(m, 1H), 2.04-2.12(m, 2H), 2.17-2.23(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.34-2.45(m, 3H), 2.49-2.59(m, 2H), 2.62-2.72(m, 2H), 3.08-3.26(q, 2H), 3.40-3.51(m, 2H), 3.54-3.61(m, 1H), 4.00-4.08(m, 4H), 4.50-4.56(m, 1H), 4.67-4.74(m, 1H), 7.10-7.24(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.91-7.97(m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.66(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M-H)⁻ 541.

[1024]

실시예 56

[1025]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-1-(히드록시아세틸)피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



[1026]

[1027]

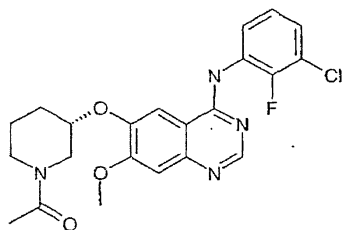
메틸렌 클로라이드(10 ml)와 디이소프로필에틸아민(0.3 ml)의 혼합물 중에 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3R)-피롤리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린 히드록로라이드(0.25 g; 실시예 29에 기술한 바와 같이 제조함)를 용해시켰다. 상기 용액은 얼음/물 베스 내에서 4°C로 냉각하고, 아세트시아세틸 클로라이드(0.069 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 냉각 상태로 2 시간 동안 교반하고, 이어서 메틸렌 클로라이드와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 7 M 메탄올성 암모니아(10 ml) 중에 용해시키고, 생성된 용액은 하룻밤 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화) 98/2 내지 92/8의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하여 담황색 고체(0.161 g, 61%)를 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆, 393K, 500 MHz) 2.10-2.40(m, 2H), 3.50-3.70(m, 3H), 3.70-3.85(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.05(s, 2H), 5.15(s, 1H), 7.15-7.30(m, 2H), 7.30-7.45(m, 1H), 7.50-7.70(m, 1H), 7.85(s, 1H), 8.40(s, 1H), 9.20(bs, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 447.

[1028]

실시예 57

[1029]

6-[(3S)-1-아세틸피페리딘-3-일옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린



[1030]

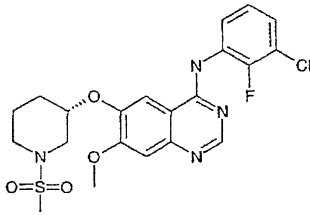
[1031]

메틸렌 클로라이드(20 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸

린 히드로클로라이드(0.175 g, 0.4 mmol; 실시예 49에 기술한 바와 같이 제조함) 및 디이소프로필에틸아민(208 μ l) 용액에 0°C에서 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중의 아세트산 무수물(42 μ l) 용액을 적가하고, 혼합물은 2 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물은 중탄산 나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 백색 포말상 물질을 얻었다. 이는 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 무색 포말상 물질(0.117 g, 66%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆, 373K) 1.40-1.65(m, 1H), 1.70-1.94(m, 2H), 2.00(s, 3H), 1.95-2.20(m, 1H), 3.20-3.70(m, 3H), 3.70-4.10(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.40-4.70(m, 1H), 7.15-7.33(m, 2H), 7.33-7.50(m, 1H), 7.50-7.70(m, 1H), 7.90(s, 1H), 8.40(s, 1H), 9.25(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 445.

[1032] 실시예 58

[1033] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린

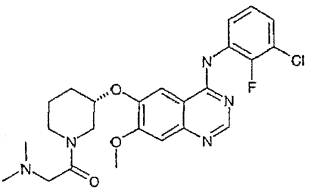


[1034]

[1035] 메틸렌 클로라이드(20 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린 히드로클로라이드(175 mg; 실시예 49에 기술한 바와 같이 제조함) 및 디이소프로필에틸아민(208 μ l)의 교반 용액에 0°C에서 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중의 염화 메탄설포닐(34 μ l) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 중탄산 나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 포말상 물질을 얻었다. 이는 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 97/3)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 백색 포말상 물질(0.164 g, 85%)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.5-1.67(m, 1H), 1.67-1.83(m, 1H), 1.83-1.95(m, 1H), 1.95-2.12(m, 1H), 2.95(s, 3H), 3.1-3.23(m, 1H), 3.23-3.45(m, 2H + H₂O), 3.5-3.65(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.70(m, 1H), 7.18-7.35(m, 2H), 7.40-7.60(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.38(s, 1H), 9.58(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 481.

[1036] 실시예 59

[1037] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-[(3S)-1-(N,N-디메틸아미노아세틸)피페리딘-3-일옥시]-7-메톡시퀴나졸린



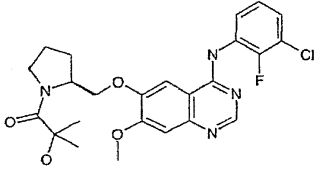
[1038]

[1039] 메틸렌 클로라이드(25 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린 히드로클로라이드(175 mg; 실시예 49에 기술한 바와 같이 제조함) 및 디이소프로필에틸아민(210 μ l)의 교반 용액에 0°C에서 N,N-디메틸아미노아세틸 클로라이드 히드로클로라이드(69 mg)를 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 중탄산 나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 포말상 물질을 얻었다. 이는 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 90/10)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 백색 포말상 물질(0.152 g, 78%)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆, 100°C) 1.40-1.65(m, 1H); 1.75-1.95(m, 2H); 2.00-2.30(m, 7H); 3.05(dd, 2H); 3.40-3.62(m, 2H); 3.62-3.75(m, 1H); 3.88(dd, 1H); 3.95(s, 3H); 4.45-4.65(m, 1H); 7.15-7.30(m,

2H); 7.30-7.47(m, 1H); 7.50-7.7(m, 1H); 7.88(s, 1H); 8.40(s, 1H); 9.25(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 488.

[1040] 실시예 60

[1041] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{[(2S)-1-(2-히드록시이소부티릴)피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린

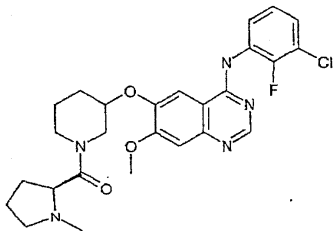


[1042]

[1043] 메틸렌 클로라이드(5 ml) 및 디이소프로필에틸아민(0.3 ml)의 혼합물 중에 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]퀴나졸린 히드록로라이드(0.25 g; 실시예 31에 기술한 바와 같이 제조함)를 용해시켰다. 상기 용액은 얼음/물 베스 내에서 4°C로 냉각시키고, 2-아세톡시이소부티릴 클로라이드(0.085 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 냉각 상태로 1 시간 동안 교반하고, 이어서, 메틸렌 클로라이드와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. 유기 층은 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 7 M 메탄올성 암모니아(10 ml) 중에 용해시키고, 생성된 용액은 하룻밤 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드/이소프로판올/트리에틸아민(97/2/1) 내지 메틸렌 클로라이드/이소프로판올/트리에틸아민(95/4/1)의 점진적으로 극성인 화합물을 용출제로 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 증발시키고, 잔류물은 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체(0.210 g)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.57(s, 6H), 1.85-2.30(m, 4H), 3.55-3.75(m, 1H), 3.75-3.90(m, 1H), 3.90-4.20(m, 5H), 4.53(d, 1H), 4.7-4.85(m, 1H), 7.05-7.20(m, 2H), 7.25(s, 1H), 8.15-8.35(m, 2H), 8.50(s, 1H), 8.67(s, 1H); 질량 스펙트럼:(M+H)⁺ 489.

[1044] 실시예 61

[1045] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{1-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일카르보닐]피페리딘-3-일옥시}퀴나졸린

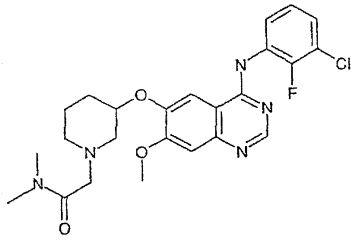


[1046]

[1047] DMF(7.5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드록로라이드(250 mg; 실시예 45에 기술된 바와 같이 제조함), 디이소프로필에틸아민(210 μl) 및 N-메틸-L-프롤린(0.120 g)의 용액에 HATU(0.26 g)를 첨가하고, 상기 혼합물은 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. DMF는 감압 하에서 제거하고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드(50 ml) 중에 용해시키고, 중탄산 나트륨(50 ml), 이어서 물(50 ml)로 세척하였다. 이어서, 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(96/4)을 용출제로 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 예상된 생성물을 함유하는 분획은 증발시켜 포말상 물질을 얻었다. 이 포말상 물질은 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중에 용해시키고, 이소헥산(50 ml)을 첨가하여 결정화함으로써 2개의 부분입체 이성질체의 혼합물(0.130 g)을 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d₆) 1.43-1.62(m, 2H), 1.66-1.95(m, 4H), 1.96-2.18(m, 4H), 2.20-2.29(m, 2H), 2.67-2.80(m, 1H), 2.96(m, 1H), 3.03-3.20(m, 1H), 3.51-3.80(m, 2H), 3.80-4.05(m, 4H), 4.51-4.68(m, 1H), 7.22-7.31(m, 2H), 7.47-7.59(m, 2H), 7.89(m, 1H), 8.39(s, 1H), 9.55(m, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 514.

[1048] 실시예 62

[1049] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(N,N-디메틸카르바모일메틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린

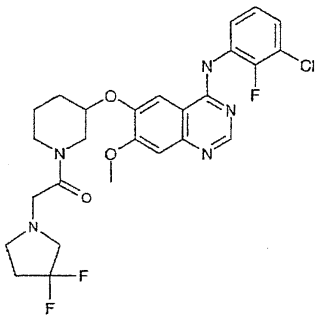


[1050]

[1051] DMF(5 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드로클로라이드 (250 mg) 및 탄산 칼륨(1.19 g)의 혼합물에 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드(105 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 용매는 증발시켰다. 이어서, 메틸렌 클로라이드/메탄올(96/4)를 용출제로 이용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 포말상 물질을 얻었다. 이를 디에틸 에테르 및 이소헥산으로 분쇄하여 백색 고체(105 mg)로 표제의 생성물을 얻었다; ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 1.45(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.78(m, 1H), 2.10(m, 1H), 2.26(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.65-2.77(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.04(m, 1H), 3.22(s, 2H), 3.94(s, 3H), 4.62(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.29(m, 1H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.38(s, 1H), 9.59(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 488.

[1052] 실시예 63

[1053] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린

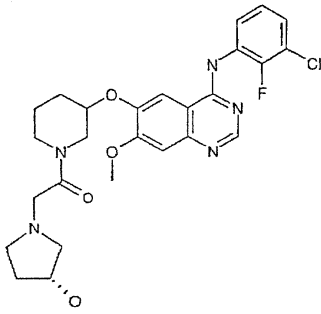


[1054]

[1055] 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드로클로라이드(250 mg) 및 디이소프로필에틸아민(373 μl) 용액에 클로로아세틸 클로라이드(47 μl)를 첨가하고, 상기 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 3,3-디플루오로피롤리딘 히드로클로라이드(Synthetic Letters, 1995, 1, 55-57; 328 mg)를 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 중탄산 나트륨(10 ml)으로 세척하고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 포말상 물질을 얻었다. 이 포말상 물질을 메틸렌 클로라이드(5 ml)에 용해시키고, 이소헥산(50 ml)을 첨가하여 결정화함으로써 표제의 생성물(102 mg)을 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼: (DMSO d6) 1.45-1.57(m, 1H), 1.73-1.95(m, 2H), 1.98-2.18(m, 2H), 2.18-2.33(m, 1H), 2.63-2.75(m, 1H), 2.77-2.85(m, 1H), 2.85-2.99(m, 1H), 3.04-3.19(m, 1H), 3.21-3.29(m, 1H), 3.37-3.50(m, 2H), 3.52-3.70(m, 2H), 3.77-3.99(m, 4H), 4.63(m, 1H), 7.21-7.29(m, 2H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.87(d, 1H), 8.39(s, 1H), 9.55(d, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H)⁺ 550.

[1056] 실시예 64

[1057] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{1-[[3-(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]아세틸]피페리딘-3-일옥시}퀴나졸린



[1058]

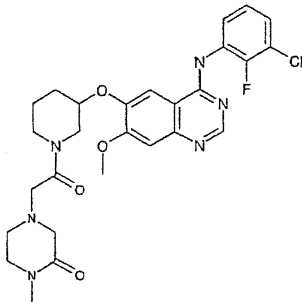
[1059] 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드로클로라이드(250 mg) 및 디이소프로필에틸아민(373 μ l) 용액에 클로로아세틸 클로라이드(47 μ l)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. (R)-(+)-3-피롤리딘올(202 mg)을 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 중탄산 나트륨(10 ml)으로 세척하고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 포말상 물질을 얻었다. 이 물질을 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중에 용해시키고, 이소헥산(50 ml)을 첨가하여 정제함으로써 2개의 부분입체 이성질체의 혼합물(68 mg)을 얻었다; ^1H NMR 스펙트럼: (DMSO d_6 , 100 $^\circ\text{C}$) 1.52(m, 2H), 1.87(m, 3H), 2.09(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.77(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.36(d, 1H), 3.53(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.15(m, 1H), 4.23(m, 1H), 4.53(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.89(s, 1H), 8.38(s, 1H), 9.24(br s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$ 530.

[1060]

실시예 65

[1061]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[[1-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)아세틸] 피페리딘-3-일옥시]퀴나졸린



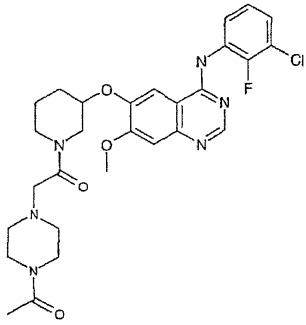
[1062]

[1063] 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드로클로라이드(250 mg) 및 디이소프로필에틸아민(373 μ l)의 용액에 클로로아세틸 클로라이드(47 μ l)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 1-메틸-피페라진-2-온(195 mg)을 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 중탄산 나트륨(10 ml)으로 세척하고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 포말상 물질을 얻었다. 이 물질은 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중에 용해시키고, 이소헥산(50 ml)을 첨가하여 결정화시킴으로써 표제의 화합물(177 mg)을 얻었다; ^1H NMR 스펙트럼: (DMSO d_6 , 100 $^\circ\text{C}$) 1.57(m, 1H), 1.91(m, 2H), 2.08(m, 1H), 2.67-2.85(m, 5H), 3.08(s, 2H), 3.18(m, 3H), 3.32(d, J=15 Hz, 1H), 3.47-3.60(m, 2H), 3.71-3.83(m, 2H), 3.95(s, 3H), 4.57(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.89(s, 1H), 8.40(s, 1H), 9.23(br s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$ 557.

[1064]

실시예 66

[1065] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{1-[(4-아세틸피페라진-1-일)아세틸]피페리딘-3-일옥시}퀴나졸린



[1066]

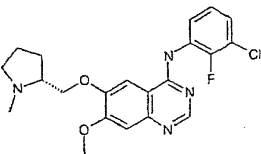
[1067] 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중의 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린 디히드로클로라이드(250 mg) 및 디이소프로필에틸아민(373 μ l)의 용액에 클로로아세틸 클로라이드(47 μ l)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 1-아세틸피페라진(292 mg)을 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 중탄산 나트륨(10 ml)으로 세척하고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(100/0 내지 95/5)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 포말상 물질을 얻었다. 이 물질을 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중에 용해시키고, 이소헥산(50 ml)을 첨가하여 결정화함으로써 표제의 화합물(73 mg)을 얻었다; $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼: (DMSO d_6 , 100 $^\circ\text{C}$) 1.55(m, 1H), 1.88(m, 2H), 1.92(s, 3H), 2.11(m, 1H), 2.30-2.48(m, 4H), 3.10(d, 1H), 3.28(d, 1H), 3.34(m, 4H), 3.56(m, 2H), 3.73(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.56(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.90(s, 1H), 8.38(s, 1H), 9.27(m, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$ 571.

[1068]

실시예 67

[1069]

4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2R)-1-메틸피롤리딘-2-일] 메톡시}퀴나졸린



[1070]

[1071] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시] 퀴나졸린 디히드로클로라이드(250 mg) (실시예 32에 기술한 바와 같이 제조함), 포름산(5 ml) 및 포름알데히드(물 중의 37% w/v)(2.5 ml)의 혼합물은 85 $^\circ\text{C}$ 로 1 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물은 진공 하에서 증발시키고, 톨루엔과 함께 공비시키고, 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO_3 사이에서 분배하였다. 유기 층은 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물은 메틸렌 클로라이드/메탄올(암모니아로 포화)(98/2-94/6)의 점진적으로 극성인 혼합물을 용출제로 이용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 합하고, 진공 하에서 증발시켜 무색의 검상 물질을 얻고, 이 물질을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에서 건조하여 백색 고체(0.15 g)로 표제의 화합물을 얻었다; $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼: (DMSO d_6) 1.55-1.83(m, 3H); 1.95-2.10(m, 1H); 2.20-2.35(m, 1H); 2.45(s, 3H); 2.68-2.85(m, 1H); 2.93-3.10(m, 1H); 3.92(s, 3H); 3.92-4.15(m, 2H); 7.19(s, 1H); 7.20-7.30(m, 1H); 7.40-7.55(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.36(s, 1H); 9.57(s, 1H); 질량 스펙트럼: (M+H) $^+$ 417.

[1072]

실시예 68

[1073]

약학 조성물

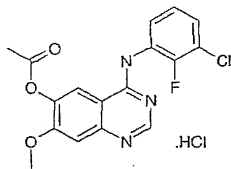
[1074] 이하, 본원에 기술한 바와 같은 본 발명의 대표적인 약학 제형을 기술한다. 이는 인간에서 치료적 용도 또는 예방적 용도로 사용할 수 있으면 활성 성분은 화합물 X로 표기한다:

[1075]	(a) 정제 I	mg/정제
[1076]	화합물 X	100

- [1077] 락토즈 유립 약전 182. 75
- [1078] 크로스카멜로스 나트륨 12.0
- [1079] 옥수수 전분 페이스트(5 %w/v 페이스트) 2.25
- [1080] 마그네슘 스테아레이트 3.0
- [1081] (b) 주사액 I (50 mg/ml)
- [1082] Compound X 5.0% w/v
- [1083] 1M 수산화 나트륨 용액 15.0% v/v
- [1084] 0. 1M 염산(pH 7.6 까지)
- [1085] 폴리에틸렌 글리콜 400 4.5% w/v
- [1086] 주사용수 100% 까지.
- [1087] 상기 제제는 약학 분야에 잘 알려진 통상의 방법으로 얻을 수 있다. 예를 들어, 정제는 성분들을 함께 블렌딩하고, 혼합물을 정제로 압착하여 얻을 수 있다.

[1088] **참조예 1**

[1089] 6-아세톡시-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드



[1090]

[1091] 6-아세톡시-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(WO 01/66099의 실시예 25-5에 기술한 바와 같이 제조함, 6.00 g, 23.8 mmol) 및 3-클로로-2-플루오로아닐린(3.46 g, 23.8 mmol)은 이소프로판올(200 ml) 중에 현탁시켰다. 혼합물은 환류하에 80℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 아세토니트릴로부터 결정화하여 연분홍 결정 고체(8.16 g, 92%)로 히드로클로라이드 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 2.37(s, 3H), 4.00(s, 3H), 7.34(ddd, 1H), 7.48(s, 1H), 7.52(ddd, 1H), 7.61(ddd, 1H), 8.62(s, 1H), 8.86(s, 1H); 질량 스펙트럼: 362.4, 364.4.

[1092] **참조예 2**

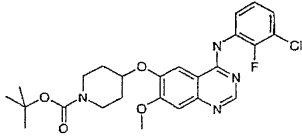
[1093] 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린

[1094] 메탄올(200 ml) 중에 6-아세톡시-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드(참조예 1, 8. 72 g, 21.9 mmol)를 용해시켰다.

[1095] 진한 수성 암모니아(15 ml)를 첨가하고, 용액은 2시간 동안 교반하면서 50℃로 가열하여 크림색 고체의 침전을 형성시켰다. 이 고체는 여과로 수집하고, 디에틸 에테르(3 x 200 ml)로 세척하고, 60℃ 및 오산화 2인 상의 진공 하에서 건조하여 회색 고체(5.40 g, 77%)로 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 3.95(s, 3H), 7.19(s, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.64(s, 1H), 8.32(s, 1H), 9.43(s, 1H), 9.67(br. s, 1H); 질량 스펙트럼: 320.4, 322.4.

[1096] **참조예 3**

[1097] 6-[[1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

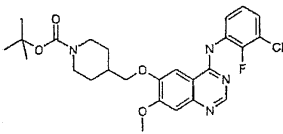


[1098]

[1099] DMA(50 ml) 중에 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(참조예 2, 1870 mg, 5.85 mmol)을 용해시켰다. tert-부틸 (4-메탄설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001,49(7), 822-829에 기술된 바와 같이 제조함; 490 mg, 1.76 mmol) 및 플루오르화 세슘(890 mg, 5.85 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물은 교반하면서 85°C로 가열하였다. 2 시간, 4 시간 및 6 시간 간격으로, 상기 반응 혼합물에 상기한 양의 tert-부틸 (4-메탄설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 및 플루오르화 세슘을 첨가하였다. 최종 첨가후 추가로 6 시간 동안 85°C에서 계속 가열하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 DCM(150 ml) 및 H₂O(150 ml) 사이에서 분배하였다. 수성 층은 DCM(4 x 100 ml)으로 추출하고, 추출물은 DCM 층과 합했다. 합한 DCM 분획은 MgSO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물은 DCM 중의 0~2.5%(7:1 MeOH/진한 수성 NH₄OH)를 용출제로 이용하는 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분획은 합하고, 증발시켜 연갈색 포말상 물질(2.40 g, 58%, 잔류 DMA의 2.3 당량)로 표제의 화합물을 얻었다; ¹H NMR: 1.40(s, 9H), 1.60-1.65(m, 2H), 1.95-2.00(m, 2H), 3.20-3.25(m, 2H), 3.65-3.70(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.68(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.85(s, 1H), 8.36(s,1H), 9.53(s,1H); 질량 스펙트럼: 503.5, 505.5

[1100] **참조예 4**

[1101] 6-[[1-(tert-부톡시카르보닐) 피페리딘-4-일] 메톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린

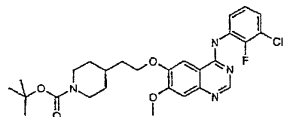


[1102]

[1103] DMA(35 ml) 중에 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(참조예 2,700 mg, 2.19 mmol)을 용해시켰다. 탄산 칼륨(1209 mg, 8.76 mmol) 및 tert-부틸 4-(톨루엔-4-설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(WO 94/27965의 실시예 1에 기술한 바와 같이 제조함; 808 mg, 2.19 mmol)을 첨가하고, 혼합물은 80°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 물(100 ml)과 DCM(100 ml) 사이에서 분배하였다. 수성 층은 DCM(3 x 100 ml)으로 추출하고, 추출물은 DCM 층과 합했다. 합한 DCM 분획은 실리콘 처리한 여과지를 통해 여과하고, 증발시켜 갈색 고체(1290 mg, 98%)로 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 1.20(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.82(m, 2H), 2.03(br. m, 1H), 2.70-2.85(br. m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.95-4.05(br. m, 2H), 3.98(d, 2H), 7.19(s, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.76(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.57(s, 1H); 질량 스펙트럼: 517.3, 519.3.

[1104] **참조예 5**

[1105] 6-[[2-(1-tert-부톡시카르보닐) 피페리딘-4-일] 에톡시]-4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린



[1106]

[1107] DMA(25 ml) 중에 4-(3-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린(참조예 2, 500 mg, 1.56 mmol)을 용해시켰다. 탄산 칼륨(864 mg, 6.26 mmol) 및 tert-부틸 4-[2-(메탄설포닐옥시)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트(US 5252586의 실시예 20에 기술한 바와 같이 제조함; 504 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 혼합물은 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 물(100 ml)과 DCM(100 ml) 사이에서 분배하였다. 수성 층은 DCM(3 x 100 ml)으로 추출하고, 추출물은 DCM 층과 합했다. 합한 DCM 분획은 실리콘 처리한 여과지를 통해 여과하고, 증발시켜 갈색 포말상 물질(830 mg, 100%)로 생성물을 얻었다; ¹H NMR: 1.00-

1.18(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.65-1.80(m, 5H), 2.65-2.75(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.93(m, 2H), 4.15(t, 2H), 7.18(s, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.77(s, 1H), 8.36(s, 1H), 9.54(s, 1H); 질량 스펙트럼: 531.6, 533.6.