

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 215/54

(45) 공고일자 2005년11월30일
(11) 등록번호 10-0531969
(24) 등록일자 2005년11월23일

(21) 출원번호	10-1999-7009125	(65) 공개번호	10-2001-0006047
(22) 출원일자	1999년10월04일	(43) 공개일자	2001년01월15일
번역문 제출일자	1999년10월04일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/006480	(87) 국제공개번호	WO 1998/43960
국제출원일자	1998년04월02일	국제공개일자	1998년10월08일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 가나, 감비아, 기니 비사우, 인도네시아, 싱가포르, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 08/826,604 1997년04월03일 미국(US)

(73) 특허권자 와이어쓰 홀딩스 코포레이션
미합중국 뉴저지 07940 매디슨 파이프 지랄다-팜즈

(72) 발명자 위스너알란
미국뉴욕주10502아드슬리우드애비뉴31

존슨버나드딘
미국뉴욕주10980스토니포인트파크로드47

라이크마빈프레드
미국뉴욕주10901서펜서머셋드라이브3아파트먼트10엠

플로이드미들톤브라우너2세

미국뉴욕주10901서펀바블링브룩레인5

키첸더글라스비.

미국뉴욕주12303쉐넥타디수잔레인6978

초우웨이-류

미국뉴욕주10956뉴시티베벌리플레이스7

(74) 대리인

이병호

김영관

홍동오

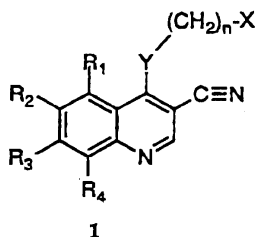
심사관 : 신영신

(54) 치환된 3-시아노 퀴놀린, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 그의 제조방법

요약

본 발명은 단백질 타이로신 키나아제의 억제제인 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 제공한다.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

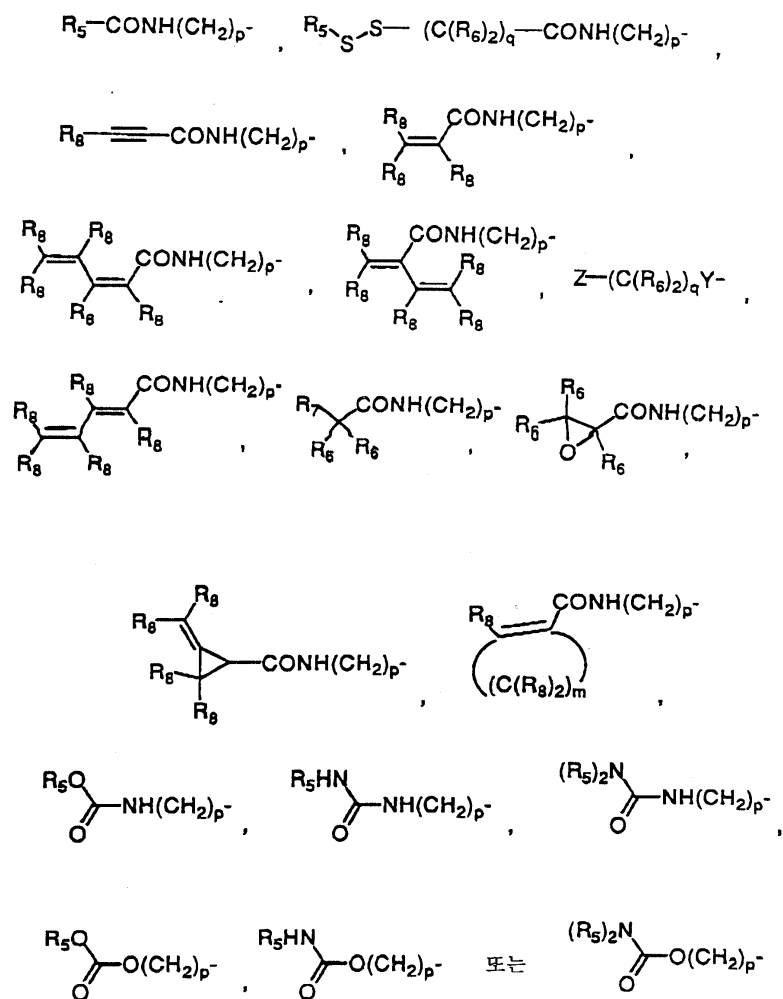
X는 치환되지 않거나 치환된 사이클로알킬, 피리디닐, 피리미디닐 또는 페닐 환이고,

n은 0 또는 1이고,

Y는 -NH-, -O-, -S- 또는 -NR-이고,

R은 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 하이드록시메틸, 할로메틸, 알카노일옥시, 알케노일옥시, 알키노일옥시, 알카노일옥시메틸, 알케노일옥시메틸, 알키노일옥시메틸, 알콕시메틸, 알콕시, 알킬티오, 알킬설퍼닐, 알킬설폰, 알킬설폰아미도, 알케닐설폰아미도, 알키닐설폰아미도, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 카보알콕시, 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 아미노, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, N-알킬아미노알킬, N,N-디알킬아미노알킬, 페닐아미노, 벤질아미노,



이코,

R₅는 치환되지 않거나 치환된 알킬 또는 페닐이며;

R₆은 수소, 알킬 또는 알케닐이고;

R₇은 클로로 또는 브로모이고;

R₈은 수소, 알킬, 아미노알킬, N-알킬아미노알킬, N,N-디알킬아미노알킬, N-사이클로알킬아미노알킬, N-사이클로알킬-N-알킬아미노알킬, N,N-디사이클로알킬아미노알킬, 모르폴리노-N-알킬, 피페리디노-N-알킬, N-알킬-피페리디노-N-알킬, 아자사이클로알킬-N-알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 카복시, 카보알콕시, 페닐, 카보알킬, 클로로, 플루오로 또는 브로모이고;

Z는 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 모르폴리노, 피페라지노, N-알킬피페라지노 또는 피롤리디노이고;

m은 1 내지 4이고;

q는 1 내지 3이고;

p 는 0 내지 3이고;

인접한 탄소원자 상에 위치하는 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 어느 것이라도 함께 2가 라디칼 $-O-C(R_8)_2-O-$ 을 형성할 수 있고,

단, Y가 $-NH-$ 이고 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 수소이고 n이 0인 경우, X는 2-메틸페닐이 아니다.

색인어

치환된 3-시아노 퀴놀린, 단백질 타이로신 키나아제의 억제제, 세포 증식 억제, 항암제, 다낭성 신장병 치료제.

명세서

기술분야

본 발명은 치환된 3-시아노 퀴놀린 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 이의 염에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은, 성장 인자 수용체 단백질 타이로신 키나아제(PTK)의 작용을 억제함으로써 특정 세포유형의 비정상적인 성장을 억제한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 PTK가 조절되지 않음으로써 발생하는 특정 질환들을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 항암제이며, 포유동물의 암을 치료하는데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 포유동물의 다낭성 신장 질환을 치료하는데 유용하다. 본 발명은 또한 당해 3-시아노 퀴놀린 화합물의 제조, 암 및 다낭성 신장 질환 치료에 사용되는 이의 용도, 및 이를 함유하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

단백질 타이로신 키나아제는, ATP로부터 인산염기를 단백질 기질에 있는 타이로신 잔기로 전달하는 과정을 촉매하는 효소의 하나이다. 단백질 타이로신 키나아제는 정상 세포에서는 확실하게 작용한다. 많은 성장 인자 수용체 단백질이 타이로신 키나아제로서 작용하고 이러한 방식에 의해 신호화를 달성한다. 성장 인자와 상기 수용체의 상호작용은 정상적인 세포 성장 조절에 필요하다. 그러나, 어떤 상황에서는, 돌연변이 또는 과잉발현의 결과로, 상기 수용체들이 조절되지 않는데, 그 결과 세포증식이 제어되지 않아 종양 증식을 초래하고 궁극적으로는 암으로 알려진 질환을 초래할 수 있다[참고: Wilks A.F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) 및 Parsons, J.T.;Parsons, S.J., *Important Advances in Oncology*, DeVita V.T. Ed., J.B.Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. 상기 성장 인자 수용체 키나아제 및 이의 원-종양 유전자(proto-oncogene)들 중에서, 그 정체가 확인되었고 본 발명 화합물의 표적이 되는 것은, 상피세포 성장 인자 수용체 키나아제(EGF-R 키나아제, erbB 종양 유전자의 단백질 생산물)와 erbB-2(neu 또는 HER2 라고도 함) 종양 유전자에 의해 생긴 생산물이다. 인산화는, 세포 분열 발생에 필요한 신호이고 키나아제의 과잉발현 또는 변이는 암과 관련되어 있기 때문에, 이러한 인산화의 억제제인 단백질 타이로신 키나아제 억제제는, 암 치료 및 기타 비제어성 또는 비정상적 세포 성장으로 특징되는 질환을 치료하는데 유용할 것이다. 예컨대, erbB-2 종양 유전자 생성물인 수용체 키나아제의 과잉발현은 사람의 유방암 및 난소암과 관련된다[참고: Slamon, D.J., et al., *Science*, 244, 707 (1989) and *Science*, 235, 1146 (1987)]. EGF-R 키나아제의 탈조절은 상피세포성 종양[참고: Reiss, M., et al., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], 유방 종양[참고: Macias, A., et al., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] 및 다른 주요 기관에 관련된 종양[참고: Gullick, W.J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)]과 연관된다. 조절되지 않은 수용체 키나아제의 역할이 암의 병인론에 있어서 중요하기 때문에, 최근의 많은 연구들은 특이적 PTK 억제제를 잠재적인 항암 치료제로 개발하는 문제를 다루고 있다[참고: Burke, T.R., *Drugs Future*, 17, 119 (1992) and Chang, C.J.; Geahlen, R.L., *J. Nat. Prod.*, 55, 1529 (1992)].

EGF 수용체의 탈조절은 또한 다낭성 신장 질환으로 기재된 질환에서 상피세포성 성장의 한 인자로 공지되었다[참고: Du, J., Wilson P.D., *Amer. J. Physiol.*, 269 (2 Pt 1), 487 (1995); Nauta J., et al., *Pediatric Research*, 37(6), 75 (1995); Gattone V.H., et al., *Developmental Biology*, 169(2), 504 (1995); Wilson P.D., et al., *Eur. J. Cell Biol.*, 61(1), 131, (1993)] 결과적으로, EGF 수용체의 촉매 기능을 억제하는 본 발명의 화합물은 이러한 질환 치료에 유용하다.

마이토겐-활성화 단백질 키나아제(MAPK) 경로는, 성장 인자로부터 세포 핵에 이르는 세포성 신호 변환 체계에 있어서 주요 경로이다. 이 경로에는 두가지 레벨 즉, MAP 키나아제 키나아제(MAPKK)와 그 기질인 MAP 키나아제(MAPK)가 개입되어 있다. MAP 키나아제측에는 서로 다른 동형이 존재한다(Rony Seger and Edwin G. Krebs, *FASEB*, Vol. 9, 726, June 1995 참조). 본 발명의 화합물은 상기 두가지 키나아제, 즉 MAP 키나아제 키나아제(MEK)와 이의 기질인 MAP 키나아제(EPK)의 작용을 억제할 수 있다. MEK는 raf족 구성원 등 역행성(upstream) 키나아제에 의해 두개의 세린 잔기에 인산화됨으로써 활성화된다. 활성화 되는 경우, MEK는 ERK의 트레오닌 및 타이로신 잔기상의 인산화를 촉매한다. 그 다음, 활성화 ERK는 fos 및 jun과 같이 핵에 존재하는 전사 인자 또는 PXT/SP 서열을 가진 다른 세포성 표적을 인산화시킴으로써 활성화시킨다. p42 MAPK인 ERK는 세포 증식 및 분화에 필수적인 것으로 밝혀졌다. MEK 또는 ERK의 과잉발현 및

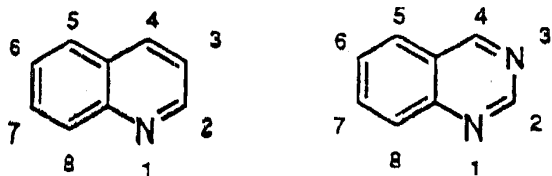
/또는 과잉활성화는 사람의 여러 암과 관련된 것으로 밝혀졌다(예를 들면, Virnala S. Sivararnan, Hsien-yu Wang, Gerard J. Nuovo, and Craig C. Malbon, *J. Clin. Invest* Vol. 99, No.7 April 1997). MEK를 억제하면 ERK의 활성화가 방지되며, 후속적으로 세포내 ERK 기질의 활성화가 방지되며, 그 결과 세포 성장 자극이 억제되고 ras 형질전환 세포의 표현형이 역전된다는 것이 밝혀졌다[참고: David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges, and Alan R. Saltiel, PNAS, Vol. 92, 7686, August 1995]. 하기에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 MEK와 ERK의 맞물린 작용을 억제할 수 있기 때문에, 조절되지 않은 세포 증식으로 특징되고 적어도 부분적으로 MAPK 경로에 의존하는, 암과 같은 질환을 치료하는데 유용하다.

상피세포 키나아제(ECK)는 EPH(에리스로포이에틴 생성 혈중)족에 속하는 수용체 단백질 타이로신 키나아제(RPTK)이다. 비록 처음에는 상피 계통-특이적 타이로신 키나아제로 확인되었지만, ECK는 계속하여 혈관 내피 세포, 평활근 세포 및 섬유아세포에서 발현되는 것으로 관찰되었다. ECK는, 세개의 피브로넥틴 제III형 반복 단위에 뒤따르는 시스테인 풍부 영역으로 이루어진 세포외 리간드-결합 도메인을 가진, 제I형 막통과 당단백이다. ECK의 세포내 도메인은 ECK기능을 반영하는 신호 변환 체계를 개시시키는 타이로신 키나아제 촉매 도메인을 갖는다. ECK는 결합한 후 계속하여 그 상대방 수용체인 Eph-관련 키나아제(LERK)-1을 위한 리간드에 의해 활성화되는데, 상기 리간드는 IL-1 또는 TNF와 같은 염증촉진성 시토킨에 의해, 계통-비제한 방식에 의해 용이하게 유도될 수 있는 즉시형 초기 반응 유전자 생성물이다. 가용성 LERK-1은 각막 혈관생성 쥐 모델에서 ECK를 자극함으로써 부분적으로 혈관생성을 자극하는 것으로 보였다. 정상적인 세포와 달리, 다양한 계통의 종양 세포들은 구조적으로 LERK-1을 발현하며 이러한 발현은 저산소증 및 염증촉진성 시토킨에 의해 추가로 상향 조절(upregulated)될 수 있다. 상기 다수의 종양 세포들은 또한 정상 세포보다 ECK를 농도로 발현시키며, 이로써 ECK:LERK-1 상호작용을 거쳐 오토크린 자극 기회를 만든다. ECK와 LERK-1의 발현 증가는, 비침입성 수평상 성장의 흑색종이 고침입성의 수직 성장 전이성 흑색종으로 전환되는 것과 상호 관련된다. 이와 함께, ECK:LERK-1 상호작용은 종양 성장 촉진 효과 및 혈관형성 효과를 통해, 종양 성장을 촉진시킨다고 믿어진다. 따라서, ECK가 LERK-1에 결합하여 교차 연결됨으로써 유도된 신호 체계를 매개하는 ECK 타이로신 키나아제 활성을 억제시키면 암, 염증 질환 및 과증식 장애에 치료적으로 유리할 수 있다. 다음에서 보는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 ECK의 타이로신 키나아제 활성을 억제시키므로 전술한 장애를 치료하는데 유용하다.

대부분의 고형 종양의 성장은, 혈관 내피세포의 활성화, 증식 및 이동이 수반되는 혈관형성 및 이의 모세관으로의 후속 분화에 의존한다. 종양의 신생혈관형성으로 인해, 혈류로부터의 산소 및 영양소에 접근하는 것이 가능하며 적절한 관류가 가능하다. 따라서, 혈관형성을 억제하는 것은 암 뿐 아니라 류마티스 관절염, 건선, 당뇨병 망막증, 노화와 관련된 반점성 퇴행 등 다수의 만성 질환에 있어 중요한 치료 전략이다. 종양 세포들은 많은 혈관형성 분자를 생산한다. 혈관 내피 성장 인자(VEGF)는 이러한 혈관형성 인자의 하나이다. PDGF족의 한 구성원이고 디설파이드-결합된 동형이합체인 VEGF는 내피 세포-특이적 마이트젠이며 질환 조직에 있는 혈관 내피의 투과성을 상당히 증가시키는 것으로 알려져 있다. 또한, VEGF는 내피 세포의 노화 방지 생존 인자이다. 체내, 핵이 있는 거의 모든 조직은 저산소증, 글루코오스 고갈, 당화 생성물(advanced glycation product), 염증성 시토킨 등의 다양한 자극에 반응하여 VEGF를 발현시킬 수 있는 능력이 있다. VEGF의 성장 촉진 혈관형성 효과는, 주로 그 신호 수용체, 키나아제 삽입 도메인 함유 수용체(Kinase insert Domain containing Receptor, KDR)를 통해 매개된다. KDR의 발현은 대부분의 내피세포에서는 저조하다; 그러나, 혈관형성제를 이용해 활성화시키면 내피세포상의 KDR이 상당히 상향 조절된다. 대부분의 혈관생성 혈관은, KDR을 높은 수준으로 발현한다. KDR은 7개의 면역글로불린 유사 영역과, 키나아제-삽입 영역에 의해 분리된 타이로신 키나아제 촉매 영역을 함유하는 한개의 세포질 도메인으로 이루어진, 세포외 VEGF-결합 도메인을 갖는 수용체 단백질 타이로신 키나아제이다. VEGF에 결합하면 KDR이 이량체화되며 이로 인해 KDR이 자동으로 인산화되고 신호체계가 개시된다. KDR의 타이로신 키나아제 활성화는 VEGF 수용체로서 작용하는 그 기능 효과(functional effect)를 매개하는데 필수적이다. KDR의 촉매 활성을 억제시켜 KDR-매개의 기능 효과를 억제시키는 것은, 암과 같은 혈관생성 질환을 치료하는데 중요한 치료전략이라 여겨진다. 다음에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 KDR의 타이로신 키나아제 활성을 억제시키므로 전술한 질병 상태를 치료하는데 유용하다.

전술한 유용성 외에도, 본 발명의 일부 화합물들은 본 발명의 다른 화합물들을 제조하는데 사용된다.

본 발명의 화합물은 특정한 치환된 3-시아노 퀴놀린이다. 본 특허 출원 전체에 걸쳐서 퀴놀린 환 시스템은 하기 구조식에서 보는 바와 같이 번호를 붙이며, 퀴나졸린 환 시스템 번호 붙임은 다음과 같다:



단백질 타이로신 키나아제 억제제로서의 생물학적 활성을 가진 3-시아노 퀴놀린은 보고된 바 없다. 고농도에서 위내 (H^+/K^+)-ATP아제 억제 활성을 갖고 4-(2-메틸 아닐리노) 치환체로 치환된 3-시아노 퀴놀린이 문헌에 기재되어 있다 [참고: Ife R.J., et al., *J. Med. Chem.*, 35(18), 3413 (1992)].

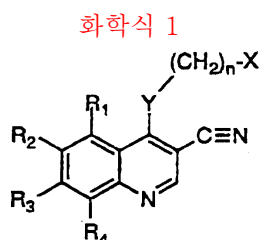
3-시아노 치환체를 갖지 않으며 본 발명의 화합물과는 달리 4번 위치가 비치환된, 단백질 타이로신 키나아제 억제제로 보고된 퀴놀린이 있다[참고: Gazit A., et al., *J. Med. Chem.*, 39(11), 2170 (1996)]. 3-피리딜 치환체를 갖고 4번 위치가 치환되지 않은 퀴놀린류가 혈소판 유래의 성장 인자 수용체 키나아제의 억제제로 문헌에 기재되어 있다[참고: Dolle R.E., et al., *J. Med. Chem.*, 372, 2627 (1994) and Maguire M.P., et al., *J. Med. Chem.*, 372, 129 (1994)]. 특허 출원 WO 96/09294는, 5번 내지 8번 위치에는 매우 다양한 치환체를 가지나 3번 위치에는 반드시 수소 원자를 갖는 4-아닐리노 퀴놀린을 포함하는 단백질 타이로신 키나아제의 억제제를 기재하고 있다. 미국 특허 제5,480,883호는 단백질 타이로신 키나아제 억제제인 퀴놀린 유도체를 기재하고 있으나 이 유도체들은 본 발명의 화합물에 함유된, 3-시아노 그룹을 포함하는 독특한 치환체의 조합을 갖지 않는다.

퀴놀린 외에도, 몇몇 점에서 본 발명의 화합물과 유사한 특정 퀴나졸린 유도체들이 단백질 타이로신 키나아제의 억제제로 알려져 있다. 유럽 특허 출원 EP-92305703.8호는 5번 내지 8번 위치 클로로, 삼불화메틸, 또는 니트로기와 같은 간단한 치환체를 포함하는 4-아닐리노퀴나졸린을 기재하고 있다. EP-93300270.1호 출원은, 유사하지만 현재 5번 내지 8번 위치에 훨씬 더 다양한 치환체를 갖는 화합물을 기재하고 있다. WO-9609294호 출원은 5번 내지 8번에 유사한 치환체를 갖고 4번 위치에 몇몇 다중환체로 이루어진 치환체를 갖는 화합물을 기재하고 있다. 일부 간단히 치환된 퀴나졸린 역시 WO-9524190호, WO-9521613호 및 WO-9515758호에 기재되어 있다. EP-93309680.2호 및 WO-9523141호는 4번 위치에 붙은 아릴 그룹이 다양한 헤테로환 구조일 수 있는 유사한 퀴나졸린 유도체들을 다루고 있다. EP-94305195.3호 출원은 치환체중 알케노일아미노 및 알키노일아미노기를 6번 위치에 갖고 7번 위치에는 할로젠 원자를 갖는 특정 퀴나졸린 유도체를 기재하고 있다. WO-9519774호 출원은 5번 내지 8번 위치에 있는 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 치환된 화합물을 기재하는데, 상기 헤테로환은 매우 다양한 비사이클릭 시스템으로서 좌측 환은 5원 및 6원환 헤테로환인데다 이 좌측 환에는 다양한 치환체가 치환될 수 있다. EP-682027-A1은 PTK에 대한 특정 피롤로피리미딘 억제제를 기재하고 있다. WO-9519970호는 퀴나졸린 기본 골격중 좌측 방향족 환이 넓은 범위의 서로 다른 헤테로사이클릭 환으로 치환되어 있어 결국 억제제가 트리사이클릭이 되는 화합물을 기재하고 있다. WO-94305194.6호는, 임의로 치환된 또 다른 5원환 또는 6원환 헤테로환가 5번 및 6번 위치에 융합되어 있는 퀴나졸린을 기재하고 있다.

전술한 특허 출원외에도, 다수의 간행물이 4-아닐리노퀴나졸린을 기재하고 있다[참고: Fry, D.W., et al., *Science*, 265, 1093 (1994), Rewcastle G.W., et al., *J. Med. Chem.*, 38, 3482 (1995), and Bridges, A.J., et al., *J. Med. Chem.*, 39, 267, (1996)]. PTK 억제제로서 3-시아노 퀴놀린을 기재한 문헌이 공개된 바 없다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염을 제공한다:



상기 화학식 1에서,

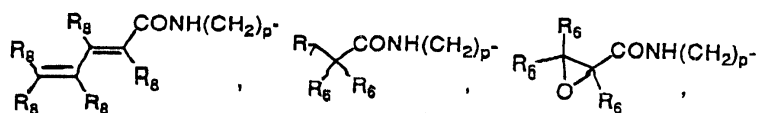
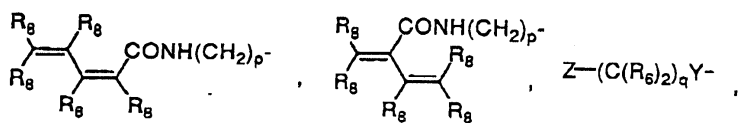
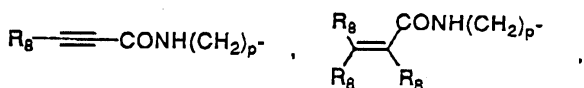
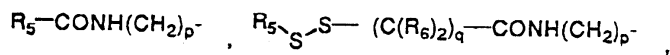
X는 치환되지 않거나 하나 이상의 탄소수 1 내지 6의 알킬로 치환된 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬이거나; 치환되지 않거나 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 아지도, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 피리디닐, 피리미디닐 또는 페닐 환이고,

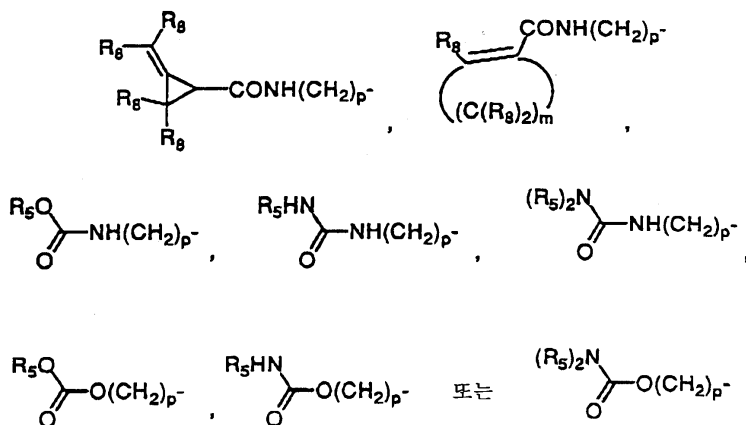
n은 0 또는 1이고,

Y는 -NH-, -O-, -S- 또는 -NR-이고,

R은 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시, 탄소수 2 내지 6의 알키닐옥시, 하이드록시메틸, 할로메틸, 탄소수 1 내지 6의 알카노일옥시, 탄소수 3 내지 8의 알케노일옥시, 탄소수 3 내지 8의 알키노일옥시, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 알케노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 알키노일옥시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 탄소수 1 내지 6의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설퍼닐아미도, 탄소수 2 내지 6의 알케닐설퍼닐아미도, 탄소수 2 내지 6의 알키닐설퍼닐아미도, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 아미노, 하이드록시아미노, 탄소수 1 내지 4의 알콕시아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 2 내지 7의 N-알킬아미노알킬, 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노알킬, 페닐아미노, 벤질아미노,





이고;

R_5 는 치환되지 않거나 하나 이상의 할로젠 원자, 페닐, 또는 하나 이상의 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 니트로, 시아노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬로 치환된 페닐로 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R_6 는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 6의 알케닐이고,

R_7 은 클로로 또는 브로모이고,

R_8 은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 아미노알킬, 탄소수 2 내지 9의 N-알킬아미노알킬, 탄소수 3 내지 12의 N,N-디알킬아미노알킬, 탄소수 4 내지 12의 N-사이클로알킬아미노알킬, 탄소수 5 내지 18의 N-사이클로알킬-N-알킬아미노알킬, 탄소수 7 내지 18의 N,N-디사이클로알킬아미노알킬, 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 모르폴리노-N-알킬, 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 피페리디노-N-알킬, 각각의 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 N-알킬-피페리디노-N-알킬, 탄소수 3 내지 11의 아자사이클로알킬-N-알킬, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 8의 알콕시알킬, 카복시, 탄소수 1 내지 6의 카보알콕시, 페닐, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 클로로, 플루오로 또는 브로모이고,

Z는 아미노, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 알킬아미노, 각각의 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 모르폴리노, 피페라지노, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 N-알킬피페라지노 또는 피롤리디노이고,

m은 1 내지 4이고,

q는 1 내지 3이고,

p는 0 내지 3이고,

인접한 탄소원자 상에 위치하는 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 어느 것이라도 함께 2가 라디칼 $-O-C(R_8)_2-O-$ 을 형성할 수 있고,

단, Y가 $-NH-$ 이고 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 수소이고 n이 0인 경우, X는 2-메틸페닐이 아니다.

상기 약제학적으로 허용가능한 염은, 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 석신산, 말레산, 말론산, 글루콘산, 염산, 브롬산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산 및 이와 유사하게 알려진 허용가능한 산과 같은 유기 및 무기산으로부터 유래된 염이다.

알킬, 알콕시, 알카노일옥시, 알콕시메틸, 알카노일옥시메틸, 알킬설페닐, 알킬설포닐, 알킬설포아미도, 카보알콕시, 카보알킬, 알카노일아미노 아미노알킬, 알킬아미노알킬, N,N-디사이클로알킬아미노알킬, 하이드록시알킬 및 알콕시알킬 치환체의 알킬 부분은 직쇄 및 측쇄 탄소쇄 둘 다를 포함한다. N-사이클로알킬-N-알킬아미노알킬 및 N,N-디사이클로

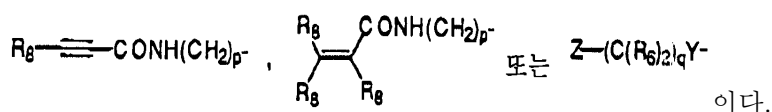
알킬아미노알킬 치환체의 사이클로알킬 부분은 단순 카보사이클뿐만 아니라 알킬 치환체를 함유하는 카보사이클을 포함한다. 알케닐, 알케노일옥시메틸, 알케닐옥시, 알케닐설폰아미도 치환체의 알케닐 부분은 직쇄 및 측쇄 탄소쇄 둘 다를 포함하고, 하나 이상의 불포화 위치를 포함한다. 알킬닐, 알키노일옥시메틸, 알킬닐설폰아미도, 알킬닐옥시 치환체의 알킬닐 부분은 직쇄 및 측쇄 탄소쇄 둘 다를 포함하고, 하나 이상의 불포화 위치를 포함한다. 카복시는 $-CO_2H$ 라디칼로 정의된다. 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시는 $-CO_2R$ 라디칼로 정의되며, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. 카보알킬은 $-COR$ 라디칼로 정의되며, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. 알카노일옥시는 $-OCOR$ 라디칼로 정의되며, 여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. 알카노일옥시메틸은 $R''CO_2CH_2-$ 라디칼로 정의되며, 여기서, R''은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. 알콕시메틸은 $R''OCH_2-$ 라디칼로 정의되며, 여기서 R''은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. 알킬설피닐은 $R''SO_2-$ 라디칼로 정의되며, 여기서, R''은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. 알킬설피닐은 $R''OSO_2-$ 라디칼로 정의되며, 여기서 R''은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. 알킬설폰아미도, 알케닐설폰아미도, 알킬설폰아미도는 $R''SO_2NH-$ 라디칼로 정의되며, 여기서 R''은 각각 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼, 탄소수 2 내지 6의 알케닐 라디칼 또는 탄소수 2 내지 6의 알킬닐 라디칼이다. N-알킬카바모일은 $R''NHCO-$ 라디칼로 정의되며, R''은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이다. N,N-디알킬카바모일은 $R''R'NCO-$ 라디칼로 정의되며, R''은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이고, R'은 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이고, R' 및 R''은 동일하거나 상이할 수 있다. X가 치환될 경우, 일-, 이- 삼-치환되는 것이 바람직하고, 일-치환되는 것이 가장 바람직하다. 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 수소인 것이 바람직하고, 둘 또는 셋이 수소인 것이 가장 바람직하다. 아자사이클로알킬-N-알킬 치환체는 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼 치환된 질소 원자를 함유하는 모노사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모르폴리노-N-알킬 치환체는 질소 원자 중의 하나가 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼로 치환된 모르폴린 환을 의미한다. 피페리디노-N-알킬 치환체는 질소 원자 중의 하나가 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼로 치환된 피페리딘 환을 의미한다. N-알킬-피페리디노-N-알킬 치환체는 질소 원자 중의 하나가 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹으로 치환되고, 나머지 질소 원자가 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼로 치환된 피페리딘 환이다.

알킬 부분을 포함하는 모든 그룹에서, 알킬 부분은 탄소수가 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4이고, 특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 또는 3급-부틸을 포함한다. 알케닐 또는 알킬닐 부분을 포함하는 모든 그룹에서, 알케닐 또는 알킬닐 부분은 탄소수가 바람직하게는 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 2 내지 4이다.

본 발명의 화합물은 비대칭 탄소를 포함할 수 있으며, 이러한 경우, 본 발명의 화합물은 각각의 R 및 S 거울상 이성체와 라세미체를 포함하고, 비대칭 탄소가 하나 이상일 경우에, 각각의 부분입체 이성체, 이의 라세미체 및 각각의 거울상 이성체를 포함한다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 X가 치환되지 않거나 치환된 페닐이거나 이의 약제학적으로 허용되는 염인 것인데, 특히, X가 치환되지 않거나 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알킬닐, 아지도, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐 환인 화합물이다. 가장 바람직하게는 X는 치환되지 않거나 할로젠으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이다.

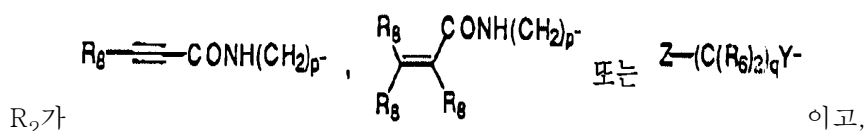
Y는 바람직하게는 그룹 $-NH-$ 이다. 그룹 n은 바람직하게는 0이다. 그룹 R_1 및 R_4 는 바람직하게는 수소이다. 그룹 R_2 는 바람직하게는



그룹 R_3 은 바람직하게는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 또는 $Z-(C(R_6)_2)_qY$ -이다. 그룹 R_6 은 바람직하게는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이다. 그룹 R_8 은 바람직하게는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 12의 N,N-디알킬아미노알킬 또는 모르폴리노-N-알킬(여기서, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다)이다. 그룹 Z는 바람직하게는 각각의 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 6인 디알킬아미노, 또는 모르폴리노이다. 그룹 q는 바람직하게는 2, 3 또는 4이다.

모든 바람직한 그룹 또는 잔기는 임의의 다른 바람직한 그룹과 독립적으로 선택될 수 있다.

본 발명의 화합물의 바람직한 하위-그룹은,
X가 치환되지 않거나 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 아지도, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있는 페닐 환이고,
n이 0 내지 1이고,
Y가 -NH-이고,
 R_1 및 R_4 가 수소이고,

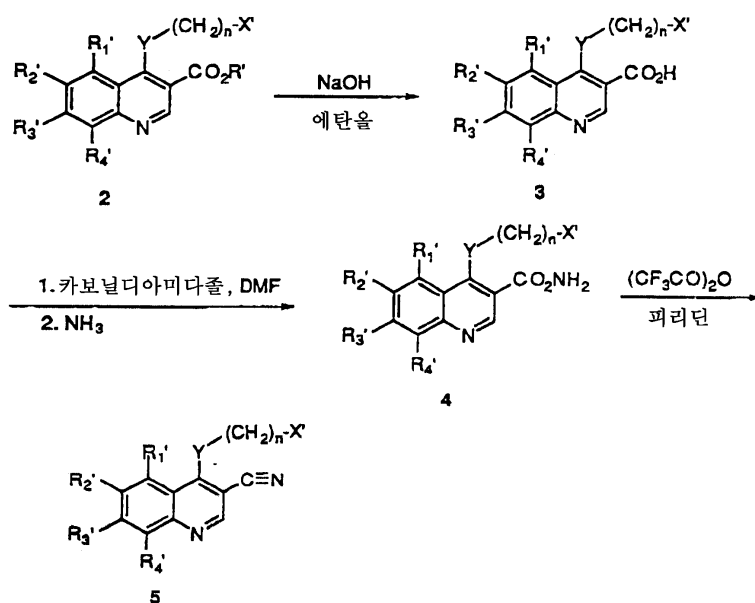


R_3 이 수소, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 또는 $Z-(C(R_6)_2)_qY$ -이고,
 R_6 이 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,
 R_8 이 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 12의 N,N-디알킬아미노알킬 또는 모르폴리노-N-알킬(여기서, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다)이고,
Z가 각각의 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 또는 모르폴리노이고,

q가 1 내지 4이고,
p가 0 내지 3인, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

하기의 반응식 A에 화합물 5를 제공하는 본 발명의 화합물의 제조방법이 기재되어 있다.

반응식 A



상기 반응식 A에서,

Y 및 n은 상기한 바와 같고,

X'는 치환되지 않거나 수소, 할로게노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 할로메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 사이클로알킬 또는 페닐이고,

R₁', R₂', R₃' 및 R₄'는 각각 독립적으로 수소, 할로게노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시, 탄소수 2 내지 6의 알키닐옥시, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 탄소수 1 내지 6의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설포닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설포나미도, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 탄소수 1 내지 4의 알콕시아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노알킬, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 N-알킬카바모일, 탄소수 2 내지 12의 N,N-디알킬카바모일이고,

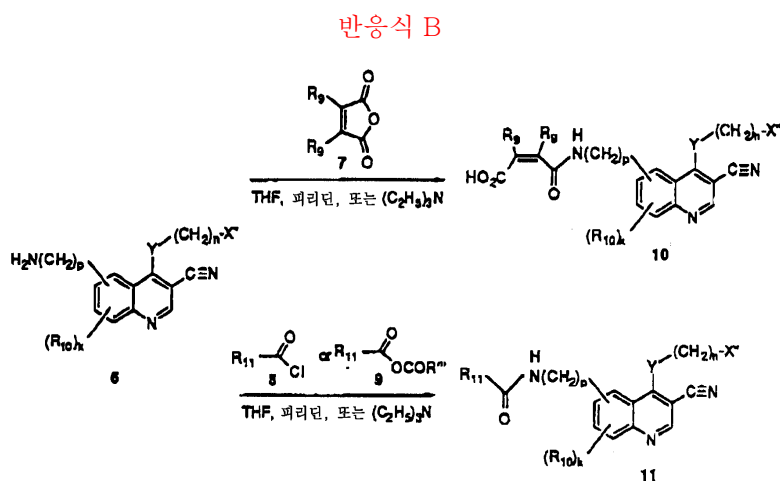
인접한 탄소 원자위에 위치한 임의의 치환체 R₁', R₂', R₃' 또는 R₄'는 서로 2개의 라디칼 -O-C(R₈)₂-O-을 형성할 수 있다.

반응식 A에 기재된 반응 순서에 따라, 화합물 2의 퀴놀린-3-카복실산 에스테르는 염기로 가수분해되어 화합물 3의 카복실산을 제공한다. 화합물 3의 카복실산 그룹은 불활성 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드(DMF)내에서 카보닐디이미다졸과 함께 가열함으로써 아실 이미다졸로 전환된 다음, 암모니아를 첨가하여 화합물 4의 아마이드를 수득한다. 아마이드 작용성 그룹을 탈수제, 예를 들어 피리딘 중의 트리플루오로아세트산 무수물, 불활성 용매중의 오산화인 또는 이의 유사물로 탈수시킴으로써 본 발명의 3-시아노 퀴놀린인 화합물 5를 수득한다. 임의의 중간체가 비대칭 탄소를 갖는 경우에, 이들은 라세미체로서 또는 각각의 R 또는 S 거울상 이성체로서 사용될 수 있는데, 이러한 경우에, 본 발명의 화합물은 각각 라세미체 또는 R 및 S 광학 활성 형태로 존재할 것이다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 필요한 퀴놀린-3-카복실산 에스테르인 화합물 2, 퀴놀린-3-카복실산인 화합물 3 및 퀴놀린-3-카복실계 아마이드인 화합물 4는 이미 당해 분야에 공지되어 있거나 다음의 참조 문헌에 기재된 당해 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다:

Sarges, Reinhard; Gallagher, Andrea; Chambers, Timothy J.; Yeh, Li An, J. Med. Chem., 36,2828(1993); Savini, Luisa; Massarelli, Paola; Pellerano, Cesare; Bruni, Giancarlo, Farmaco, 48(6), 805(1993); Ife, Robert J.; Brown, Thomas H.; Keeling, David J.; Leach, Colin, J. Med. Chem., 35,3413(1992); Hanifin, J. William; Capuzzi, Rosemary; Cohen, Elliott, J. Med. Chem.,12(5), 1096(1969); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., J. Pharm. Sci., 73(8), 1141(1984); Pellerano, C.; Savini, L.; Massarelli, P.; Bruni, G.; Riaschi, A. L, Farmaco, 45(3), 269,(1990);Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., J. Pharm. Sci., 73(8), 114(1984); 특허원 WO 8908105; 미국 특허 4343804; 미국 특허 3470186).

삭제

반응식 B에 화합물 10과 화합물 11을 제공하는 본 발명의 화합물의 제조방법이 기재되어 있다.



상기 반응식 B에서,

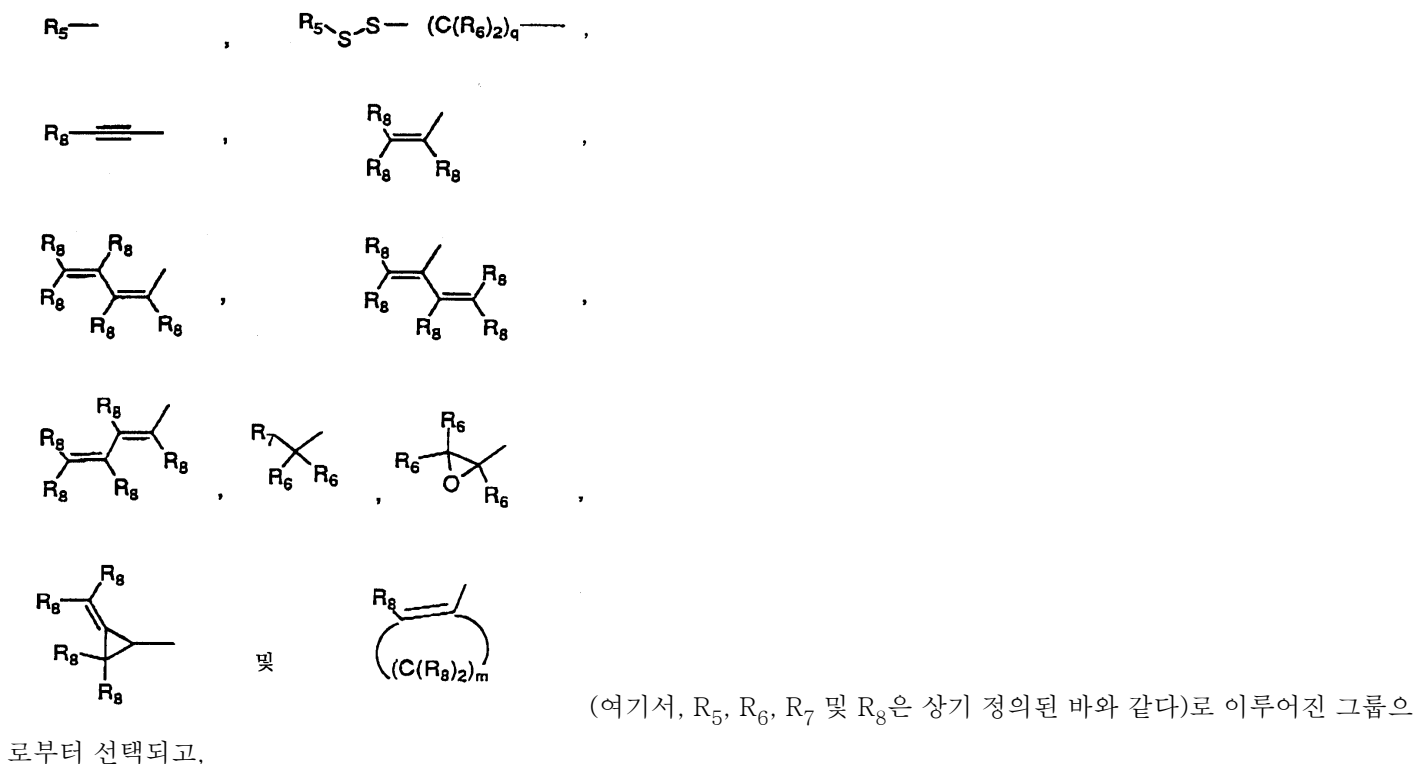
Y, p 및 n은 상기한 바와 같고,

X"는 치환되지 않거나 수소, 할로게노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 사이클로알킬 또는 페닐이고,

R₉는 각각 독립적으로 수소, 페닐 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

잔기 (R₁₀)_k는 방향족 환위의 1 내지 3개의 치환체로서, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 할로게노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시, 탄소수 2 내지 6의 알키닐옥시, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰, 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 탄소수 1 내지 4의 알콕시아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노알킬, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 N-알킬카바모일, 탄소수 2 내지 12의 N,N-디알킬카바모일로부터 독립적으로 선택되고,

R₁₁은 라디칼



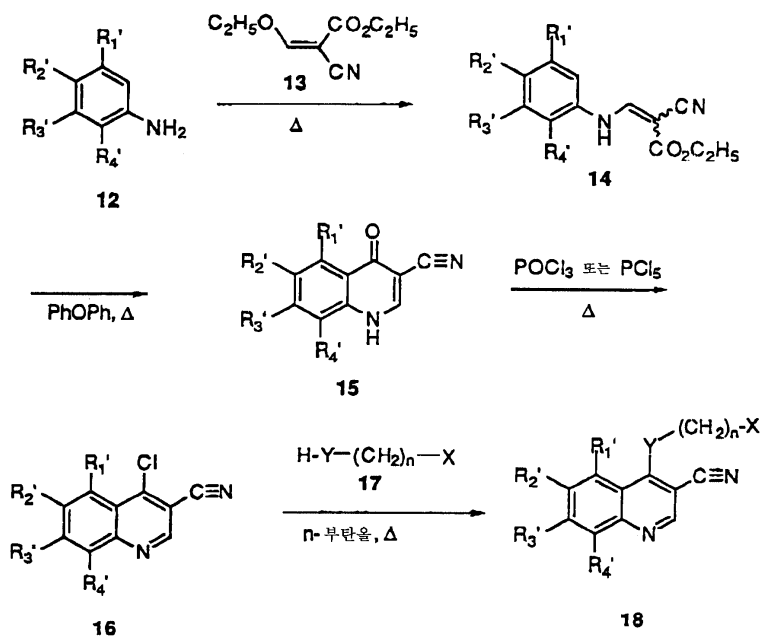
R''' 은 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 바람직하게는 이소부틸이다.

반응식 B에 기재된 반응 순서에 따라, 화합물 6을 산 염화물인 화합물 8 또는 화합물 9(상응하는 카복실산으로부터 제조된 혼합 무수물)로 불활성 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란(THF)내에서 유기 염기, 예를 들어 피리딘, 트리에틸아민 또는 N-메틸 모르폴린의 존재하에 아실화시킴으로써 본 발명의 화합물인 화합물 11을 수득한다. 화합물 8 또는 9가 비대칭 탄소를 갖는 경우에, 이들은 라세미체로서 또는 각각의 R 또는 S 거울상 이성체로서 사용될 수 있는데, 이러한 경우에 본 발명의 화합물은 각각 라세미체 또는 R 및 S 광학 활성 형태로 존재할 것이다. 화합물 6을 환형 무수물인 화합물 7로 불활성 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란내에서 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 염기성 촉매의 존재하에 아실화시킴으로써 본 발명의 화합물(화합물 10)을 수득한다. p가 0인 화합물 6은 방향족 니트로 치환된 화합물로부터 당해 니트로 그룹을 환원제(예: 알콜 중의 염화철 및 염화암모늄, 수성 혼합물 중의 나트륨 하이드로설파이트, 또는 유사물)로 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

삭제

반응식 C에 화합물 18을 제공하는 본 발명의 화합물의 제조방법이 기재되어 있다.

반응식 C



상기 반응식 C에서,

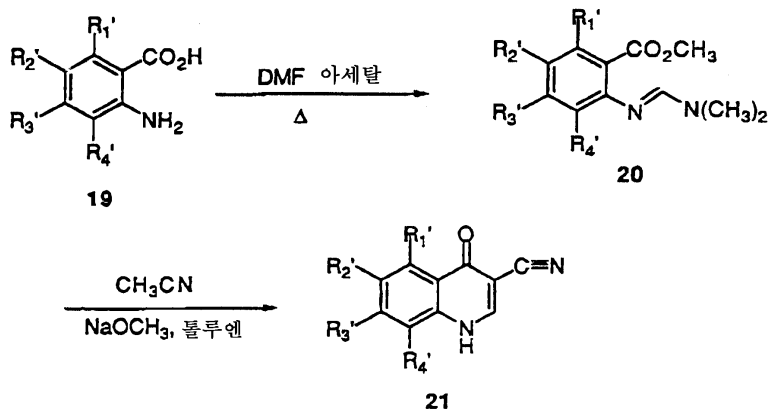
X, Y, n, R₁', R₂', R₃' 및 R₄'는 상기한 바와 같다.

치환된 아닐린인 화합물 12는 시약 13과 함께 용매없이 또는 용매와 함께 가열시킴으로써 이성체 혼합물로서 중간체 14를 수득한다. 디페닐 에테르와 같은 고비점 용매 중에서 화합물 14를 200 내지 350℃에서 열분해시킴으로써 3-시아노 퀴놀론인 화합물 15를 수득한다. 이러한 중간체는 4-하이드록시 퀴놀린 토오토머 형태로 존재할 수 있다. R₄'가 수소 원자인 경우에, 중간체 15는 2개의 레지오이성체의 혼합물로서 형성될 수 있다. 이러한 이성체는 분별 결정 및 크로마토그래피 방법을 포함하되 이에 한정되지는 않는 당해 분야에 잘 알려진 방법으로 분리될 수 있다. 그런 다음, 분리된 이성체는 별도로 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 또한, 이성체는 합성의 나중 단계에서 분리될 수 있다. 화합물 15를 염소화제, 예를 들어 옥시염화인 또는 염소화인과 함께 용매없이 또는 용매와 함께 가열시킴으로써 화합물 16의 4-클로로-3-시아노 퀴놀린을 수득한다. 화합물 16을 화합물 17의 친핵성 아민, 아닐린, 머캅탄, 티오펜올, 페놀 또는 알콜과 함께 축합시킴으로써 본 발명의 3-시아노 퀴놀린(화합물 18)을 수득하며, 이러한 축합은 반응 혼합물을 가열함으로써 또는 염기성 촉매, 예를 들어, 불활성 용매내의 트리알킬아민, 나트륨 수화물, 알콜 용매내의 나트륨 또는 칼륨 알콕사이드 등을 사용함으로써 촉진될 수 있다. 치환체 X, R₁', R₂', R₃' 및 R₄'가 비대칭 탄소를 갖는 경우, 중간체는 라세미체로서 또는 각각의 R 또는 S 거울상 이성체로서 사용될 수 있는데, 이러한 경우에 본 발명의 화합물은 각각 라세미체 또는 R 및 S 광학 활성 형태로 존재한다. 치환체 X, R₁', R₂', R₃' 및 R₄'가 하나 이상의 비대칭 탄소를 갖는 경우, 부분입체 이성체가 존재할 수 있다. 이들은 분별 결정 및 크로마토그래피 방법을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 당해 분야에 잘 알려진 방법으로 분리될 수 있다.

삭제

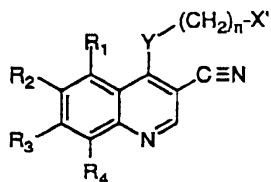
반응식 D에 중간체 21(반응식 C의 중간체 15와 동일함)의 제조방법이 기재된다. 치환된 아닐린인 화합물 19를 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈과 함께 용매없이 또는 용매와 함께 가열함으로써 화합물 20의 중간체를 수득한다. 화합물 20을 나트륨 메톡사이드 등의 염기를 사용하여 불활성 용매내에서 1 내지 10당량의 아세트니트릴과 반응시킴으로써 3-시아노 퀴놀론인 화합물 21, 또는 이의 3-시아노-4-하이드록시 퀴놀린 토오토머를 수득하는데, 이는 반응식 C에 기재된 방법을 사용하여 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다.

반응식 D



R₁, R₂, R₃, R₄, n 및 X'가 상기한 바와 같은 화합물 22는 다음과 같다.

화합물 22



화합물 22의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중의 하나 이상이 니트로 그룹인 경우, 이는 환원제, 예를 들면, 아세트산 중의 철을 사용하여 상응하는 아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 이는 탄소수 1 내지 6의 알킬 할라이드의 2당량 이상으로 알킬화시키고 불활성 용매내에서 가열시킴으로써 상응하는 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중의 하나 이상이 메톡시 그룹인 경우, 이는 불활성 용매내에서 탈메틸화제, 예를 들어 삼브롬화붕소와 반응시킴으로써 또는 피리디늄 클로라이드와 함께 용매 없이 또는 용매와 함께 가열시킴으로써 상응하는 하이드록시 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 이는 불활성 용매내에서 각각 알킬설폰닐 클로라이드, 알케닐설폰닐 클로라이드 또는 알키닐설폰닐 클로라이드와 염기성 촉매, 예를 들어 트리에틸아민 또는 피리딘을 사용하여 반응시킴으로써 상응하는 탄소수 2 내지 6의 알킬설폰아미도, 알케닐설폰아미도 또는 알키닐설폰아미도 그룹으로 전환시킬 수 있다. 또한, 화합물 22의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 이는 불활성 용매내에서 과량의 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민을 사용하여 시약 Cl-C(R₆')₂-CHR₆'SO₂Cl(여기서, R₆'는 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이다)과 반응시킴으로써 상응하는 알케닐설폰아미도 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중의 둘이 인접 메톡시 그룹인 경우, 인접 하이드록시 그룹을 갖는 상응하는 화합물은 불활성 용매내에서 탈메틸화제, 예를 들어 삼브롬화붕소를 사용함으로써 또는 피리디늄 클로라이드와 함께 용매 없이 또는 용매와 함께 가열시킴으로써 제조될 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 둘이 인접 하이드록시 그룹인 경우, 이들은 시약 $J-C(R_8)_2-J$ (여기서, J 는 클로로, 브로모 또는 요오도이고, 각각의 J 는 동일하거나 상이할 수 있다)과 불활성 용매내에서 염기, 예를 들어 탄산세슘 또는 탄산칼륨을 사용하여 반응시키고 경우에 따라 가열시킴으로써, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 두개의 인접 그룹이 서로 2가의 라디칼 $-O-C(R_8)_2-O-$ (여기서, R_8 은 상기한 바와 같음)인 화합물로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 이는 탄소수 1 내지 6의 알킬 할라이드 1당량으로 알킬화시키고 불활성 용매내에서 가열시킴으로써 또는 탄소수 1 내지 6의 알데히드와 환원제, 예를 들어 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하여 양성자성 용매, 예를 들어 물 또는 알콜, 또는 이의 혼합물내에서 환원적 알킬화시킴으로써, 탄소수 1 내지 6의 상응하는 알킬아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 하이드록시인 경우, 이는 적당한 카복실산 클로라이드, 무수물 또는 혼합된 무수물과 불활성 용매내에서 촉매로서 피리딘 또는 트리알킬아민을 사용하여 반응시킴으로써 탄소수 1 내지 6의 상응하는 알카노일옥시 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 하이드록시인 경우, 이는 적당한 카복실산 클로라이드, 무수물 또는 혼합된 무수물과 불활성 용매내에서 촉매로서 피리딘 또는 트리알킬아민을 사용하여 반응시킴으로써 탄소수 1 내지 6의 상응하는 알케노일옥시 그룹으로 전환될 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 하이드록시인 경우, 이는 적당한 카복실산 클로라이드, 무수물 또는 혼합된 무수물과 불활성 용매내에서 촉매로서 피리딘 또는 트리알킬아민을 사용하여 반응시킴으로써 탄소수 1 내지 6의 상응하는 알키노일옥시 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 탄소수 2 내지 7의 카복시 또는 카보알콕시 그룹인 경우, 이는 적당한 환원제, 예를 들어 보란, 리튬 보로하이드라이드 또는 리튬 알미늄 하이드라이드와 불활성 용매내에서 반응시킴으로써 상응하는 하이드록시메틸 그룹으로 전환시킬 수 있으며, 당해 하이드록시메틸 그룹은 불활성 용매내에서 할로겐화제, 예를 들어 브로모메틸 그룹을 수득하기 위해 삼브롬화인과 반응시키거나, 클로로메틸 그룹을 수득하기 위해 오염화인과 반응시킴으로써 상응하는 할로메틸 그룹으로 전환시킬 수 있다. 하이드록시메틸 그룹은 적당한 산 염화물, 무수물 또는 혼합된 무수물로 불활성 용매내에서 촉매로서 피리딘 또는 트리알킬아민을 사용하여 아실화되어 상응하는 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸 그룹, 탄소수 2 내지 7의 알케노일옥시메틸 그룹 또는 탄소수 2 내지 7의 알키노일옥시메틸 그룹을 갖는 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 할로메틸 그룹인 경우, 이는 할로젠 원자를 나트륨 알콕사이드로 불활성 용매내에서 대체시킴으로써 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 할로메틸 그룹인 경우, 이는 할로젠 원자를 각각 암모니아, 1급 또는 2급 아민으로 불활성 용매내에서 대체시킴으로써 아미노메틸 그룹, 탄소수 2 내지 7의 N-알킬아미노메틸 그룹 또는 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노메틸 그룹으로 전환시킬 수 있다.

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 $H_2N(CH_2)_p-$ 그룹인 경우, 이는 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔내에서 염기, 예를 들어 피리딘의 존재하에 포스젠과 반응시켜 이소시아네이트를 수득하고, 이어서, 이를 각각 과량의 알콜 R_5-OH 또는 아민 R_5-NH_2 또는 $(R_5)_2NH$ 로 처리함으로써 상응하는 화학식

$R_5O-C(=O)-NH(CH_2)_p-$, $R_5HN-C(=O)-NH(CH_2)_p-$ 또는 $(R_5)_2N-C(=O)-NH(CH_2)_p-$ 의 그룹(여기서, R_5 및 p 는 상기 정의된 바와 같다)으로 전환시킬 수 있다.

삭제

삭제

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 $HO-(CH_2)_p-$ 그룹인 경우, 이는 불활성 용매내에서 염기성 촉매, 예를 들어 피리딘을 사용하여 각각 적당한 알킬 또는 페닐 클로로포르메이트, $R_5-OCOC1$, 알킬 또는 페닐 치환된 이소시아네이트, $R_5-N=C=O$, 또는 알킬 또는 페닐 치환된 카복실산 클로라이드, R_5-COCl 과 반응시킴으로써 상응하는 화학식

$$R_5O-C(=O)-O(CH_2)_p-, \quad R_5HN-C(=O)-O(CH_2)_p- \quad \text{또는} \quad R_5-C(=O)-O(CH_2)_p-$$

의 그룹(여기서, R_5 및 p 는 상기 정의된 바와 같다)으로 전환시킬 수 있다.

삭제

삭제

화합물 22의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 $HO-(CH_2)_p-$ 그룹인 경우, 이는 불활성 용매내에서 염기성 촉매, 예를 들어 피리딘을 사용하여 시약 $(R_5)_2-NCOC1$ 과 반응시킴으로써 상응하는 화학식

$$(R_5)_2N-C(=O)-O(CH_2)_p-$$

의 그룹(여기서, R_5 및 p 는 상기 정의된 바와 같다)으로 전환시킬 수 있다.

삭제

삭제

화합물 1의 화합물의 제조방법은 본 발명의 또 다른 양태이다.

본 발명의 대표적인 화합물은, 몇 가지 표준 약리학적 시험 방법에서 본 발명의 화합물이 단백질 타이로신 키나아제의 억제제로서 우수한 활성을 가지며 증식 방지제임을 보여주는 것으로 평가되었다. 표준 약리학적 시험 방법에서 나타난 활성에 근거하여, 본 발명의 화합물은 항종양제로서 유용하다. 사용된 시험 방법 및 수득된 결과를 아래에 기재한다.

표피 성장 인자 수용체 키나아제(EGF-R, 막 추출물)의 억제

본 발명의 대표적인 화합물을 효소 표피 성장 인자 수용체 키나아제에 의해 촉매되는 펩타이드 기질의 타이로신 잔기의 포스포릴화를 억제하는 이의 능력에 대해 하기 표준 약리학적 시험 방법으로 평가한다. 펩타이드 기질(RR-SRC)은 서열 arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly를 갖는다. 효소는 A431 세포의 막 추출물(아메리칸 타이프 컬처 콜렉션, 메릴랜드주 록빌 소재)로서 구입한다. A431 세포를 T175 플라스크내에서 80% 콘플루언시(confluency)로 성장시킨다. 상기 세포를 Ca^{2+} 비함유 포스페이트 완충 염수(PBS)로 2회 세척한다. 플라스크를 1.0mM 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)을 함유하는 20ml PBS 중에서 1.5시간 동안 실온에서 회전시킨 다음 600g에서 10분 동안 원심분리한다. 세포를 얼음 상에서 10스트로크로 냉 용해 완충액[10mM 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산(HEPES), pH 7.6, 10mM NaCl, 2mM EDTA, 1mM 페닐메틸설포닐-플루오라이드(PMSF), 10mg/ml 아프로티닌, 10mg/ml 로이캡

틴, 0.1mM 나트륨 오르토바나데이트] 1ml/5×10⁶ 세포로 다운스(Dounce) 균질화기내에서 용해시킨다. 용해물을 600g에서 처음 10분 동안 청정한 세포 데브리스로 원심분리하고 상등액을 100,000g에서 30분 동안 4℃에서 추가로 원심분리한다. 막 펠릿을 1.5ml HNG 완충액(50mM HEPES, pH 7.6, 125mM NaCl, 10% 글리세롤)에 현탁시킨다. 막 추출물을 분취량으로 분배한 다음, 즉시 액체 질소내에서 동결시키고 -70℃에서 보관한다.

평가할 화합물을 100% 디메틸설폭사이드(DMSO) 중의 원액 10mg/ml로 제조한다. 실험 전에, 원액을 완충액(30mM HEPES pH 7.4)을 사용하여 500mM로 희석시킨 다음, 목적하는 농도로 연속적으로 희석시킨다.

A431 막 추출물의 분취량(10mg/ml)을 30mM HEPES(pH 7.4)로 희석시켜 단백질 농도 50ug/ml를 제공한다. 효소 제제 4μl에 EGF(12μg/ml에서 1μl)를 가하고 얼음 상에서 10분 동안 배양하고, 이어서 시험 화합물 또는 완충액 4μl를 가하고, 상기 혼합물을 얼음 상에서 30분 동안 배양한다. 이 혼합물에 0.5mM 농도의 기질 펩타이드와 함께(대조군 반응은 시험 화합물을 함유하지 않는다) 검정 완충액내에 1:10으로 희석된 ³³P-ATP(10mCi/ml)를 가하고 반응을 30℃에서 30분 동안 진행시킨다. 반응을 10% TCA를 사용하여 정지시키고 얼음 상에 10분 이상 방치한 후, 튜브를 전속력으로 15분 동안 미세원심분리한다. 상등액 부분은 P81 포스포셀룰로스 디스크 상에 스폿팅시키고 1% 아세트산, 및 이어서 물로 5분 동안 2회 세척한 다음 신틸레이션 카운팅한다. 본 발명의 대표적인 화합물에 대한 억제 데이터는 하기 표 1에 제시한다. IC₅₀은 포스포릴화된 기질의 총량을 50%로 감소시키는데 필요한 시험 화합물의 농도이다. 시험 화합물의 억제율 %은 3개 이상의 상이한 농도에 대해 측정하고 IC₅₀ 값은 용량 반응 커브로부터 평가한다. 억제율 %은 다음 식에 의해 평가한다:

$$\text{억제율 \%} = 100 - [\text{CPM(약물)}/\text{CPM(대조군)}] \times 100$$

상기식에서, CPM(약물)은 분당 카운트(counts per minute)의 단위로 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정된 바와 같은, 시험 화합물의 존재하에 30℃에서 30분 후 효소에 의해 RR-SRC 펩타이드 기질 상에 혼입된 방사능표지된 ATP(g-³³P)의 양을 나타내는 수이다. CPM(대조군)은 분당 카운트의 단위로 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정된 바와 같은, 시험 화합물의 부재하에 30℃에서 30분 후 효소에 의해 RR-SRC 펩타이드 기질내로 혼입된 방사능표지된 ATP(g-³³P)의 양을 나타내는 수이다. CPM 값은 효소 반응의 부재하에 ATP에 의해 생성된 배경 카운트에 대해 보정한다. 표 1에 보고된 IC₅₀ 값은 수행된 시험 회수의 평균이다.

【표 1】

상피 성장 인자 수용체 키나아제의 억제(막 추출물)

화합물	IC ₅₀ (μM)	시험 회수
실시예 31	1.5 × 10 ⁻³	6
실시예 35	0.20	4
실시예 8	0.15	3
실시예 15	6 × 10 ⁻⁴	1
실시예 16	1.5 × 10 ⁻³	2
실시예 17	9.0	2
실시예 19	9.2 × 10 ⁻²	3
실시예 18	2.1 × 10 ⁻⁵	3
실시예 41	0.20	1
실시예 42	1.5	3
실시예 43	8.0	1
실시예 45	1.67	3
실시예 46	8.83	3
실시예 47	0.13	5
실시예 22	3.0	1
실시예 50	5.0	1
실시예 51	5 × 10 ⁻⁵	1
실시예 52	1 × 10 ⁻²	1
실시예 53	7 × 10 ⁻³	1
실시예 54	7 × 10 ⁻³	1
실시예 57	8 × 10 ⁻³	1
실시예 58	2 × 10 ⁻³	1
실시예 59	1 × 10 ⁻⁴	1

표 1에 제시한 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 표피 성장 인자 수용체 키나아제의 유효한 억제제이므로, 키나아제의 탈조절이 질환의 구성분인 암 및 다낭종 신장 질환과 같은 질환의 치료에 유용하다.

제조합 효소를 사용한 표피 성장 인자 수용체 키나아제(EGF-R)의 억제

본 발명의 대표적인 화합물을 효소 표피 성장 인자 수용체 키나아제에 의해 촉진되는 펩타이드 기질의 타이로신 잔기의 포스포릴화를 억제하는 이의 능력에 대해 평가한다. 펩타이드 기질(RR-SRC)은 서열 arg-arg-leu-ile-glu-asg-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly를 갖는다. 본 검정에 사용된 효소는 EGFR의 His-표적된 세포질 도메인이다. Met-Ala-(His)₆에 앞선 아미노산 645 내지 1186을 암호화하는 EGFR cDNA를 함유하는 재조합 바쿨로비루스(vHcEGFR52)를 작성한다. 100mm 플레이트내의 Sf9 세포를 10pfu/세포의 moi로 감염시키고 세포를 감염시킨지 48시간 후에 수집한다. 세포질 추출물을 1% Triton X-100을 사용하여 제조하고 Ni-NTA 칼럼에 적용시킨다. 칼럼을 20mM 이미다졸로 세척한 후, HcEGFR을 250mM 이미다졸(50mM Na₂HPO₄, pH 8.0, 300mM NaCl 중)로 용출시킨다. 수집된 분획을 10mM HEPES, pH 7.0, 50mM NaCl, 10% 글리세롤, 1μg/mL 안티파인 및 로이팍틴 및 0.1mM Perfabloc SC에 대해 투석시킨다. 단백질을 무수 얼음/메탄올내에서 동결시키고 -70℃에서 보관한다.

평가할 화합물을 100% 디메틸설폭사이드(DMSO) 중의 원액 10mg/ml로 제조한다. 실험 전에, 원액을 100% DMSO를 사용하여 500μM로 희석시킨 다음, HEPES 완충액(30mM HEPES pH 7.4)을 사용하여 목적하는 농도로 연속적으로 희석시킨다.

효소 반응을 위해, 각각의 억제제 10μL(다양한 농도로)를 96웰 플레이트의 각각의 웰에 가한다. 이에 효소(10mM HEPES 중의 1:10 희석액, 1:120의 최종 농도에 대해 pH 7.4) 3μL를 가한다. 이를 얼음 상에 10분 동안 방치한 다음, 펩타이드(최종 농도 80μM) 5μL, 4× 완충액(표 A) 10μL, ³³P-ATP 0.25μL 및 H₂O 12μL를 가한다. 반응을 90분 동안 실온에서 진행시킨 다음, 전체 용적을 미리 잘라놓은 P81 필터 페이퍼에 스폿팅시킨다. 필터 디스크를 0.5% 인산으로 2회 세척하고 방사능을 액체 신틸레이션 카운터를 사용하여 측정한다.

[표 A]

시약	최종	100회 반응
1M HEPES(pH 7.4)	12.5mM	50 μL
10mM Na ₃ VO ₄	50uM	20 μL
1M MnCl ₂	10mM	40 μL
1mM ATP	20uM	80 μL
³³ P-ATP	2.5uCi	25 μL

본 발명의 대표적인 화합물에 대한 억제 데이터는 하기 표 2에 제시한다. IC₅₀은 포스포릴화된 기질의 총량을 50%로 감소시키는데 필요한 시험 화합물의 농도이다. 시험 화합물의 억제율 %은 3개 이상의 상이한 농도에 대해 측정하고 IC₅₀ 값은 용량 반응 곡선으로부터 평가한다. 억제율 %은 다음 식에 의해 평가한다:

$$\text{억제율 \%} = 100 - [\text{CPM(약물)}/\text{CPM(대조군)}] \times 100$$

상기식에서, CPM(약물)은 분당 카운트의 단위로서, 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정된 바와 같은, 시험 화합물의 존재하에 실온에서 90분 후 효소에 의해 RR-SRC 펩타이드 기질 상에 혼입된 방사능표지된 ATP(g-³³P)의 양을 나타내는 수이다. CPM(대조군)은 분당 카운트의 단위로서, 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정된 바와 같은, 시험 화합물의 부재하에 실온에서 90분 후 효소에 의해 RR-SRC 펩타이드 기질내로 혼입된 방사능표지된 ATP(g-³³P)의 양을 나타내는 수이다. CPM 값은 효소 반응의 부재하에 ATP에 의해 생성된 배경 카운트에 대해 보정한다. 표 2에 보고된 IC₅₀ 값은 수행된 시험 회수의 평균이다.

[표 2A]

(제조합 효소) 상피 성장 인자 수용체 키나아제의 억제

화합물	IC ₅₀ (μ M)	시험 회수
실시예 88	0.08	1
실시예 89	0.1	1
실시예 99	0.03	1
실시예 100	0.1	1
실시예 101	0.1	1
실시예 105	0.001	1
실시예 126	0.4	1
실시예 129	0.04	1
실시예 130	0.1	1
실시예 132	0.6	1
실시예 133	0.006	1
실시예 135	0.01	1
실시예 138	0.0035	2
실시예 139	0.5	1
실시예 140	0.0006	2
실시예 143	0.03	1
실시예 144	0.065	2
실시예 145	0.06	1
실시예 146	0.03	1
실시예 147	0.1	1
실시예 148	0.001	2
실시예 151	0.5	1
실시예 152	0.1	1
실시예 154	0.15	2
실시예 156	0.5	1
실시예 157	0.045	2
실시예 160	0.002	1
실시예 161	0.00035	2
실시예 164	0.09	1
실시예 165	0.0005	2
실시예 166	0.02	1
실시예 169	0.005	1
실시예 170	0.06	1
실시예 171	0.0065	2
실시예 172	0.005	2
실시예 173	0.03	1
실시예 174	0.2	1
실시예 175	0.3	1
실시예 184	1.7	1
실시예 185	10	1
실시예 186	0.1	1
실시예 187	0.0007	2
실시예 188	0.001	4
실시예 189	0.002	2
실시예 190	0.04	1
실시예 191	0.006	1
실시예 192	0.0006	1

[표 2B]

상피 성장 인자 수용체 키나아제의 억제

화합물	IC ₅₀ (μ M)	시험 회수
실시예 193	0.0019	2
실시예 194	0.0017	3
실시예 197	0.002	1
실시예 198	0.000008	2
실시예 199	0.0005	2
실시예 200	0.02	1
실시예 203	0.0007	2
실시예 204	0.01	1
실시예 205	0.1	1
실시예 208	0.0015	2
실시예 209	0.005	3
실시예 216	0.0006	2
실시예 217	0.002	2
실시예 218	0.017	2
실시예 224	1.	1
실시예 227	0.01	1
실시예 255	0.1	1
실시예 256	0.1	1
실시예 262	0.05	1
실시예 264	0.5	1
실시예 270	0.01	1
실시예 311	0.5	2
실시예 62	0.4	1
실시예 63	10	1
실시예 64	10	1
실시예 312	0.05	1
실시예 318	0.08	1
실시예 313	0.4	1
실시예 326	0.00005	1
실시예 327	0.01	1
실시예 328	0.0045	2
실시예 329	0.00045	2
실시예 330	0.00028	3
실시예 331	0.1	1
실시예 332	0.0009	1
실시예 347	0.04	2
실시예 358	0.1	1
실시예 363	0.1	1
실시예 360	0.5	1
실시예 347	0.04	2
실시예 383	0.007	1
실시예 380	0.007	1
실시예 395	0.5	1

[³H]-티미딘의 혼입에 의해 측정된 암 세포 성장의 억제

본 발명의 대표적인 화합물을 하기한 세포주의 성장을 억제하는 이의 능력에 대해 실험관내에서 평가한다. 세포를 억제제의 존재하에 성장시킬 경우 방사능표지된 티미딘의 혼입량 감소를 측정함으로써 억제율을 정량화한다. A431 및 SKBR3 세포주는 미국 메릴랜드주 록빌 소재의 아메리칸 타입 컬처 콜렉션으로부터 구입한다. Neu-3T3 세포는 NIH 3T3 마우스 섬유아세포를 활성화된 래트 Neu 종양 유전자로 형질감염시킴으로써 수득한다. NHEK 세포를 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 Clonetics으로부터 구입한다. 세포를 공기 중의 5% CO₂ 하에 가습처리된 인큐베이터내에서 정기적으로 성장시킨다. 상기 세포주는 본 발명의 화합물의 표적인 수용체 타이로신 키나아제에 대한 리간드인 성장 인자에 대해 의존적이며 다음 특성을 갖는다.

A431: EGFR을 과발현시키는 사람 표피 암종 세포

Neu-3T3: 활성화된 Neu 종양 유전자 형질감염된 NIH 3T3 세포

NHEK: EGF 의존성인 정상적 사람 표피 각질세포

SKBR3: ErbB2 유전자를 과발현시키는 사람 유방암 세포

상기 세포주를 하기한 바와 같은 적합한 배지내에서 성장시킨다.

A431: Dulbecco's Modified Eagles Media, 고도의 글루코스, BRL/Gibco(10% 태아 소 혈청(FBS), 글루타민, 페니실린-스트렙토마이신)[Dulbecco, R., Freeman, G. Virology 8, 396(1959)]

Neu-3T3: Dulbecco's Modified Eagles Media, 고도의 글루코스(10% 태아 소 혈청(FBS), 글루타민, 페니실린-스트렙토마이신)

SKBR3: Roswell Park Memorial Institute 1640 W/GLU(10% FBS, GLU, PS)[Moore, G. E. Gerner, R. E. 및 Franklin, H. A. A.M.A., 199, 516(1967)]

NHEK: Keratinocyte Growth Medea, Clonetics[Boyce, S.T. 및 Ham, R.G. In vitro 17, 239(Abstract No. 159)(1981)]

세포를 완전 배지 중의 96웰 플레이트내에 10,000 세포/웰로 접종시켜 대수기까지 성장시킨다. 이 단계에서, 완전 배지를 0.5% FBS를 함유하는 배지(10% FBS에서 성장하는 세포에 대해) 또는 표피 성장 인자(EGF) 비함유 배지(무혈청 배지에서 성장하는 세포에 대해)로 대체한다. 저혈청(또는 EGF 결핍) 배지내에서 밤새 배양한 후, 평가할 화합물을 가하고 세포를 화합물의 존재하에 48 내지 72시간 동안 방치한다. 시험 화합물을 함유하는 배지를 제거한 다음, 완전 배지를 다시 가한다. 세포를 18시간 동안 성장시킨다. 이후, [³H]티미딘(혈청/EGF 배지 중의 1mCi/ml)내에서 4시간 동안 배양한다. 세포를 0.5M NaOH내에서 30분 이상 37℃에서 용해시키고 방사능을 분석한다.

세포 성장 억제 데이터는 하기 표 3에 제시한다. IC₅₀은 [³H]티미딘 혼입량을 50%로 감소시키는데 필요한 시험 화합물의 농도이다. 평가될 화합물의 억제율 %은 3개 이상의 상이한 농도에 대해 측정하고 IC₅₀ 값은 용량 반응 곡선으로부터 평가한다. 억제율 %은 다음 식에 의해 평가한다:

$$\text{억제율 \%} = 100 - [\text{CPM(약물)}/\text{CPM(대조군)}] \times 100$$

상기식에서, CPM(약물)은 분당 카운트의 단위로서, 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정된 바와 같은, 시험 화합물의 존재하에 세포를 성장시킬 경우 DNA내로 혼입된 [³H]티미딘의 양을 나타내는 수이다. CPM(대조군)은 분당 카운트의 단위로 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정된 바와 같은, 시험 화합물의 부재하에 세포를 성장시킬 경우 DNA내로 혼입된 [³H]티미딘의 양을 나타내는 수이다.

[표 3]

[³H]-티미딘의 도입에 의해 측정된 세포 성장의 억제(IC₅₀)

Compound	A431 (μM)	NEU-3T3 (μM)	NHEK (μM)	SKBR3 (μM)
실시예 31	0.2		0.003	25
실시예 15	35		4.0	
실시예 41	1.5			
실시예 42	7		0.01	
실시예 43	10		4.0	
실시예 44	15		1.5	
실시예 33	18			
실시예 45	0.15			
실시예 46	1.0			
실시예 47	1.5		0.03	
실시예 20	35		0.65	
실시예 3	>50		0.35	
실시예 7	>50		4.5	
실시예 8	40		0.2	
실시예 13	50			
실시예 14	0.1			
실시예 23	0.1			
실시예 16	1.8		0.06	
실시예 17	25		9.0	
실시예 19	15		2.0	
실시예 18	0.00001		0.007	
실시예 26	0.1	>50	0.4	>50
실시예 22	0.15	>50	0.035	>50
실시예 38	35			
실시예 48	10			

표 3에 제시한 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 암 세포 성장의 유효한 억제제이므로, 항종양제로서 유용하다.

세포수에 의해 측정된 바와 같은 암 세포 성장의 억제

사람 종양 세포주를 5% FBS(태아 소 혈청)를 함유하는 RPMI 1640 배지 중의 96-웰 플레이트에 플레이트시킨다 (250ml/웰, $1-6 \times 10^4$ 세포/ml). 플레이트시킨지 24시간 후에, 시험 화합물을 5 대수 농도(0.01-100mg/ml) 또는 보다 강력한 화합물인 경우 보다 낮은 농도로 가한다. 시험 화합물에의 48시간 노출 후, 세포를 트리클로로아세트산으로 고정시키고 문헌[참조: Skehan et al., J. Natl. Canc. Inst. 1990, 82, 1107-1112]의 방법에 따라 셀포로다민 B로 염색시킨다. 트리클로로아세트산으로 세척한 후, 결합된 염료를 10mM Tris 염기에 용해시키고 광학 밀도를 플레이트 리더를 사용하여 측정한다. 검정 조건하에, 광학 밀도는 웰내의 세포수에 비례한다. IC_{50} (세포 성장의 50% 억제를 유발하는 농도)을 성장 억제 플롯으로부터 측정한다. 상기 데이터는 표 4 내지 8에 제시한다. 상기 세포주들은 표피 성장 인자 수용체(EGFR)(즉, A431) 또는 HER2/neu(SKBR3)를 과발현시키거나 이들 수용체(SW620, LOX, MCF7)를 거의 또는 전혀 발현시키지 않기 때문에 이들을 선택한다. 상기 수용체의 발현 수준을 EGFR 또는 HER/neu 유도된 항체를 사용하는 항체 염색 방법에 의해 측정하며 이는 이전에 공개된 데이터[참고 문헌: Lewis et al., Cancer Immunol. Immunother., 1993, 37:255-262]와 유사하다. 상기 시험 과정에 사용된 몇몇 세포주에 관한 이외의 정보는 아메리칸 타입 티슈 컬렉션[참고 문헌: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 8th Edition]으로부터 입수가 가능하다. 하기 표에서, 동일한 화합물에 대해 따로따로 기입될 수 있으며, 이는 화합물이 1회 이상 시험되었음을 나타낸다. 하기 표에서, 화합물이 특정 세포주에 대한 데이터 값을 가지고 있지 않을 경우, 이는 화합물이 그 세포주에 대해 시험되지 않았음을 나타낸다.

[표 4]

세포 수에 의해 측정된 암세포 성장의 억제 (IC_{50} μ g/ml)

실시예 번호	HTB161	A27805	A2780DDP	MIP	SW620	COLO205	CX1
31	0.7933	2.03	1.165	0.7475	4.54	3.095	0.9695
15	33	33	33	33	33	33	33
41	7.87	7.726	6.255	4.089	14.65	6.133	7.252
42	5.18	6.434	8.223	11	31.18	5.966	9.131
43	0.5337	3.424	4.445	3.296	4.325	4.179	3.427
44	5.2	5.888	9.276	11.13	7.462	7.792	6.336
35	2:976	2.953	0.8381	0.6496	9.572		3.128
45	4.212	8.664	39.26	>100	>100	>100	89.66
46	9.586	7.406	5.856	5.597	>100		9.7
47	0.003947	0.05304	0.06454	0.06935	0.06723	0.07567	0.06179
3	3.645	4.065	5.1	1.214	9.554	8.934	4.342
7	2.123	4.656	4.905	2.392	5.837	4.83	4.878
8	98.81	0.9119	6.79	0.3541	2.503	2.489	7.549
13	97.14	9.937	56.95	7.803	100	45.84	>100
14	1.793	3.594	5.924	6.19	88.77	>100	8.899
23	5.039	1.548	7.544	33.89	>100	>100	4.859
16	0.6672	0.6018	0.5958	0.5336	>100		0.9775
17	7.887	9.799	60.35	100	>100	>100	81.9
38	3.195	4.578	6.56	7.754	31.72	6.429	5.622
39	0.5963	1.574	0.4968	6.104	4.429	1.996	5.407
40	0.6626	0.8827	2.497	0.7401	2.263	1.483	2.568
19	0.08544	0.001	0.001	0.001	0.006484	0.001	0.02891
18	0.4146	0.6284	0.8843	1.472	1.395	1.902	1.56
22	0.2478	0.0567	0.2112	0.3784	0.5262	4.302	0.775
48	70.9	40.18	58.88	63.34	>100	50.4	59.24
49	70.63	34.76	51.84	>100	>100	88.01	98.43
50	4.46	4.677	6.424	7.349	32.85	28.46	8.724
6	1.657	2.487	3.217	0.9502	4.713	5.513	3.024
9	0.3412	0.5424	0.5134	0.7313	1.937	2.565	0.9102

[표 5]

세포수에 의해 측정된 암 세포성장의 억제 (IC_{50} μ g/ml)

실시예	CACO2	HCT15	LS174T	SW948	CCL228	MCF7
31	0.9255	0.7269	0.8852	5.477	4.909	5.656
15	2.409	>33	>33	>33	>33	>33
41	2.111	4.213	2.924	14.12	18.48	24.84
42	3.84	6.714	5.971	17.17	8.934	6.142
43	2.58	0.8229	4.225	4.756	2.557	5.829
44	5.681	5.098	6.79	6.756	7.446	9.411
35	1.933	0.8809	0.8185	7.827	12.09	
45	0.9109	79.71	87.1	>100	>100	57.84
46	6.03	5.597	7.129	>100	54.01	
47	0.07006	0.03952	0.04683	0.06835	0.07154	0.07198
3	2.739	5.885	0.9281	0.8765	7.033	6.174
7	2.297	3.975	3.232	5.854	6.246	5.675
8	2.328	10.92	2.027	86.86	8.666	53.17
13	31.53	100	94.03	>100	>100	65
14	0.9885	6.628	39.29	>100	39.36	80.7
23	6.19	9.321	98.16	>100	95.33	47.91
16	0.7099	0.6409	0.4344	0.9284	4.383	
17	5.631	98.9	87.03	>100	>100	68.19
38	5.615	5.161	5.367	10.42	8.49	6
39	4.331	3.344	4.297	5.935	0.7774	6.642
40	0.7859	0.7268	1.346	4.467	0.9178	3.766
19	0.3773	0.002159	0.03099	0.09688	0.05037	0.05528
18	0.5761	1.672	1.593	1.937	1.171	2.169
22	0.4755	0.3723	0.8466	0.5934	0.2552	
48	30.1	83.6	48.48	>100	>100	79.3
49	42.15	97.36	>100	>100	99.04	57.45
50	4.886	8.535	7.684	17.9	6.787	7.138
6	0.8083	1.747	2.675	5.199	2.347	4.267
9	0.3407	0.9843	0.7118	3.3	0.7065	3.255

[표 6]

세포수에 의해 측정된 암 세포성장의 억제 (IC_{50} μ g/ml)

실시예 번호	B7474	T47D	LX1	A549	LOX	A431	NEC
31	1.577	3.331	6.88	2.269	0.8708	0.4339	2.231
15	>33	>33	>33	>33	>33	22.01	>33
41	6.261	8.503	48.74	24.96	0.961	0.8126	8.465
42	6.78	6.78	18.37	7.57	5.147	3.28	6.473
43	8.178	4.498	6.123	5.725	2.861	1.211	4.554
44	18.48	9.025	7.622	8.723	5.411	6.792	23.14
35	3.048	100	5.207	0.8654	0.6487	3.793	
45	86.76	30.04	100	100	9.06	2.609	72.08
46	32.91	>100	34.02	4.853	5.351	8.013	
47	0.2332	0.04675	0.07596	0.06786	0.06053	0.04457	0.06708
3	4.265	4.321	6.739	5.679	1.417	2.479	5.013
7	3.885	5.172	6.296	5.93	1.448	1.056	5.179
8	55.45	39.47	0.932	7.278	0.6472	9.585	9.299
13	98.79	47.74	>100	>100	>100	90.99	>100
14	20.55	7.388	69.61	7.685	2.812	1.499	8.278
23	61.44	7.85	100	9.99	7.918	8.98	37.94
16	0.8995	6.555	0.644	0.2136	0.3157	0.7664	
17	95.68	>100	>100	>100	74.16	38.06	>100
38	16.97	5.977	7.522	7.327	8.115	4.728	6.531
39	6.649	0.5526	1.257	4.164	0.278	3.709	0.534
40	5.784	3.304	2.709	3.488	1.154	0.6946	3.415
19	0.3246	0.007921	0.001275	0.05804	0.001	0.03393	0.005082
18	0.1522	1.315	1.117	1.611	0.08508	0.249	1.414
22	0.3138	0.7042	0.8101	0.3754	0.02253	0.04428	0.4923
48	99.89	>100	>100	>100	46.96	39.2	>100
49	87.09	71.23	>100	>100	55.1	100	85.32
50	7.166	5.418	7.205	6.816	4.696	7.346	6.887
6	3.756	3.264	5.55	4.445	0.8133	0.8448	4.171
9	0.4432	0.8375	0.06716	2.915	0.4382	0.4334	0.9521

[표 7]

세포수에 의해 측정된 암 세포성장의 억제 (IC_{50} μ g/ml)

실시예 번호	DU145	PC3	LNCAP	HL60	CCRF-CEM	SKBR3
31	0.5852	5.159	0.7721	0.8939	3.19	
15	18.01	>33	>33	>33	>33	>33
41	0.913	17.5	3.534	3.234	8.293	20.65
42	5.56	29.09	2.392	5.431	5.23	12.53
43	3.13	7.024	4.53	1.655	3.59	5.188
44	7.92	7.652	5.157	3.792	4.673	14.37
35	0.537	7.843		1.978	3.862	
45	8.939	88.92	57.79	>100	>100	60.53
46	3.635	>100		6.023	61.73	
47	0.06799	0.11	0.03366	0.06254	0.06796	0.04668
3	4.448	5.689	6.659	3.672	3.687	6.897
7	1.09	7.219	2.187	2.633	3.435	5.598
8	6.474	53.35	59.44	18.95	0.8227	38.26
13	65.79	>100	>100	70.25	>100	100
14	0.9097	41.24	8.979	4.044	7.603	43.61
23	41.89	100	6.633	6.388	6.797	48.01
16	0.1134	3.038		0.6964	0.7286	
17	7.806	>100	90.03	>100	>100	79.73
38	5.153	9.333	4.577	4.274	4.393	7.145
39	0.6365	5.697	3.479	2.97	0.8566	3.647
40	0.8375	5.645	2.692	0.7764	3.134	3.596
19	0.07054	0.05741	0.06975	0.07788	0.001	0.02646
18	0.3215	2.346	0.1462	1.427	1.038	1.852
22	0.2651	0.6952	0.7217	0.6077	0.4031	
48	20.81	>100	40.65	44.65	>100	64.5
49	79.79	>100	52.39	48.39	>100	74.57
50	5.601	8.527	5.336	4.721	4.603	6.831
6	1.034	4.689	4.186	0.9471	2.572	4.204
9	0.3877	1.658	0.6608	0.7581	0.5509	0.8621

[표 8a]

실시에 번호	세포수에 의해 측정된 암 세포성장의 억제 (IC ₅₀ µg/ml)				
	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
156	3.77	7.43	7.91	67	7.57
158	2.97	0.80	4.08	2.44	5.44
155	4.30	3.28	7.55	6.08	7.49
258	5.42	50.45	36.21	10.72	9.69
261	0.61	0.80	2.92	1.32	7.50
260	0.06	0.08	0.32	0.26	9.98
154	0.07	0.05	0.55	0.44	2.57
262	0.04	0.06	0.56	0.07	0.09
151	0.09	0.07	<0.01	0.08	0.61
263	6.90	7.50	5.79	5.66	8.44
105	0.13	1.84	0.06	0.72	2.09
138	0.44	<0.01	3.52	1.12	3.51
186	37.61	21.48	62.56	46.36	42.49
163	7.02	7.28	47.28	64.22	17.45
162	6.87	7.15	33.54	8.13	16.35
187	0.06	0.06	0.05	0.07	0.42
108	6.6	6.34	14.55	6.85	7.97
168	1.57	1.38	9.10	1.76	5.94
109	38.85	30.67	40.8	35.09	37.91
270	14.34	46.12	47.99	0.06	27.06
270	6.95	>10	>10	>10	>10
41	0.24	0.48	2.23	1.33	6.86
44	6.29	7.46	6.61	6.58	17.96
35	0.51	0.93	6.40	4.10	40.86
47	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02
255	0.59	0.35	0.58	0.69	2.85
254	0.07	0.01	0.03	0.07	0.07
258	4.67	3.70	5.76	6.12	7.37
262	0.02	<0.01	N.A.	0.03	0.07
31	0.1	0.48	0.82	1.65	6.04
188	0.54	0.16	8.77	0.62	1.43
110	0.9	1.3	0.7	0.8	N.A.
311	0.8	0.7	1.0	2.8	N.A.
167	2.6	3.7	8.1	5.3	8.5
165	0.2	0.1	3.0	0.8	5.8
65	48	60	>100	84	84
188	0.4	0.5	0.7	0.3	0.8
164	0.6	0.7	>100	0.9	57
192	0.05	0.03	0.1		
169	0.01	0.02	0.1		
189	0.04	0.03	0.1		
62	0.01	0.3	0.3		
194	0.1	0.2	0.2		
193	0.01	0.003	0.1		
99	0.3	0.1	4.4		
101	>10	>10	>10		
100	0.1	0.1	0.8		
161	0.1	0.04	0.2		

[표 8b]

세포수에 의해 측정된 암 세포성장의 억제 (IC_{50} μ g/ml)

실시예	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
227	0.02	0.2	0.1		
166	0.02	0.02	0.04		
145	0.03	0.03	0.4		
140	0.02	0.02	0.1		
170	0.03	0.03	0.1		
160	0.2	0.5	2.3		
190	1.6	2.7	>5		
146	0.03	0.03	0.6		
198	0.002	0.03	0.4		
188	0.579	0.479	2.177		
99	0.159	0.078	1.153		
191	0.048	0.060	0.084		
190	1.733	0.494	4.882		
164	0.322	0.684	>5		
200	0.128	0.247	>5		
203	0.048	0.1	1.733		
204	0.032	0.026	0.340		
63	0.095	0.144	0.208		
64	0.806	1.965	1.603		
199	0.048	0.076	0.433		
61	0.341	1.094	1.066		
312	0.491	2.255	3.534		
184	0.158	0.300	0.463		
185	0.340	1.108	2.182		
112	>5	>5	>5		
111	3.046	3.324	2.019		
197	0.121	0.197	0.266		
205	0.049	0.243	>5		
204	0.038	0.029	0.347		
157	3.26	2.601	4.17		
229	0.469	>5	>5		
174	0.345	0.298	>5		
172	0.255	0.067	1.591		
209	0.113	0.048	0.380		
208	0.067	0.038	0.453		
148	0.195	0.043	0.260		
175	0.144	0.180	4.948		
218	0.102	0.029	1.855		
217	0.050	0.019	1.387		
216	0.032	0.012	0.730		
76	2.206	1.886	2.310		
81	1.402	1.441	2.084		
216	0.024	0.015	0.240		
217	0.046	0.033	0.455		
218	0.044	0.047	1.235		
318	0.8	1.5	>10		
328	0.19	0.02	0.15	0.33	0.78
329	0.22	0.21	0.03	0.58	0.75

[표 8c]

세포수에 의해 측정된 암 세포성장의 억제 (IC_{50} μ g/ml)

실시예	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
330	0.05	0.23	0.02	0.02	0.36
331	0.03	0.16	0.04	0.04	0.44
332	0.60	0.08	0.44	0.51	54.9
347	0.04	0.2	0.2		
358	0.5	0.7	4.1	2.5	7.8
363	0.07	0.06	0.08	0.08	0.8
391	0.34	0.4	5.23	0.10	6.53
392	0.46	2.61	73.3	1.99	3.66
393	0.45	0.84	2.25	0.85	4.0
396	0.3	0.2	2.7		

사람 표피 종양(A431) 성장의 생체내 억제

본 발명의 대표 화합물(하기에 기재됨)을 사람 표피 종양의 성장을 억제하는 능력을 측정하는 생체내 표준 약리학적 시험 방법으로 평가한다. 사람 표피 암종세포 A-431(American Type Culture Collection, Rockville, Maryland # CRL-155)을 상기 기술한 바와 같이 생체내에서 성장시킨다. BALB/c nu/nu 암컷 마우스(Charles River, Wilmington, MA)들을 이러한 생체내 표준 약리학적 시험 방법에서 사용한다. 5×10^6 의 세포 단위를 마우스로 피하 주사한다. 종양의 질량이 100 내지 150mg에 도달하면, 마우스들을 처리 그룹으로 무작위 분류한다(0일). 마우스를 스테이징 후 1일, 5일 및 9일, 또는 1일에서 10일에서 일일 1회 0.2% 클루셀중의 측정할 화합물 80, 40 또는 20mg/kg/용량의 용량으로 복강내 처리한다. 대조군 동물에게는 어떠한 약제도 투여하지 않는다. 종양 질량을 스테이징 후 29일 동안 7일마다 측정한다 $[(길이 \times 폭^2)/2]$. 종양 상대 성장률(7일, 14일 및 28일의 평균 종양 질량을 0일의 평균 종양 질량으로 나눔)을 각각의 처리 그룹에 대하여 측정한다.

이러한 시험 방법으로 측정하는 경우, 실시예 18의 화합물(1일, 5일 및 9일에 투여한 80mg/kg)은 종양 크기를 7일에 29%, 14일에 45%($p < 0.01$)까지 감소시켰다. 실시예 18의 화합물로 처리한 마우스를 21일 및 28일에 측정하는 경우 종양 성장률은 대조군에 비해 감소되지 않았다.

실시예 47의 화합물을 이의 생체내 사람 표피 종양 성장 억제력에 대하여 상기 기술된 표준 약리학적 시험 방법을 사용하여 유사하게 측정한다. 수득된 결과를 표 9에 나타낸다.

[표 9]

실시예 47의 화합물에 의한 마우스에서 사람 상피 종양(A431) 성장의 생체내 억제

a	b	c	b	c	b	c	b	c	c
약물 치료 mg/kg/용량	7일째	%T/C	14일째	%T/C	21일째	%T/C	28일째	%T/C	S/T
위약 (클루셀)	4.68		9.09		11.51		13.67		10/10
실시예 47 (100)	1.57	34(d)	3.36	37(d)	5.90	51	5.85	43	5/5
실시예 47 (50)	2.05	44(d)	5.04	55(d)	10.02	87	14.01	102	5/5
실시예 47 (10)	3.22	69	6.75	74	13.38	116	18.59	136	5/5

a) 약제는 1일에서 10일까지 경구투여한 위약 대조군을 제외하고는 1일에서 10일까지 복강내 투여된다.

b) 종양 상대 성장률 = (7일, 14일, 21일, 28일의 평균 종양 질량)/(0일의 평균 종양 질량)

c) T/C(%) = (처리 그룹의 종양 상대 성장률)/(위약 그룹의 종양 상대 성장률) $\times 100$

d) 통계학적으로($p < 0.05$) 유의함: 스튜던트-t-시험

위약 대조군과 비교하여 처리 그룹의 종양 상대 성장률의 유의하게 감소.

e) S/T = 생존체 수/종양 스테이징 후 28일에 처리된 수

표 9에서 나타낸 바와 같이, 실시예 47의 화합물은 종양 성장을 억제하였으며; 예를 들면 100mg/kg(1 내지 10일 동안 복강내 투여함)에서, 종양 성장은 7일에 66%, 14일에 63%, 21일에 49%, 28일에 57% 억제되었다. 종양 성장 억제는 또한 용량 의존적으로 나타났다.

실시예 203, 204 및 205의 화합물을 이의 생체내 사람 표피 종양 성장 억제력에 대하여 상기 기술된 표준 약리학 시험 방법을 사용하여 유사하게 측정한다. 수득된 결과를 표 10에 나타낸다.

[표 10]

실시에 203, 204 및 205의 화합물에 의한

마우스에서 사람 상피 종양(A431) 성장의 생체내 억제

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
약물 치료 mg/kg/용량	7일째	%T/C	14일째	%T/C	21일째	%T/C	28일째	%T/C	S/T
클루셀 위약 Control	4.71		9.01		13.42		18.65		10/10
실시예 203 (80 PO)	0.71	15	0.76	8	1.65	12	3.09	17	4/5
실시예 203 (80 IP)	0.94	20	1.13	12	1.86	14	3.07	16	5/5
실시예 204 (80 PO)	1.16	25	1.69	18	5.83	43	9.45	51	4/5
실시예 204 (80 IP)	2.11	45	3.84	42	7.44	55	9.08	49	5/5
실시예 205 (80 PO)	1.09	23	1.72	19	3.07	23	5.51	29	5/5
실시예 205 (80 IP)	1.43	30	2.27	25	5.06	38	11.38	61	5/5

a) 전체 80 경구 용량이 1일에서 10일 사이에 투여됨. 모든 80 복강내 용량은 1일, 5일, 9일에 투여됨.

b) 종양 상대 성장률 = (7일, 14일, 21일, 28일의 평균 종양 질량)/(0일의 평균 종양 질량)

c) T/C(%) = (처리 그룹의 종양 상대 성장률)/(위약 그룹의 종양 상대 성장률) × 100

d) 대수 종양 상대 성장률의 통계학적 분석(스튜던트-t-시험). 모든 데이터의 p는 0.05 이하로, 이는 위약 대조군과 비교하여 처리 그룹의 종양 상대 성장률이 통계학적으로 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

e) S/T = 생존체 수/종양 스테이징 후 28일에 처리된 수

표 10에 나타난 바와 같이, 실시예 203, 204 및 205의 화합물은 어떠한 약제도 투여하지 않은 동물에 비하여 이중 어느 하나의 약제로 처리한 동물의 종양 성장을 유의하게 억제시켰다.

실시예 208, 216 및 217의 화합물을 이의 생체내 사람 표피 종양 성장 억제력에 대하여 상기 기술된 표준 약리학적 시험 방법을 사용하여 유사하게 측정한다. 그 결과를 표 11에 나타낸다.

[표 11]

실시예 208, 216 및 217의 화합물에 의한 마우스에서

사람 상피 종양(A431) 성장의 생체내 억제

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
약물 치료 mg/kg/용량	7일째	%T/C	14일째	%T/C	21일째	%T/C	28일째	%T/C	S/T
클루셀	5.74		14.99		17.90		24.85		8/10
실시예 208 (80 PO)	0.40	6	0.99	6	1.46	8	2.63	10	5/5
실시예 208 (80 IP)	0.82	14	2.29	15	4.80	26	8.09	32	5/5
실시예 216 (80 PO)	0.40	6	1.02	6	2.20	12	5.28	21	5/5
실시예 216 (80 IP)	0.84	14	1.81	12	3.06	17	4.92	19	5/5
실시예 217 (80 PO)	1.73	30	5.01	33	7.84	43	10.54	42	5/5
실시예 217 (80 IP)	1.47	25	5.50	36	9.20	51	14.04	56	5/5

a) 복강내 투여된 모든 화합물은 1일, 5일 및 9일에 약제를 투여함. 모든 경구 투여된 화합물은 1일에서 10일에 투여함.

b) 종양 상대 성장률 = (7일, 14일, 21일, 28일의 평균 종양 질량)/(0일의 평균 종양 질량)

c) T/C(%) = (처리 그룹의 종양 상대 성장률)/(위약 그룹의 종양 상대 성장률) × 100

d) 대수 종양 상대 성장률의 통계학적 분석(스튜던트-t-시험). 모든 데이터의 p는 0.05 미만으로, 이는 위약 대조군과 비교하여 처리 그룹의 종양 상대 성장률이 통계학적으로 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

e) S/T = 생존체 수/종양 스테이징 후 28일에 처리된 수

표 11에 나타낸 바와 같이, 실시예 208, 216 및 217의 화합물은 어떠한 약제도 투여하지 않은 동물에 비하여 이중 어느 하나의 약제로 처리한 동물의 종양 성장을 유의하게 억제시켰다.

상피 세포 키나아제(ECK)의 억제

당해 표준 약리학적 시험 방법에서는, 비오틴화 펩타이드 기질을 우선 뉴트라비딘 피복된 미세역가 플레이트에서 고정화시킨다. 그다음, 시험 약제인 상피 세포 키나아제(ECK), mg^{++} , 나트륨 바나데이트(단백질 티로신 포스파타제 억제제) 및 pH(7.2)를 유지시키는 적합한 완충제를 고정화된 기질 함유 미세역가 웰에 가한다. 그다음 ATP를 가하여 포스포릴화를 개시한다. 배양 후, 검정 플레이트를 적합한 완충제로 세척하고 서양 고추냉이 퍼옥시다제(HRP) 공액된 항포스포타이로신 단일클론 항체에 노출시킨 포스포릴화 펩타이드를 남긴다. 항체 처리된 플레이트를 다시 세척하고 각각의 웰의 HRP 활성을 기질 포스포릴화의 반영도로서 정량화한다. 비방사성 포맷을 사용하여 ECK 타이로신 키나아제 활성의 억제제를 확인한다(여기서, IC_{50} 은 기질 포스포릴화를 50% 억제하는 약제의 농도이다).

[표 12]

상피 세포 키나아제(ECK)의 억제

실시예 번호.	Eck IC ₅₀ (μ M)	실시예 번호.	Eck IC ₅₀ (μ M)	실시예 번호.	Eck IC ₅₀ (μ M)
3	28.2318	139	> 56.1167	218	> 37.2833
6	> 25.0495	140	> 45.5063	227	> 41.8102
7	> 27.0834	141	> 68.8942	228	> 55.9011
8	< 0.0459	143	> 52.7983	232	> 52.8499
9	> 47.2500	144	> 54.5256	238	> 30.3251
13	> 27.0871	145	> 47.1809	239	> 29.8187
14	> 29.4814	147	43.1127	240	> 26.0261
15	< 0.0494	148	> 42.9277	241	7.2418
18	> 50.8587	149	> 63.9591	242	> 28.7018
19	24.0570	150	> 29.1800	243	> 26.7544
23	27.9110	151	> 50.8647	244	24.7647
35	> 61.8563	152	> 29.4811	246	0.0060
39	28.0756	153	> 27.0856	248	25.1091
40	27.1597	154	< 0.0571	249	> 28.1069
41	> 58.8616	155	> 67.4992	254	> 21.0084
42	> 53.5719	156	> 30.6466	255	> 44.6478
43	> 54.7360	157	> 42.6439	256	> 51.8403
44	> 62.6253	158	> 49.6401	257	> 53.2765
45	> 60.5418	159	> 23.1000	258	> 28.7853
46	> 61.8563	160	< 0.0589	259	> 29.9940
47	> 24.2548	161	> 46.0299	260	> 28.4576
48	> 59.6363	162	> 35.0508	261	> 152.9052
49	> 51.9184	163	> 31.7158	262	> 27.1887
65	> 22.8676	164	> 57.0776	264	> 62.4317
76	0.4663	165	> 59.1017	265	> 55.1861
81	0.4247	166	> 46.1361	266	51.7585
82	50.9606	167	> 70.3482	267	> 59.6363
83	> 46.0299	168	> 31.8167	268	> 56.5274
84	0.4495	169	40.9500	269	> 50.8298
85	0.0411	170	11.8953	270	< 0.0569
86	> 46.4177	171	> 40.6174	275	> 61.0225
87	> 42.2913	174	39.1850	276	> 65.5010
88	> 60.1793	175	> 37.0096	277	> 62.8176
89	> 28.5714	176	0.0100	278	> 54.0237
97	> 28.6533	177	0.0057	279	> 62.2396
100	41.8064	186	> 22.1590	280	> 30.3689
105	> 26.0960	187	> 41.9842	281	0.0033
108	> 23.4577	188	> 38.6548	282	0.0029
109	> 25.2334	189	> 44.4543	283	9.1534
110	> 43.2526	190	39.7298	284	32.7505
112	> 22.8154	191	41.9842	288	0.0014
125	42.4719	192	39.6495	290	> 28.1069
126	< 0.0402	193	47.4091	291	> 20.8711
127	> 42.4719	194	> 48.9213	292	0.0018
128	> 44.5931	197	42.8894	293	32.6449
129	22.7169	200	38.2844	294	0.0020
130	> 25.8933	202	> 58.3494	295	> 29.8182
131	> 24.0269	203	2.2031	302	28.0756
	> 58.7544	204	20.7485	303	> 22.7118
133	> 72.9129	205	40.3963	305	> 42.8266
134	> 32.8623	208	> 40.1317	307	> 61.0128
135	> 57.3394	209	> 37.9930	308	> 63.7552
136	> 67.8656	216	> 40.4535	311	> 21.1730
138	> 58.0720	217	0.1148	319	0.001

키나아제 삽입 도메인 함유 수용체의 억제

(KDR; VEGF 수용체의 촉매적 도메인)

당해 표준 약리학 시험 방법에서는, 억제제 화합물의 존재 또는 부재하에서, KDR 단백질을 포스포릴화될 기질 펩타이드(글루탐산과 타이로신의 공중합체, E:Y :: 4:1) 및 mg^{++} 및 나트륨 바나데이트(단백질 타이로신 포스파타제 억제제)와 같은 다른 공인자와 pH(7.2)로 유지시키는 적합한 완충제 중에서 혼합한다. 이어서, ATP 및 방사성 추적제(P^{32} - 또는 P^{33} - 표지된 ATP)를 첨가하여 포스포릴화를 개시한다. 배양 후, 검정 혼합물의 산 불용성 분획과 결합한 방사성 포스페이트를 이어서 기질 포스포릴화의 반응으로서 정량화한다. 이러한 방사성 포맷을 사용하여 KDR 타이로신 키나아제 활성의 억제제를 확인한다(여기서, IC₅₀은 기질 포스포릴화를 50% 억제하는 약제의 농도이다).

[표 13]

키나아제 삽입 도메인 함유 수용체(KDR)의 억제

실시예 번호	KDR IC ₅₀ μg/mL	실시예 번호	KDR IC ₅₀ μg/mL
9	>30	241	>30
18	>30	242	>30
49	>30	243	>30
76	0.7	244	>30
82	3	246	>10
84	0.3	248	10
85	0.3	249	>10
86	3	250	>10
87	3	275	>30
97	0.1	276	>30
127	10	277	>30
128	8	278	>30
145	>30	279	>30
154	>30	280	>30
160	30	281	3
176	3	282	2
177	0.05	283	30
208	10	284	30
209	30	288	10
216	30	290	10
217	30	291	10
218	>30	292	10
229	0.2	293	10
232	>30	294	6
233	>30	295	10
234	>30	305	30
238	>30	307	30
239	>30	308	30
240	>30	319	0.5

마이토겐 활성화 단백질 키나아제(MARK) 검정

MAP(마이토겐 활성화 단백질) 키나아제의 억제제를 측정하기 위하여 추정적 억제제의 존재 및 부재하에 기질에서 적합한 서열의 세린/트레오닌 잔기의 포스포릴화를 측정하는 2성분이 커플링된 표준 약리학적 시험 방법을 사용한다. 재조합형 사람 MEK 1(MAPKK)을 우선 사용하여 재조합 사람 ERK 2(MAPK)를 활성화시키고 ATP, mg^{+2} 및 방사성 표지된 ^{33}P ATP의 존재하에 활성화 MAPK(ERK)를 기질(MBP 펩타이드 또는 MYC 펩타이드)과 함께 배양한다. 포스포릴화 펩타이드를 세척하여 신틸레이션 방법에 의해 카운팅된 P 81 포스포셀룰로스 필터(종이 필터, 또는 미세역가 플레이트에 매봉된 것)에 포획한다.

당해 검정에 사용된 펩타이드 기질은 MBP, 펩타이드 기질(APRTPGGRR) 또는 합성 Myc 기질(KKFELLTPPLSPSSR·5 TFA)이다. 사용되는 재조합 효소를 사람 ERK 2의 GST 융합 단백질 및 사람 MEK 1로서 제조한다. 억제제 샘플을 10% DMSO 중에서 $10\times$ 원액으로서 제조하고 적합한 분취량을 사용하여 단일지점 스크리닝 용량에 대하여 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 용량 반응 곡선에 대하여 100, 10, 1 및 $0.1\mu\text{M}$ 최종 농도를 전달한다. 최종 DMSO 농도는 1% 이하이다.

반응을 $50\mu\text{l}$ 의 반응 용적에서, 50mM 트리스 키나아제 완충액, pH 7.4에서 다음과 같이 수행한다. 키나아제 완충제 및 억제제 샘플의 적합한 용적을 튜브에 가한다. 적합한 효소 희석으로 튜브당 2 내지 $5\mu\text{g}$ 의 재조합 MAPK(Erk)를 제공한다. 억제제를 0°C 에서 30분 동안 MAPK(Erk)와 함께 배양한다. 재조합 Mek(MAPKK)(0.5 내지 $2.5\mu\text{g}$) 또는 완전히 활성화된 Mek(0.05 내지 0.1단위)를 가하여 Erk를 활성화시키고 30°C 에서 30분 동안 배양한다. 이어서, 기질 및 감마 ^{33}P ATP를 가하여 0.5 내지 1mM MBPP 또는 250 내지 $500\mu\text{M}$ Myc; 0.2 내지 $0.5\mu\text{Ci}$ 감마 P 33 ATP/튜브; $50\mu\text{M}$ 의 ATP 최종 농도를 수득한다. 샘플을 30°C 에서 30분 동안 배양하고, 반응을 빙냉 10% TCA $25\mu\text{l}$ 를 가하여 중단시킨다. 샘플을 얼음에서 30분 동안 차갑게 한 후, 샘플 $20\mu\text{l}$ 를 P 81 포스포셀룰로스 필터지 또는 P 81 필터로 매봉된 적합한 MTP로 전달한다. 필터지 또는 MTP를 대용적의 1% 아세트산으로 2회, 이어서 물로 2회 세척한다. 필터 또는 MTP를 신틸런트를 첨가하기 전에 짧게 공기 건조시키고 샘플을 ^{33}P 동위원소를 관독하기 위하여 설정된 적합한 신틸레이션 카운터에서 측정한다. 샘플은 양성 대조군(활성화 효소 + 기질); 효소 무함유 대조군; 기질 무함유 대조군; 상이한 농도의 추정 억제제를 함유하는 샘플; 및 참조 억제제(다른 활성 화합물, 또는 스타우로스포르인 또는 K252B와 같은 비특이적 억제제)를 함유하는 샘플을 포함한다.

원 데이터를 cpm에서 포획한다. 샘플 모사체를 평균내고 배경 카운트에 대해 보정한다. 평균 cpm 데이터를 그룹지어 표로 작성하고 시험 화합물에 의한 억제율(%)을 (보정된 cpm 대조군 - 보정된 cpm 샘플/대조군)×100 = 억제율(%)로서 계산한다. 억제제의 몇가지 농도를 시험하는 경우, IC₅₀ 값(50% 억제를 제공하는 농도)을 억제(%)에 대한 용량 반응 곡선으로부터 또는 적합한 컴퓨터 프로그램에 의하여 그래프로 결정한다. 하기의 표에서, 동일한 화합물에 대한 별개의 기입사항이 있을 수 있으며, 이는 화합물이 1회 넘게 측정되었다는 것을 나타내는 것이다.

[표 14a]

마이토겐 활성화된 단백질 키나아제(MAPK) 검정

실시예	IC ₅₀ (μ M)	실시예	IC ₅₀ (μ M)	실시예	IC ₅₀ (μ M)
3	>100	47	>100	131	>100
6	>100	48	10	131	>100
7	25	49	>100	132	>100
8	>100	49	>100	133	>100
9	>100	50	>100	134	>100
13	>100	61	>100	134	80
14	>100	62	2	135	10
15	>100	62	20	135	30
16	3.3	63	>100	135	>100
16	34	64	>100	136	70
17	>100	64	3	136	>100
18	>100	65	40	136	>100
19	29	76	<1	138	2.3
23	>100	81	0.1	138	38
31	8	82	5.5	139	35
31	<1	83	1.8	140	>100
31	2	83	25	141	35
35	2.5	84	<1	143	40
35	9	84	<1	144	40
38	45	85	<1	145	35
39	40	85	<1	146	6
40	>100	85	0.2	147	80
41	1.4	86	1.8	149	2
43	30	86	2	149	4
44	18	87	<1	150	>100
45	>100	87	<1	150	>100
46	>100	87	2	152	<1
46	>100	87	30	152	40
46	>10	88	<10	153	>100
46	>30	88	>50	154	20
46	>100	89	2.5	155	3
46	>100	89	4	155	<1
47	<1	89	>50	156	>100
47	<1	89	2	157	90
47	>100	99	40	158	<1

[표 14b]

마이토겐 활성화된 단백질 키나아제 (MAPK) 검정

실시예	IC ₅₀ (μ M)	실시예	IC ₅₀ (μ M)	실시예	IC ₅₀ (μ M)
47	9.2	100	20	158	<1
47	7	101	20	158	<1
47	1.3	105	>100	158	0.3
47	8	108	>100	159	>100
47	10	110	40	160	30
47	8	111	100	161	55
47	9	112	>100	162	35
47	20	117	40	163	>100
47	5	117	28	164	>100
47	<1	125	>100	165	>100
47	1	126	>100	166	>100
47	<1	127	6	167	>100
47	5	129	60	168	80
47	<1	130	>100	169	>100
47	2	130	>100	170	>100
47	>100	130	>100	171	100
172	90	252	100	280	>100
173	8	254	<1	281	2.5
174	2.5	254	<1	281	2.5
176	>100	254	9	282	>100
177	40	254	<0.5	282	>100
186	3	255	<1	283	>100
186	7	255	<1	284	4
186	2.5	255	0.2	288	16
187	>100	255	10	290	3
188	<1	255	<1	291	>100
188	50	255	2	292	>100
188	30	255	10	293	>100
189	50	255	0.2	294	9
190	12	256	95	295	50
191	40	256	3	296	3.5
191	>100	257	>100	298	<1
192	>100	258	4	299	>100
192	>100	258	1	300	20
193	50	258	<1	301	12
194	>100	259	3	303	>100
197	35	259	>50	305	>100
198	15	259	>100	311	2
198	7	259	>100	311	70
200	>100	260	55	311	2.5
203	<1	261	<1	312	>100
203	<1	261	<1	313	>100
203	0.8	261	<1	318	70
204	35	261	5	319	<1
205	>100	262	4	319	<1
208	13	262	1.2	323	15
209	9	263	80	324	100
229	<1	264	3	325	>100
229	<1	264	1	326	35

[표 14c]

마이토겐 활성화된 단백질 키나아제(MAPK)검정

실시예	IC ₅₀ (μ M)	실시예	IC ₅₀ (μ M)	실시예	IC ₅₀ (μ M)
232	>100	264	3	327	10
232	45	264	8	327	3
232	>100	265	20	327	>100
233	80	266	>100	328	>100
234	>100	268	15	329	>100
238	>100	269	5	330	>100
239	>100	269	<1	331	>100
240	10	269	3	332	25
241	>100	269	8	332	<50
242	10	270	>100	333	10
243	>100	270	>100	339	65
244	>100	275	>100	339	50
246	35	276	>100	340	>100
248	8	277	>100	340	>100
249	15	278	>100	341	>100
250	10	279	>100	342	>100
343	60	363	25	383	>100
344	>100	364	>100	384	>100
345	>100	365	>100	385	90
348	>100	366	<1	386	>100
348	80	366	10	387	>100
349	>100	366	4	388	25
349	>100	366	3	388	50
351	32	366	50	389	>100
353	40	366	4	390	>100
354	>100	374	<1	391	>100
355	45	374	2	392	40
356	>100	377	>100	393	40
357	>100	379	40	394	>100
358	18	380	>100	395	15
359	>100	381	>100	396	50
362	>100	382	>100		

본 발명의 대표적인 화합물에 대하여 수득한 결과를 기본으로 하여, 본 발명의 화합물은 신생물(neoplasm)의 성장을 치료하고 억제하거나 신생물을 근절하는데 유용한 항종양제이다. 특히, 본 발명의 화합물은 유방암, 신장암, 방광암, 구강암, 후두암, 식도암, 위암, 결장암, 난소암 또는 폐암과 같은 EGFR을 발현하는 신생물의 성장을 치료하고 억제하거나 신생물을 근절하는데 유용하다. 추가로, 본 발명의 화합물은 erbB2(Her2) 종양 유전자에 의해 생성된 수용체 단백질을 발현하는 유방에서의 신생물의 성장을 치료하고 억제하거나, 유방에서의 신생물을 근절하는데 유용하다.

본 발명의 화합물은 투여를 위해 순수하게 제형화할 수 있거나 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 용매, 희석제 등과 혼합할 수 있으며, 정제, 캡슐제, 분산성 산제, 과립제, 또는 예를 들면 약 0.05 내지 5%의 현탁제를 함유하는 현탁액, 예를 들면 약 10 내지 50%의 슈가를 함유하는 시럽제, 및 예를 들면 약 20 내지 50%의 에탄올을 함유하는 엘릭서제 등의 형태로 경구 투여하거나, 또는 등장성 매질 중에 약 0.05 내지 약 5%의 현탁제를 함유하는 멸균 주사용 액제 또는 현탁제 형태로 비경구 투여할 수 있다. 이러한 약제학적 제제는, 예를 들면, 보다 일반적으로 약 5 내지 60중량%의 담체와 함께 활성 성분 약 0.05 내지 약 90%를 함유할 수 있다. 화합물 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물은 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.

사용된 활성 성분의 유효 용량은 사용된 특정한 화합물, 투여 방식 및 치료되는 증상의 중증도에 따라 변할 수 있다. 그러나, 일반적으로, 만족스러운 결과는 본 발명의 화합물이 동물 체중 1kg당 약 0.5 내지 약 1000mg의 1일 용량으로, 임의로 1일 2 내지 4회로 분할된 용량 또는 서방성 형태로 제공하여, 투여하는 경우에 수득된다. 가장 큰 포유동물에 있어서, 1일 총 용량은 약 1 내지 1000mg, 바람직하게는 약 2 내지 500mg이다. 내부용으로 적합한 용량 형태는 고체 또는 액체 형태의 약제학적으로 허용되는 담체와 균질하게 혼합하여 활성 화합물을 0.5 내지 1000mg 함유한다. 이러한 용량 처방을 조절하여 최적의 치료 효과를 제공할 수 있다. 예를 들면, 수개로 분할된 용량을 매일 투여할 수 있거나 이러한 용량을 치료학적 응급 상황에 의해 나타나는 바와 같이 비례적으로 감소시킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구 뿐만 아니라 정맥내, 근육내 또는 피하 경로로도 투여할 수 있다. 고체 담체는 전분, 락토스, 인산이칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 슈크로즈 및 카올린을 포함하지만, 액체 담체는 멸균수, 폴리에틸렌 글리콜, 비이온성 계면활성제 및 식용유, 예를 들면, 옥수수유, 땅콩유 및 참깨유가 활성 성분의 성질 및 목적하는 특별한 투여 형태에 적합하다. 방향제, 착색제, 방부제 및 산화방지제, 예를 들면, 비타민 E, 아스코르브산, BHT 및 BHA와 같은, 약제학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 보조제가 유리하게 포함될 수 있다.

제조 및 투여를 용이하게 하기 위한 관점에서 바람직한 약제학적 조성물은 고체 조성물, 특히 정제 및 경질 충전 캡슐 또는 액체 충전 캡슐이다. 화합물의 경구 투여가 바람직하다.

몇몇 경우에서, 화합물은 에어로졸의 형태로 기도를 통해 직접적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로나 복강내로도 투여할 수 있다. 유리 염기 또는 약리학적으로 허용되는 염으로서 이들 활성 화합물의 용제 또는 현탁제는 물속에서 계면활성제(예: 하이드록시-프로필셀룰로스)와 함께 적절하게 혼합시켜 제조할 수 있다. 분산제는 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 오일 중 혼합물에서 제조할 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건하에, 이러한 제제는 미생물의 성장을 방지하는 방부제를 함유한다.

주입용으로 적합한 약제학적 형태에는 멸균 수용액 또는 분산액 및, 멸균 주입 용제 또는 분산제의 임시 제조용 멸균 산제가 포함된다. 상기 모든 경우에서, 제형은 멸균시켜야 하고, 용이하게 주사할 수 있는 정도로 유동화되어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건하에 안정해야 하며, 세균이나 균류와 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야만 한다. 담체는 용매이거나, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜)을 함유하는 분산 매질, 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일일 수 있다.

암을 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 다른 항종양 물질과 혼합해서 투여하거나 방사능 치료법을 함께 사용하여 투여할 수 있다. 상기한 다른 물질 또는 방사능 치료법은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 상이한 시간에 주어질 수 있다. 이러한 혼합 치료는 상승 효과를 생성하여 효능을 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 유사분열 억제제(예: 탁솔 또는 빈블라스틴), 알킬화제(예: 시스플라틴 또는 사이클로포스아미드), 항대사제(예: 5-플루오로우라실 또는 하이드록시우레아), DNA 삽입제(예: 아드리아마이신 또는 블레오마이신), 토포이소머라 억제제(예: 에토포사이드 또는 캄프토테신) 및 항에스트로젠(예: 타목시펜)과 혼합되어 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물의 대표적인 제조 실시예를 하기에 기술한다.

실시예 1

1,4-디하이드로-7-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴

3-메톡시 아닐린 30.2g(245.2mmol)과 에틸(메톡시메틸렌) 시아노아세테이트 41.5g(245.2mmol)의 혼합물을 용매없이 140°C로 30분 동안 가열한다. 생성된 오일에 다우텀(Dowtherm) 1200ml를 가한다. 용액을 질소하에 22시간 동안 교반하면서 환류시킨다. 혼합물은 실온으로 냉각시키고, 고체를 수집하여 헥산으로 세척한다. 고체를 아세트산으로부터 재결정화하여 1,4-디하이드로-7-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴 17g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 200.9.

실시예 2

4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

1,4-디하이드로-7-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴 4.0g(20mmol)과 오염화인 8.3g(40mmol)의 혼합물을 165°C로 3시간 동안 가열한다. 혼합물은 헥산으로 회석시키고, 고체를 수집한다. 고체를 염수와 혼합하고 수산화나트륨 용액으로 회석시키고, 테트라하이드로푸란과 에틸 아세테이트의 혼합물로 수회 추출한다. 용액은 황산마그네슘상에서 건조시키고 실리카 겔 패드를 통해 여과시켜 4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 3.7g을 백색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 218.9.

실시예 3

4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

메톡시에탄올 76ml 중의 3-브로모 아닐린 4.67g(27.2mmol) 및 4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 2.97g(13.6mmol)의 용액을 질소하에 5시간 동안 환류시킨다. 용액을 냉각시키고 에테르로 회석시킨다. 고체를 수집하고 에테르로 세척한다. 고체는 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 용액의 고온의 혼합물과 함께 교반한다. 유기 층을 분리하고

황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고, 잔사는 클로로포름-에틸 아세테이트 혼합물로부터 재결정화하여 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.6g을 백색 고체로서 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 354.1, 356.1.

실시예 4

1,4-디하이드로-7-메톡시-6-니트로-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴

트리플루오로아세트산 무수물 160ml 중의 1,4-디하이드로-7-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴 10g(49.6mmol)의 현탁액에 질산암모늄 6g(74.9mmol)을 3시간에 걸쳐 가한다. 혼합물을 2시간 더 교반한다. 과량의 무수물을 감압하에 45℃에서 제거한다. 잔사는 물 500ml와 함께 교반한다. 고체를 수집하고 물로 세척한다. 고체를 비등 아세트산 1000ml에 용해시키고 용액은 탈색 목탄으로 처리한다. 혼합물을 여과시키고 300ml의 용적으로 농축시킨다. 이를 냉각시키고 고체를 수집하여 1,4-디하이드로-7-메톡시-6-니트로-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴 5.4g을 갈색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 246.

실시예 5

4-클로로-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

1,4-디하이드로-7-메톡시-6-니트로-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴 5.3g(21.6mmol)과 오염화인 9g(43.2mmol)의 혼합물을 165℃에서 2시간 동안 가열한다. 혼합물은 헥산으로 희석시키고 고체는 수집한다. 고체를 에틸 아세테이트 700ml에 용해시키고 차가운 희석 수산화나트륨 용액으로 세척한다. 용액을 황산마그네슘상에서 건조시키고 실리카 겔 패드를 통해 여과시켜 4-클로로-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.2g을 갈색 고체로서 수득한다.

실시예 6

4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

메톡시에탄올 130ml 중의 3-브로모 아닐린 3.7g(21.7mmol)과 4-클로로-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.2g(19.7mmol)의 용액을 질소하에 4시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 희석 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 고체를 수집하고 물로 세척하고 공기중에 건조시킨다. 고체를 실리카 겔상에서 9:1의 클로로포름-에틸 아세테이트로 용출시키면서 크로마토그래피한다. 용매를 생성물 분획으로부터 제거하여 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 1.2g을 황색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 399.0, 402.0.

실시예 7

6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 2.05g(5.1mmol), 염화암모늄 1.37g(25.7mmol) 및 분말 철 0.86g(15.4mmol)의 혼합물을 환류에서 물 26ml 및 메탄올 26ml속에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석시키고, 고온의 혼합물은 여과시킨다. 유기 층을 여액으로부터 분리시키고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고, 잔사는 클로로포름과 에틸 아세테이트의 혼합물로 용출시키면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 생성물 분획을 합하여 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.3g을 황색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 369.1, 371.1.

실시예 8

N-[4-(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드

테트라하이드로푸란 30ml 중의 이소부틸 클로로포르메이트 2.26g(16.5mmol) 및 2-부틴산 1.44g(17.14mmol)의 용액을 0℃에서 교반하면서 당해 용액에 N-메틸 모르폴린 3.1g(3.4mmol)을 가한다. 상기한 혼합 무수물의 용액을 테트라하이드로푸란 30ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.13g(3.06mmol)의 교반 용액에 24시간에 걸쳐 세번 가한다. 용매를 제거한다. 잔사는 희석 중탄산나트륨 용액과 함께 교반한다. 고체를 수집하고 물 및 에테르로 세척한다. 이를 1-부탄올로부터 재결정화한다. 생성된 고체를 고온의 테트라하이드로푸란에 용해시키고

실리카 겔을 통해 여과시킨다. 여액을 농축시키고 헥산으로 희석시켜 N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드 0.71g을 황색 분말로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 437.1, 438.1.

실시예 9

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐]-2-프로펜아미드

테트라하이드로푸란 30ml 중의 N-메틸모르폴린 0.45ml 및 6-아미노-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.5g(4.06mmol)의 용액을 0℃에서 질소하에 교반하면서 당해 용액에 아크릴로일 클로라이드 0.42g(4.7mmol)을 15분에 걸쳐 가한다. 0℃에서 1시간 후, 당해 용액을 에틸 아세테이트 200ml로 희석시킨다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매는 제거시킨다. 잔사는 클로로포름-에틸 아세테이트 혼합물로 용출시키면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.5g을 담황색 고체 분말로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 423.1, 425.1.

실시예 10

2-시아노-3-(4-니트로페닐아미노)아크릴산 에틸 에스테르

4-니트로아닐린(60.0g, 0.435mol) 및 에틸(에톡시메틸렌) 시아노아세테이트(73.5g, 0.435mol)를 플라스크에서 기계적으로 혼합한다. 혼합물은 100℃로 0.5시간 동안 가열시키고, 이를 용융시킨 후에 재고화시킨다. 조 생성물 분획 114g을 디메틸포름아미드로부터 재결정화하여 황색 결정 44.2g을 수득한다: 융점: 227 내지 228.5℃.

실시예 11

1,4-디하이드로퀴놀린-6-니트로-4-옥소-3-카보니트릴

다우텀 A 1.0L중의 2-시아노-3-(4-니트로페닐아미노)아크릴산 에틸 에스테르 25.0g(95.8mmol)의 슬러리를 N₂하에 260℃에서 12.5시간 동안 가열한다. 냉각된 반응물을 헥산 1.5L에 붓는다. 생성물을 수집하고 헥산 및 고온의 에탄올로 세척하고 진공중에서 건조시킨다. 이로써 갈색 고체 18.7g을 수득한다. 분석 샘플은 디메틸포름아미드/에탄올로부터 재결정화하여 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 216.

실시예 12

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

6-니트로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카보니트릴 31.3g(0.147mol)과 옥시염화인 160ml의 혼합물을 5.5시간 동안 환류시킨다. 옥시염화인을 진공중에서 제거하고, 잔사를 얼음에 붓고 중탄산나트륨으로 중화시킨다. 생성물을 수집하고 물로 세척하고 진공중에 건조시킨다(50℃). 이로써 갈색 고체 33.5g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 234.

실시예 13

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

에탄올 425ml 중의 3-브로모아닐린 15.1g(87.7mmol)과 4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 17.0g(73.1mmol)의 혼합물을 5시간 동안 환류시킨다. 포화 중탄산나트륨을 가한 다음, 모든 휘발성 물질을 진공에서 제거한다. 잔사는 헥산으로 슬러리화하고, 생성물을 수집하고 헥산으로 세척한다. 조 생성물을 물로 세척하고 진공에서 건조시킨다(60℃). 이로써 황색 고체 22.5g을 수득한다. 분석 샘플은 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 수득한다: 융점: 258 내지 259℃.

실시예 14

6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

에탄올 160ml 중의 SnCl_2 2수화물 12.2g(54.2mmol) 및 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 4.00g(10.8mmol)의 혼합물을 N_2 하에 1.3시간 동안 환류시킨다. 이를 25℃로 냉각시킨 후, 빙수 및 중탄산나트륨을 가하고, 혼합물은 2시간 동안 교반한다. 클로로포름으로 추출하고 다르코(Darco)로 처리하고 건조시키고(황산마그네슘) 용매를 제거하여 갈색 결정 3.9g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): $\text{M} + \text{H}$ 339.

실시예 15

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.788g, 5.75mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.581g, 5.75mmol)을 N_2 하에 테트라하이드로푸란 20ml 중의 2-부틴산 0.485g(5.75mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 이를 10분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.50g(4.42mmol)의 용액을 가하고, 혼합물을 25℃에서 밤새 교반한다. 이어서, 미리 형성시킨 혼합 무수물 당량을 2번째로 가한다. 6시간 후, 반응물을 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓는다. 생성물을 수집하고 고온의 에틸 아세테이트 및 에탄올로 세척하고 진공중에서 건조시켜 황색 고체 0.638g을 수득한다: 융점: 283 내지 285℃(분해됨).

실시예 16

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]아세트아미드

트리에틸아민(0.359g, 3.55mmol) 및 아세틸 클로라이드(0.277mg, 3.55mmol)을 N_2 하에 메틸렌 클로라이드 8ml 및 테트라하이드로푸란 6ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.96mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 이를 25℃에서 밤새 교반한 다음, 휘발성 물질을 제거하고 잔사는 물로 슬러리화하고 수집한다. 에탄올로부터 재결정화하여 갈색 고체 0.543g을 수득한다: 융점: 258 내지 261℃(분해됨).

실시예 17

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]부탄아미드

트리에틸아민(0.359g, 3.55mmol) 및 부티릴 클로라이드(0.380g, 3.55mmol)을 N_2 하에 테트라하이드로푸란 12ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.96mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 이를 25℃에서 밤새 교반한 다음, 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 물로 슬러리화하고 수집한다. 잔사를 비등 메탄올로 세척하고 진공중에서 건조시켜 갈색 분말 0.773g을 수득한다: 융점: 276 내지 277℃(분해됨).

실시예 18

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-프로판아미드

트리에틸아민(0.359g, 3.55mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(0.321g, 3.55mmol)을 N_2 하에 테트라하이드로푸란 12ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.96mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 이를 25℃에서 밤새 교반한 다음, 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 물로 슬러리화하고 수집한다. 이를 에탄올로부터 재결정화하여 갈색 고체 0.580g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): $\text{M} + \text{H}$ 393, 395.

실시예 19

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-클로로아세트아미드

트리에틸아민(0.359g, 3.55mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드(0.402g, 3.55mmol)을 N_2 하에 테트라하이드로푸란 12ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.96mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 이를 25℃에서 밤새 교반한 다음, 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 물로 슬러리화하고 수집한다. 이를 메탄올로부터 재결정화하여 갈색 고체 0.540g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): $\text{M} + \text{H}$ 415, 417.

실시예 204-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

에탄올 160ml 중의 3,4-디브로모아닐린 8.00g(31.9mmol) 및 4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 6.20g(26.6mmol)의 혼합물을 N_2 하에 5시간 동안 환류시킨다. 포화 중탄산나트륨을 가하고 휘발성 물질을 제거한다. 잔사는 헥산으로 슬러리화하고, 이를 수집하고 헥산 및 물로 세척하고 건조시킨다. 불용성 물질은 비등 에틸 아세테이트를 사용하여 반복적으로 추출한 다음, 용액은 실리카 겔을 통해 여과시킨다. 용매를 제거하여 녹색 고체 3.80g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 449.

실시예 216-아미노-4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

에탄올 200ml 중의 $SnCl_2$ 2수화물 12.4g(54.7mmol) 및 4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 4.90g(10.9mmol)의 혼합물을 N_2 하에 1.5시간 동안 환류시킨다. 이를 25℃로 냉각시킨 후, 반응물을 빙수로 희석시키고 중탄산나트륨으로 중화시키고 2시간 동안 교반한다. 이 용액을 클로로포름으로 추출한 다음, 다크코로 처리하고 건조시키고(황산마그네슘) 증발시킨다. 이를 진공중에서 건조(40℃)시킨 후, 갈색 고체 1.25g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 417, 419, 421.

실시예 22N-[4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.984g, 7.18mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.725g, 7.18mmol)을 테트라하이드로푸란 25ml 중의 2-부틴산 0.604g(7.18mmol)의 빙냉 요액에 가한다. 10분 후, 테트라하이드로푸란 12ml 중의 6-아미노-4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.20g(2.87mmol)의 용액을 적가한다. 이를 25℃에서 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고 잔사는 물로 슬러리화하고 여과시킨다. 조 생성물을 비등 EtOAc 및 에탄올로 세척하고 진공중에서 건조(50℃)시켜 갈색 고체 0.651g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 485.

실시예 236-니트로-4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

에탄올 270ml 중의 3-(트리플루오로메틸)아닐린 8.82g(54.8mmol) 및 4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 10.6g(45.7mmol)의 혼합물을 N_2 하에 5시간 동안 환류시킨다. 반응물을 에탄올로 희석시키고 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고 증발시킨다. 잔사를 헥산으로 슬러리화하고 수집하고, 헥산 및 물로 세척하고 진공에서 건조(60℃)시켜 황색 고체 10.9g을 수득한다. 샘플 2.00g을 에탄올로부터 재결정화하여 담황색 고체 1.20g을 수득한다: 융점: 260 내지 261℃.

실시예 246-아미노-4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

에탄올 240ml 중의 $SnCl_2$ 2수화물 18.9g(83.3mmol) 및 6-니트로-4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 6.00g(16.8mmol)의 슬러리를 N_2 하에 1시간 동안 환류시킨다. 이를 25℃에서 냉각시킨 후, 반응물을 빙수로 희석시키고 중탄산나트륨으로 중화시키고 2시간 동안 교반한다. 생성물을 클로로포름으로 추출하고 다크코로 처리하고 건조시키고(황산마그네슘) 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔을 통해 여과시키고(클로로포름중의 10% 메탄올) 증발시키고 진공에서 건조(40℃)시켜 갈색 고체 4.87g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 329.

실시예 25

N-[4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(1.56g, 11.4mmol) 및 N-메틸모르폴린(1.15g, 11.4mmol)을 N₂하에 테트라하이드로푸란 40ml 중의 2-부틴산 0.961g(11.4mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 이를 10분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란 12ml 중의 6-아미노-4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.50g(4.57mmol)의 용액을 적가한다. 이를 25℃에서 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고 잔사를 물속에서 슬러리화하고 여과시킨다. 조 생성물을 소량의 고온의 에틸 아세테이트로 3회 세척한 다음, 진공에서 건조(45℃)시켜 황색 고체 0.831g를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 395.

실시예 26

3-카브에톡시-4-하이드록시-6,7-디메톡시퀴놀린

4-아미노베라트룰 30.6g 및 디에틸 에톡시메틸렌 말로네이트 43.2g의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안과 165℃에서 0.75시간 동안 가열한다. 이로써 생성된 중간 생성물을 디페닐 에테르 600ml에 용해시키고 생성된 용액을 환류 온도에서 2시간 동안 가열시키고 냉각시키고 헥산으로 희석시킨다. 생성된 고체를 여과시키고 헥산에 이어서 에테르로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 융점이 275 내지 285℃인 갈색 고체로서 수득한다.

실시예 27

3-카브에톡시-4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린

3-카브에톡시-4-하이드록시-6,7-디메톡시퀴놀린 28.8g 및 옥시염화인 16.6ml의 혼합물을 110℃에서 30분간 교반시키고 0℃로 냉각시키고 얼음과 수산화암모늄의 혼합물로 처리한다. 생성된 회백색 고체를 여과시키고 물 및 에테르로 세척하고 건조시킨다. 융점 147 내지 150℃.

실시예 28

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카복실산, 에틸 에스테르

3-카브에톡시-4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린 14.8g, 3-브로모아닐린 9.46g, 피리딘 4.05ml 및 에탄올 150ml의 혼합물을 30분 동안 환류시키고 증발시켜 에탄올을 제거하고 디클로로메탄-수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 에탄올로부터 재결정화시켜 융점이 155 내지 158℃인 백색 고체를 수득한다.

실시예 29

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카복실산

4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카복실산, 에틸 에스테르 13g, 10N 수산화나트륨 15ml 및 에탄올 300ml의 혼합물을 2시간 동안 환류시킨다. 에탄올을 대부분 증발시킨 후, 잔사를 물로 희석시키고 인산이수소화나트륨을 사용하여 pH 7로 산성화시킨다. 생성된 백색 고체를 여과시키고 물로 세척하고 건조시킨다. 융점 282 내지 285℃.

실시예 30

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카복스아미드

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카복실산 4.03g, 카보닐디이미아졸 3.24g 및 디메틸포름아미드 100ml의 혼합물을 55℃에서 30분간 가열시키고 0℃로 냉각시키고 암모니아 기체로 포화시킨다. 25℃로 승온시킨 후, 생성된 용액을 45분간 교반시키고, 50℃에서 가열시키고, 증발시켜 디메틸포름아미드를 제거한다. 잔사를 물로 교반시키고, 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 아세톤으로부터 재결정화시켜 융점이 239 내지 242℃인 회색 고체로서 수득한다.

실시예 31

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카복사미드 3.02g, 피리딘 2.43ml 및 디클로로메탄 22.5ml의 교반된 혼합물에 0℃에서 무수 트리플루오로아세트산 3.18ml를 3분간 가한다. 반응 혼합물을 25℃로 승온시키고 60분간 교반시키고 농축시킨다. 잔사를 메탄올 38ml에 용해시킨다. 생성된 용액을 25℃에서 5N NaOH 15ml로 처리한다. 5분 후, 용액을 이산화탄소로 산성화시키고 메탄올을 증발 제거시킨다. 잔사를 디클로로메탄-물로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시키고 증발시켜 백색 고체를 수득한다. 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 융점이 224 내지 228℃인 표제 화합물을 수득한다.

실시예 32

에틸 2-시아노-3-(3,4-디메톡시페닐아미노)아크릴레이트

4-아미노베라트룰 7.66g, 에틸 에톡시메틸렌시아노아세테이트 8.49g 및 톨루엔 20ml의 혼합물을 100℃에서 90분 동안 가열시킨다. 톨루엔을 증발시켜 융점이 150 내지 155℃인 고체를 수득한다.

실시예 33

1,4-디하이드로-6,7-디메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴

에틸 2-시아노-3-(3,4-디메톡시페닐아미노)아크릴레이트 40g과 다우덤^R A 1.2ℓ와의 혼합물을 10시간 동안 환류시키고 냉각시킨 후, 헥산으로 희석시킨다. 생성된 고체를 여과하고, 헥산으로 세척한 후, 디클로로메탄으로 세척하고 건조시킨다. 융점 330 내지 350℃.

실시예 34

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

1,4-디하이드로-6,7-디메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴 20g과 옥시염화인 87ml를 교반한 혼합물을 2시간 동안 환류시키고 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 증류 제거한다. 잔사를 디클로로메탄-물과 함께 0℃에서 교반하면서, 고체 탄산나트륨을 가하여 수성 층의 pH를 8.0로 만든다. 유기 층을 분리하고, 물로 세척한 후, 건조 및 농축시킨다. 디클로로메탄으로부터 재결정화시켜 융점 220 내지 223℃의 고체를 수득한다.

실시예 35

4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g, 3-플루오로아닐린 0.89g, 피리딘 0.32ml 및 에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 4시간 동안 환류온도에서 교반한다. 이 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시킨 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 융점 226 내지 230℃의 고체를 수득한다.

실시예 36

메틸 2-(디메틸아미노메틸렌아미노)벤조에이트

0℃에서 교반중인 디메틸포름아미드 50ml 속의 메틸 안트라닐레이트 7.56g 용액에 옥시염화인 5.6ml를 15분 동안 가한다. 이 혼합물을 55℃에서 45분 동안 가열하고, 0℃로 냉각시킨 후, 디클로로메탄으로 희석시킨다. 이 혼합물에 냉각된 1N NaOH를 서서히 가하여 pH 9로 염기성화시킨다. 디클로로메탄 층을 분리하고 물로 세척한 후, 건조 및 농축시켜 오일을 수득한다.

실시예 37

1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴

메틸 2-(디메틸아미노메틸렌아미노)벤조에이트 1.03g, 나트륨 메톡사이드 0.54g, 아세토니트릴 1.04ml 및 톨루엔 10ml를 교반시킨 혼합물을 18시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 처리한 후, 묽은 HCl을 가하여 pH 3으로 만든다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 증발시킨다. 잔사를 에탄올로부터 재결정화시켜 융점 290 내지 300℃의 고체를 수득한다.

실시예 38

4-(사이클로헥실아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

메틸 셀루오솔브 10ml 속의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.24g(5mmol), 사이클로헥실아민 1.14ml(0.99g, 10mmol) 및 피리딘 0.4ml(0.39g) 용액을 3시간 동안 148℃에서 오일욕 중에서 환류시킨다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 25ml에 붓고, 생성된 고체를 여과한다. 이 고체를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 당해 용액을 마그네솔(Magnesol)을 통해 통과시킨다. 헥산을 여액에 가하고, 이 용액을 열판 위에서 증발시켜 결정을 형성시킨다. 냉각시켜 융점이 193 내지 195℃인 4-(사이클로헥실아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.54g을 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 312.1.

실시예 39

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 5.11g과 피리딘 하이드로클로라이드 30.74g을 균일하게 혼합한 후, 1시간 동안 207℃에서 질소하에 가열한다. 냉각시 반응물을 물 약 100ml로 처리하고 고체를 여과한다. 이 고체를 메틸 셀루오솔브로 분해하고 에테르로 세척하여 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴 3.00g을 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 356, 358.

실시예 40

8-[(3-브로모페닐)아미노]-[1,3]-디옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 20ml 속의 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴 2.17g(6.09mmol), 브로모클로로메탄 0.59ml(1.18g, 9.14mmol) 및 탄산세슘 2.98g(9.14mmol)의 혼합물을 오일욕 중에서 2시간 동안 111℃에서 가열 및 교반한다. 반응물을 물 75ml에 붓고, 메틸렌 클로라이드 분획량 50ml로 4회 추출한다. 합한 메틸렌 클로라이드 추출물을 물 분획량으로 수회 세척한다. 이 용액을 진공 중에서 오일로 취하고 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 이 용액을 물에 이어서 식수로 반복 세척한다. 이 용액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공 중에서 고체로 취하여 융점이 201 내지 205℃인 8-[(3-브로모페닐)아미노]-[1,3]-디옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카보니트릴 0.95g을 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 368.1, 370.1.

실시예 41

4-[(3-클로로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g, 3-클로로아닐린 0.51g, 피리딘 0.16ml 및 에톡시에탄올 6ml의 혼합물을 6시간 동안 환류 온도에서 질소하에 교반한다. 이 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시킨 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 융점 214 내지 217℃의 4-[(3-클로로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.37g을 수득한다.

실시예 42

4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.24g, 3-트리플루오로메틸아닐린 1.61g, 피리딘 0.4ml 및 에톡시에탄올 15ml의 혼합물을 5시간 동안 환류 온도에서 질소하에 교반한다. 이 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시킨 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 융점 190 내지 193℃의 4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.34g을 수득한다.

실시예 43

4-[(3,4-디메톡시페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.0g, 3,4-디메톡시아닐린 1.22g, 피리딘 0.32ml 및 에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 5시간 동안 환류 온도에서 질소하에 교반한다. 이 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시킨 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 융점 230 내지 240℃의 4-[(3,4-디메톡시페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.96g을 수득한다.

실시예 44

4-[(메틸페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.86g, N-메틸아닐린 0.86g, 피리딘 0.32ml 및 에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 24시간 동안 환류 온도에서 질소하에 교반한다. 이 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시킨 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 융점 137 내지 141℃의 4-[(메틸페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.54g을 수득한다.

실시예 45

4-[(3-시아노페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g, 3-아미노벤조니트릴 0.47g, 피리딘 0.16ml 및 에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 22시간 동안 환류 온도에서 질소하에 교반한다. 이 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시킨 후, 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 융점 285 내지 288℃의 고체로서 4-[(3-시아노페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.59g을 수득한다.

실시예 46

4-[(4-플루오로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g, 4-플루오로아닐린 0.44g, 피리딘 0.16ml 및 에톡시에탄올 6ml의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 4-[(4-플루오로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.59g을 융점이 282 내지 285℃인 고체로서 수득한다.

실시예 47

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

디메틸설폭사이드 4ml 중의 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴 0.36g, 에틸 요오다이드 0.32ml 및 탄산칼륨 0.55g의 혼합물을 가열하면서 오일욕에서 3시간 동안 교반한다. 용매 대부분을 감압하에 제거시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물과 혼합한다. 유기 층을 물로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시킨다. 용매를 제거하여 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 융점이 173 내지 175℃인 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.23g을 수득한다.

실시예 48

4-[(3-(하이드록시메틸)페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.0g, 3-아미노벤질 알콜 0.98g, 피리딘 0.32ml 및 에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄과 수성 중탄산나트륨으로 분배시킨다. 유기 층을 물로 세척하고 건조 증발시킨다. 잔사를 고온 메탄올로 세척하여 4-[(3-(하이드록시메틸)페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 1.16g을 용점이 250 내지 255℃인 고체로서 수득한다.

실시에 49

4-(3-브로모페닐)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

88% KOH 0.16g 및 3-브로모페놀 1.73g의 혼합물을 50℃에서 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.50g으로 처리한다. 생성된 혼합물을 30분 동안 170℃로 가열하고 냉각시켜 0℃에서 0.1N NaOH 40ml로 처리한다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 염화메틸렌에 용해시킨다. 용액을 0.5N NaOH 및 물로 세척하고 건조시키고 농축시킨다. 생성된 고체를 염화메틸렌-헥산으로부터 재결정화시켜 4-(3-브로모페닐)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 용점이 187 내지 190℃인 백색 고체로서 수득한다.

실시에 50

4-[(4-브로모페닐)설파닐]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-브로모티오펜올 1.89g에 25℃에서 아르곤 하에 88% KOH 0.16g을 가한다. 생성된 혼합물을 85℃에서 15분 동안 가열하고 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.50g으로 처리하고, 140℃에서 1시간 및 160℃에서 15분 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고 0℃에서 0.1N NaOH 40ml로 교반한다. 수득한 고체를 여과하고 물로 세척하고 메틸렌 클로라이드에 용해시킨다. 용액을 0.2N NaOH 및 물로 세척하고 건조시켜 농축시킨다. 수득한 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 4-[(3-브로모페닐)설파닐]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 희백색 고체로서 수득한다. 용점 173-175℃.

실시에 51 및 실시에 52

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노-3-시아노-6-퀴놀리닐]-3(E)-클로로-2-프로펜아미드 및

삭제

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노-3-시아노-6-퀴놀리닐]-3(Z)-클로로-2-프로펜아미드

디메틸포름아미드를 1 방울 함유하는 메틸렌 클로라이드 30ml 중의 시스-3-클로로 아크릴산 3g(28.2mmol) 및 옥살릴 클로라이드 3.3ml(37.5mmol)의 혼합물을 2.5 시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물로서 산 클로라이드를 수득한다.

테트라하이드로푸란 5ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g(1.5mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.24g(1.8mmol)의 용액에 질소하에 교반하면서 3-클로로 아크릴로일 클로라이드 이성체 혼합물 0.21g(1.7mmol)을 4분 동안 0℃에서 가한다. 0℃에서 40분 후, 용액을 에테르로 희석한다. 고체를 회수하고 테트라하이드로푸란 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시킨다. 혼합물을 염수로 세척하고 이어서 황산마그네슘에서 건조시킨다. 용매를 제거한다. 잔사를 클로로포름-에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피한다. 두가지 생성물을 수득한다. 극성이 낮은 생성물이 N-[4-[(3-브로모페닐)아미노-3-시아노-6-퀴놀리닐]-3(E)-클로로-2-프로펜아미드이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 424.9, 427.0. 극성이 더 높은 생성물이 N-[4-[(3-브로모페닐)아미노-3-시아노-6-퀴놀리닐]-3(Z)-클로로-2-프로펜아미드이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 425.0, 427.0.

실시에 53

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-메틸-2-프로펜아미드

테트라하이드로푸란 6ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g(1.48mmol) 및 트리에틸아민 0.194g(1.92mmol)의 용액에 질소하에 교반하면서 0℃에서 2-메틸 아크릴로일 클로라이드 0.21g(1.92mmol)을 10분 동안 가한다. 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 물에 붓는다. 고체를 회수하고 공기로 건조시킨다. 고체를 비등 에틸 아세테이트로 세척하고 공기 건조시켜 N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-메틸-2-프로펜아미드 0.32g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 407, 409.

실시에 54

N-[4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-프로펜아미드

테트라하이드로푸란 10ml 중의 6-아미노-4-[3,4-디브로모페닐]아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.75g(1.79mmol) 및 트리에틸아민 0.22g(2.15mmol) 용액에 아크릴로일 클로라이드 0.195g(2.15mmol)을 적가한다. 25℃에서 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고 잔사를 물 속에서 슬러리화하고 고체를 회수한다. 조 생성물을 비등 에틸 아세테이트로 세척하고 진공(50℃)에서 건조시켜 밤색 고체 0.609g을 수득한다: 고 해상도 질량 스펙트럼 (m/e): 470.9457.

실시에 55

N-[4-[(5-브로모-3-피리디닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

2-메톡시 에탄올 5ml 중의 3-시아노-4-클로로-6,7-디메톡시 퀴놀린 249mg(1mmol), 3-아미노-5-브로모 피리딘 346mg(2mmol) 및 p-톨루엔-설폰산 1수화물 20mg(약 0.1mmol)의 혼합물을 교반하고 오일욕에서 153℃에서 7시간 동안 환류시킨다. 실온에서 밤새 냉각시키자 마자 고체를 여과하고 에탄올에 이어서 에테르로 세척하고 272 내지 275℃에서 용융되는 N-[4-[(5-브로모-3-피리디닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 287mg(74.5%)를 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 384.9, 386.8

실시에 56

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-비스(메톡시메톡시)-3-퀴놀린카보니트릴

디메틸포름아미드 4ml 중의 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴 0.36g, 2-클로로메틸 메틸 에테르 0.30ml 및 탄산칼륨 0.55g의 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반한다. 대부분의 용매를 감압에서 제거한다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물과 혼합하고 묽은 염산을 사용하여 pH를 8로 조정한다. 유기 층을 물로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-비스(메톡시메톡시)-3-퀴놀린카보니트릴을 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H=356, 358.

실시에 57

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-하이드록시-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.214g, 1.57mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.190g, 1.88mmol)을 N₂하에 테트라하이드로푸란 15ml 중의 4-(3-급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-부틴산 0.336g(1.57mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 유리 모직으로 마개를 한 첨가 깔대기로 옮기고 테트라하이드로푸란 3ml 및 피리딘 1.5ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모-페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.4g(1.18mmol)의 용액에 적가한다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 용액을 에틸 아세테이트로 붓고 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척한다. 생성물을 회수하고 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산중 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(3-급-부틸-디메틸실라닐옥시)-2-부틴아미드 0.220g(35%)을 황색 고체로서 수득한다: ESMS m/z 535.1 (M+H⁺); 융점 ℃(분해).

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(3-급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-부틴아미드(0.120g, 0.224mmol)을 용액(아세트산:테트라하이드로푸란:물=3:1:1) 25ml에 용해시키고 25℃에서 밤새 교반한다. 반응물을 에틸 아세테이트에 붓고 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척한다. 생성물을 회수하고 에틸 아세테이트로 세척하고 진공에서 건조시켜 황색 고체 0.085g(90%)을 수득한다: ESMS m/z 421.2(M+H⁺); 융점 253 내지 254℃(분해).

실시예 58

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-모르폴리노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.161g, 1.18mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.150g, 1.48mmol)을 N₂하에 테트라하이드로푸란 10ml 중의 4-모르폴리노-2-부틴산 0.250g(1.48mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 30분 동안 교반한 후, 피리딘 8ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.250g(0.74mmol)의 용액을 가하고 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙수로 급냉시키고 이어서 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓는다. 생성물을 회수하고 에틸 아세테이트로 세척하고 진공에서 건조시켜 황색 고체 0.096g(27%)를 수득한다: ESMS m/z 490.1 (M+H⁺); 융점 112-115℃.

실시예 59

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.260g, 1.91mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.594g, 5.88mmol)을 N₂하에 테트라하이드로푸란 50ml 중의 4-디메틸아미노-2-부틴산 0.370g(2.94mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 30분 동안 교반한 후, 피리딘 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.500g(0.147mmol)의 용액을 가하고 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응물을 빙수로 급냉시키고, 이어서 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓는다. 생성물을 회수하고 에틸 아세테이트로 세척하고 진공에서 건조시켜 황색 고체 0.144g(21%)를 수득한다: ESMS m/z 448.0 (M+H⁺); 융점 114-118℃.

실시예 60

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.410g, 3.0mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.910g, 9.0mmol)을 N₂하에 테트라하이드로푸란 20ml 중의 4-메톡시-2-부틴산 0.680g(6.0mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 30분 동안 교반한 후, 피리딘 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.500g(0.147mmol)의 용액을 가하고 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응물을 빙수로 급냉시키고, 이어서 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓는다. 생성물을 회수하고 에틸 아세테이트로 세척하고 진공에서 건조시켜 황색 고체 0.200g(35%)를 수득한다: ESMS m/z 435.1 (M+H⁺); 융점 198-202℃(분해).

실시예 61

4-(3-브로모페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴(0.69g, 2.5mmol), 3-브로모벤질아미드(0.78g, 3.5mmol), 디이소프로필 아민(1.05ml, 6.0mmol) 및 에톡시에탄올 7.5ml의 교반 혼합물을 4시간 동안 환류시키고 냉각하고 탄산칼륨 0.4g을 함유하는 헥산과 물의 혼합물과 함께 3시간 동안 교반한다. 수득한 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조시킨다. 아세톤-헥산으로부터 재결정화시켜 회백색 고체 0.73g을 수득한다. 융점 156 내지 159℃.

실시예 62

4-(3-페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 61의 방식으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 벤질아민과 반응시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득한다. 융점 150 내지 153℃.

실시에 63

4-(3,4-디메톡시페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 61의 방식으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 3,4-디메톡시벤질아민과 반응시켜 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다. 융점 200 내지 204℃.

실시에 64

4-(3,4-디클로로페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 61의 방식으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 3,4-디클로로벤질아민과 반응시켜 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다. 융점 163 내지 165℃.

실시에 65

4-메톡시-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드

6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.0g(2.95mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 0.57g(4.42mmol)의 용액에 0℃에서 교반하면서 4-메톡시크로토닐 클로라이드 0.43g(3.24mmol)을 가한다. 0℃에서 1.5시간 후, 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액에 붓고 이어서 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 용액을 황산마그네슘에서 건조시키고 용매를 제거한다. 잔사를 1-부탄올로부터 재결정화시켜 4-메톡시-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 1.3g을 황색고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 436.4, 438.9.

실시에 66

4-(3-클로로-프로폭시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

아세톤 900ml 중의 3-클로로프로필 p-톨루엔 설포네이트 102.4g(411.7mmol), 4-하이드록시-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 75g(411.7mmol), 탄산칼륨 75.7g(547.5mmol) 및 메틸-트리카프릴 염화암모늄 1.66g(4.1mmol)의 혼합물을 18시간 동안 환류하에 신속하게 교반한다. 혼합물을 여과하고 용매를 제거하고 클로로포름-헥산 혼합물로부터 재결정시킨 후 표제 화합물 106g을 수득한다.

실시에 67

4-(2-클로로-에톡시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

상기와 같은 방법을 사용하여, 4-하이드록시-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 77g, 2-클로로에틸 p-톨루엔 설포네이트 99.2g, 탄산칼륨 77.7g 및 메틸-트리카프릴 염화암모늄 1.7g(4.1mmol)을 표제 화합물 91.6g으로 전환시킨다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 245.0.

실시에 68

4-(3-클로로-프로폭시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

아세트산 300ml 중의 4-(3-클로로-프로폭시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 100g(386.5mmol)의 용액에 70% 질산 100ml을 적가한다. 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열한 다음 빙수에 붓는다. 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 유기 용

액을 묶은 수산화나트륨으로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시킨다. 용매를 제거한다. 에테르를 가하고 고체가 침전될 때까지 혼합물을 교반한다. 고체를 여과 회수하고 4-(3-클로로-프로폭시)-5-메톡시-2-니트로-벤조산 메틸 에스테르 98g을 백색 결정으로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 303.8; 2M+NH₄ 623.9.

실시예 69

4-(2-클로로-에톡시)-5-메톡시-2-니트로-벤조산 메틸 에스테르

상기와 같은 방법을 사용하여, 4-(2-클로로-에톡시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 85g을 질산화시켜 표제 화합물 72g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 2M+NH₄ 595.89.

실시예 70

2-아미노-4-(3-클로로-프로폭시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

4-(3-클로로-프로폭시)-5-메톡시-2-니트로-벤조산 메틸 에스테르 91g(299.6mmol) 및 철 55.2g(988.8mmol)의 혼합물을 염화암모늄 60.1g, 물 500ml 및 메탄올 1300ml을 함유하는 혼합물 중에서 5.5 시간 동안 환류에서 기계적으로 교반한다. 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 혼합한다. 유기 용액을 물 및 포화 중탄산나트륨으로 세척한다. 용액을 황산마그네슘에서 건조시키고 실리카 겔 단결럼을 통해 여과한다. 용매를 제거하고 잔사를 에테르-헥산 2:1 300ml과 혼합한다. 정치시킨 후 표제 화합물 73.9g을 분홍색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 2M-HCl+H 511.0; M+H 273.8.

실시예 71

2-아미노-4-(2-클로로-에톡시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

4-(2-클로로-에톡시)-5-메톡시-2-니트로-벤조산 메틸 에스테르 68.2g(235.4mmol) 및 철 52.6g(941.8mmol)의 혼합물을 염화암모늄 62.9g, 물 393ml 및 메탄올 1021ml을 함유하는 혼합물 중에서 15시간 동안 환류에서 기계적으로 교반한다. 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 혼합한다. 유기 용액을 물 및 포화 중탄산나트륨으로 세척한다. 용액을 황산마그네슘에서 건조시키고 실리카 겔 단결럼을 통해 여과한다. 용액을 200ml로 농축시키고 고온 헥산 250ml로 희석한다. 정치시킨 후, 표제 화합물 47.7g을 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 259.8.

실시예 72

7-(2-클로로-에톡시)-4-하이드록시-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

2-아미노-4-(2-클로로-에톡시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 25g(96.3mmol) 및 디메틸포름아미드 디메틸아세탈 17.2g(144.4mmol)의 혼합물을 환류에서 1.5시간 동안 가열한다. 과량의 시약을 감압에서 제거하고 남은 잔사 30.3g을 테트라하이드로푸란 350ml에 용해시킨다. 별도의 플라스크에서, 테트라하이드로푸란 300ml 중의 헥산 중의 2.5M n-부틸 리튬 80.9ml의 교반 용액에 -78℃에서 아세트니트릴 8.3g(202.1mmol)을 40분 동안 적가한다. 30분 후, 상기 아미딘 용액을 45분 동안 -78℃에서 적가한다. 1시간 후, 아세트산 27.5ml을 가하고 혼합물을 실온에서 가온시킨다. 용매를 제거하고 물을 가한다. 고체를 여과 회수하고 물 및 에테르로 세척한다. 진공에서 건조시킨 후, 표제 화합물 18.5g을 갈색 분말로 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 278.8.

실시예 73

7-(3-클로로-프로폭시)-4-하이드록시-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

상기와 같은 방법을 사용하여, 상응하는 아미딘 6.01g, 아세트니트릴 1.58g 및 n-부틸 리튬 용액 15.35ml로부터 시작하여 표제 화합물 3.7g을 갈색 분말로 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 292.8, 2M+H 584.2.

실시예 74

7-(3-클로로-프로폭시)-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

7-(3-클로로-프로폭시)-4-하이드록시-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 3.5g(12mmol) 및 옥시염화인 28ml의 혼합물을 1.5시간 동안 환류시킨다. 과량의 시약을 감압에서 제거한다. 잔사를 빙냉 회석 수산화나트륨 및 에틸 아세테이트와 혼합한다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 테트라하이드로푸란의 배합물로 추출한다. 합한 추출물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시키고 실리카 겔 단결럼을 통해 여과한다. 용매를 제거하고 표제 화합물 3.2g을 분홍색 고체로서 수득하고 추가로 정제하여 사용한다.

실시에 75

7-(3-클로로-에톡시)-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

디메틸포름아미드 0.26g을 함유하는 메틸렌 클로라이드 80ml 중의 7-(3-클로로-에톡시)-4-하이드록시-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 8g(28.7mmol) 및 옥살릴 클로라이드 18.2g(143.5mmol) 용액을 환류에서 2.5시간 동안 교반한다. 용매를 제거한다. 잔사를 냉각 회석 수산화나트륨과 혼합하고 에틸 아세테이트 및 테트라하이드로푸란으로 수회 추출한다. 합한 추출물을 황산마그네슘에서 건조시키고 용액을 실리카겔 단결럼을 통해 통과시킨다. 용매를 제거하고 표제 화합물 6.0g을 회백색 고체로서 수득하고 추가의 정제 없이 사용한다.

실시에 76

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-7-(3-클로로-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

2-에톡시에탄올 31ml 중의 7-(3-클로로-프로폭시)-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 3.1g(9.96mmol), 4-클로로-2-플루오로-아닐린 1.6g(10.96mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드 1.2g(10mmol)의 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 용액을 건조시키고 용매를 제거한다. 잔사를 클로로포름-에테르 혼합물로 용출하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 표제 화합물 2.88g을 회백색 고체 분말로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 419.7.

실시에 77

7-(2-클로로-에톡시)-4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

상기 방법을 사용하여, 2-에톡시에탄올 31ml 중의 7-(2-클로로-에톡시)-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 3g, 3-하이드록시-4-메틸-아닐린 1.37g 및 피리딘 하이드로클로라이드 1.2g으로부터 시작하여 표제 화합물 2.6g을 결정성 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 383.9.

실시에 78

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(3-클로로-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

상기 방법을 사용하여, 2-에톡시에탄올 30ml 중의 7-(3-클로로-프로폭시)-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 3g, 4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-아닐린의 메틸 카보네이트 2.35g 및 피리딘 하이드로클로라이드 1.1g로부터 시작하여 표제 화합물 1.7g을 결정성 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 435.8, 437.8.

실시에 79

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(2-클로로-에톡시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

상기 방법을 사용하여, 2-에톡시에탄올 31ml 중의 7-(2-클로로-에톡시)-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 3g, 4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-아닐린의 메틸 카보네이트 2.46g 및 피리딘 하이드로클로라이드 1.18g로부터 시작하여 표제 화합물 2.2g을 갈색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 421.9.

실시에 80

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-7-(3-디메틸아미노-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

테트라하이드로푸란 중의 2M 디메틸아민 17.85ml 중의 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-7-(3-클로로-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1g(2.38mmol) 및 요오드화나트륨 0.07g의 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 125℃에서 3.5시간 동안 가열한다. 용매를 제거하고 잔사를 가온된 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 포화 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘에서 건조한다. 용매를 제거하고 에테르를 가한다. 정치시키면 결정이 침전되고 표제 화합물 0.93g을 백색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 428.9.

실시에 81

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 20ml 중의 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-7-(3-클로로-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1g(2.38mmol), 모르폴린 3.1g(35.7mmol) 및 요오드화나트륨 0.07g의 혼합물을 7시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 가온된 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 포화 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 에테르-헥산을 가한다. 정치시키면 결정이 침전되고 표제 화합물 1.1g이 회백색 고체로서 수득된다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 470.9.

실시에 82

7-(2-디메틸아미노-에톡시)-4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

테트라하이드로푸란 중의 2M 디메틸아민 19.5ml 중의 7-(2-클로로-에톡시)-4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1g(2.38mmol) 및 요오드화나트륨 0.078g의 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 125℃에서 14시간 동안 가열한다. 용매를 제거하고 잔사를 가온된 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 포화 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘에서 건조한다. 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트-메탄올-트리에틸아민 70:30:2.5로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.89g을 담황색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 393.0; (M+2H)⁺ 196.9.

실시에 83

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-퀴놀린-3-카보니트릴

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 22ml 중 7-(2-클로로-에톡시)-4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1g(2.38mmol), 모르폴린 3.4g(39mmol) 및 나트륨 요오다이드 0.08g의 혼합물을 34시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 따뜻한 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트:메탄올:트리에틸아민 =70:30:2.5)하여 담오렌지색 고체로서 표제 화합물 1.05를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 435.0; (M+2H)⁺ 218.0.

실시에 84

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(3-디메틸아미노-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

테트라하이드로푸란 중 2M 디메틸아민 15.6ml 중 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(3-클로로-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.8g(1.83mmol) 및 나트륨 요오다이드 0.055g의 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 2.5시간 동안 125℃까지 가열한다. 용매를 제거하고 잔사를 따뜻한 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트-에테르로 처리하여 고체를 침전시키고 회백색 고체로서 표제 화합물 0.51g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 445.0; (M+2H)⁺ 243.4.

실시예 85

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 15ml 중 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(3-클로로-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.8g(1.83mmol), 모르폴린 2.4g(27.5mmol) 및 나트륨 요오다이드 0.11g의 혼합물을 7시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 따뜻한 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트-사염화탄소로부터 재결정화하여 담갈색 고체로서 표제 화합물 0.63을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 487.0; (M+ 2H)⁺² 243.9.

실시예 86

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(2-디메틸아미노-에톡시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

테트라하이드로푸란 중 2M 디메틸아민 16.1ml 중 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(2-클로로-에톡시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.8g (1.83mmol) 및 나트륨 요오다이드 0.11g의 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 14시간 동안 135℃까지 가열한다. 용매를 제거하고 잔사를 따뜻한 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(용출제로서, 에틸 아세테이트:메탄올:트리에틸아민=60:40:3)하여 갈색 고체로서 표제 화합물 0.41g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 430.9; (M+ 2H)⁺² 216.0.

실시예 87

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-퀴놀린-3-카보니트릴

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 15ml 중 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시페닐아미노)-7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴 0.8g(1.83mmol), 모르폴린 2.4g(27.5mmol), 및 나트륨 요오다이드 0.11g의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 12시간 동안 135℃까지 가열한다. 용매를 제거하고 잔사를 따뜻한 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액과 혼합한다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(용출제로서, 에틸 아세테이트:메탄올:트리에틸아민=70:30:1)하여 갈색 고체로서 표제 화합물 0.43g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 470.0; (M+ 2H)⁺² 237.0.

실시예 88

N-[3-시아노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드

질소하 THF 12ml 중 6-아미노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g(3.60mmol)의 용액을 빙냉시킨다. 트리에틸아민(0.436g, 4.32mmol)과 아크릴로일 클로라이드 0.393g(4.32mmol)을 연속하여 부가하고 반응물을 25℃에서 밤새 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 물로 슬러리화하여 여과한다. 조 생성물을 물로 세척하고 건조시키고 고온의 에틸 아세테이트로 세척한 후 진공(50℃)에서 건조시킨다. 갈색 고체로서 N-[3-시아노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드 0.862g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 333.1.

실시예 89

6,7-디메톡시-4-(3-니트로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

메틸 셀로솔브 6ml 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.500g(2.00mmol) 및 3-니트로아닐린 0.332g(2.41mmol)의 용액을 질소하에서 8시간 동안 환류시킨다. 메탄올을 부가하고, 포화 NaHCO_3 (pH 8)를 부가한 후 휘발성 물질을 제거시킨다. 잔사를 물로 슬러리화하고, 여과하여 회수하여 건조시킨다. 에탄올로부터 재결정화하여 황색 결정체로서 6,7-디메톡시-4-(3-니트로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 0.480g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 351.0.

실시에 90

4-(3-브로모페닐아미노)-6-에톡시-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

에탄올 20ml 중 4-클로로-6-에톡시-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g(3.82mmol) 및 3-브로모아닐린 0.788g(4.58mmol)의 혼합물을 질소하에서 7시간 동안 환류시킨다. 포화 NaHCO_3 을 부가하고, 휘발성 물질을 제거한 후 잔사를 에탄올과 함께 비등시킨다. 조 생성물을 헥산으로 슬러리화하고, 여과하고 물로 세척한 후 건조시킨다. 에탄올로부터 재결정화하여 갈색 결정체로서 4-(3-브로모페닐아미노)-6-에톡시-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴 1.31g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e); M+H 397.9, 399.8.

실시에 91

4-클로로-6-에톡시-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

6-에톡시-7-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카보니트릴 7.95g (32.6mmol) 및 옥시염화인 50ml의 혼합물을 3시간 40분 동안 환류시킨다. 옥시염화인을 진공하에서 제거하고 잔사를 빙수로 슬러리화한다. 고체 NaHCO_3 을 부가 (pH 8)하고 생성물을 여과시켜 회수하고, 물로 충분히 세척한 후 진공하에서(40℃) 건조시킨다. 갈색 고체로서 4-클로로-6-에톡시-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴 7.75g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 262.8, 264.8.

실시에 92

6-에톡시-7-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카보니트릴

디메틸포름아미드 50ml 중 메틸 2-아미노-5-에톡시-4-메톡시 벤조에이트 10.2g(45.3mmol) 및 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 10.8g(90.7mmol)의 용액을 3시간 동안 환류시킨다. 휘발성 물질을 제거하고 잔사를 톨루엔과 함께 비등시킨 후 진공하에 건조시켜 자주색 시럽으로서 포름아미딘을 수득한다. 헥산 중 n-부틸리튬(100mmol)을 -78℃에서 테트라하이드로푸란 60ml로 희석시킨다. 테트라하이드로푸란 80ml 중 아세트니트릴 4.18g(102mmol)의 용액을 15분 동안 부가하고 상기 용액을 20분 동안 교반시킨다. 조 포름아미딘을 테트라하이드로푸란 80ml에 용해시키고 상기 차가운 용액에 0.5시간 동안 적가한다. 2시간 동안 교반시킨 후, 반응을 -78℃에서 아세트산 13ml로 급냉시킨다. 실온으로 승온시키고 휘발성 물질을 진공하에 제거한다. 잔사를 물로 슬러리화한 후 조 생성물을 여과하여 회수하고 물로 세척한 후 건조시킨다. 이후, 상기 물질을 클로로포름으로 세척하고 건조시켜 황색 결정체로서 6-에톡시-7-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카보니트릴 7.95g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M-H 243.2.

실시에 93

메틸 2-아미노-5-에톡시-4-메톡시벤조에이트

물 95ml 및 메탄올 245ml 중 메틸 5-에톡시-4-메톡시-2-니트로벤조에이트 17.0g(66.7mmol), 철 가루 13.1g(233mmol) 및 염화암모늄 17.7g(334mmol)의 혼합물을 4.5시간 동안 환류시킨다. 추가의 철 13.1g을 부가하고 2.5시간 동안 환류시킨다. 이후, 추가의 철 13.1g 및 염화암모늄 17.7g을 부가하고 12시간 동안 환류시킨다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고 메탄올을 여액으로부터 제거시킨다. 여액을 클로로포름으로 추출하고 추출액을 다르코(Darco)로 처리하고 증발시키고 진공(50℃)에서 건조시킨다. 갈색 결정체로서 메틸 2-아미노-5-에톡시-4-메톡시벤조에이트 11.0g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 225.9.

실시에 94

메틸 5-에톡시-4-메톡시-2-니트로벤조에이트

아세트산 45ml 중 메틸 3-에톡시-4-메톡시벤조에이트 15.0g(74.1mmol)의 혼합물을 12분 동안 농축 질산 15ml로 적가하여 처리한다. 반응물을 55℃에서 45분 동안 유지시키고, 25℃로 냉각시킨 후 빙수에 붓는다. 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고 추출액을 물 및 수산화나트륨 회석액으로 세척하고, 건조시킨 후 증발시킨다. 황색 결정체로서 메틸 5-에톡시-4-메톡시-2-니트로벤조에이트 17.8g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 256.0.

실시에 95

메틸 3-에톡시-4-메톡시벤조에이트

디메틸포름아미드 500ml 중 메틸 3-하이드록시-4-메톡시벤조에이트 24.3g(134mmol), 무수 탄산칼륨 36.8g(267mmol) 및 에틸 요오다이드 31.4g(201mmol)의 혼합물을 100℃에서 5.5시간 동안 교반시킨다. 부가량의 에틸 요오다이드(31.4g) 및 탄산칼륨(18.4g)을 부가하고 2시간 동안 추가적으로 가열한다. 반응물을 여과하고 휘발성 물질을 진공하에 여액으로부터 제거한다. 잔사를 물로 슬러리화하고 여과하여 생성물을 회수한 후 물로 세척하고 건조시킨다. 햅탄으로부터의 재결정화하여 백색 결정체로서 메틸 3-에톡시-4-메톡시벤조에이트 15.6g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 210.9.

실시에 96

메틸 3-하이드록시-4-메톡시벤조에이트

메탄올 600ml 중 3-하이드록시-4-메톡시벤조산 30.8g(183mmol) 및 진한 황산 6ml의 용액을 밤새 환류시킨다. 대부분의 용매를 제거하고 잔류 용액을 중탄산나트륨 25g을 함유하는 물 600ml내로 넣는다. 생성물을 에테르내로 추출하고, 다르크로 처리하고, 건조시킨 후 증발시킨다. 담황색 결정체로서 메틸 3-하이드록시-4-메톡시벤조에이트 31.8g을 수득한다.

실시에 97

6-에톡시-4-(3-하이드록시-4-메틸페닐아미노)-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

에탄올 20ml 중 4-클로로-6-에톡시-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g(3.82mmol) 및 3-하이드록시-4-메틸아닐린 0.563g(4.58mmol)의 혼합물을 질소하에서 8시간 동안 환류시킨다. 포화 NaHCO₃을 부가하고, 휘발성 물질을 제거하고 잔사를 에탄올과 함께 비등시킨다. 조 생성물을 헥산으로 슬러리화하고, 여과하고, 물 및 차가운 에탄올로 세척한 후 건조시킨다. 에탄올로부터 재결정화하여 담황색 결정체로서 6-에톡시-4-(3-하이드록시-4-메틸페닐아미노)-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴 0.632g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 349.9.

실시에 98

4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드

디클로로메탄 15ml 중 4-브로모 크로톤산[Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3167, 1930] 1.65g(0.01몰)의 용액을 옥살릴 클로라이드 1.74ml(0.02몰) 및 N,N-디메틸포름아미드 1 방울로 처리한다. 1시간 후, 용매를 회전증발기 상에서 제거한다. 잔여 오일을 테트라하이드로푸란 25ml 중에 넣고 테트라하이드로푸란 25ml 중 6-아미노-4-(3-브로모-페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 3.39g을 적가한다. 이어서, 디이소프로필에틸아민 1.92ml(0.011몰)을 적가한다. 물 25ml 및 에틸 아세테이트 50ml을 부가한 후, 층을 분리시킨다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에서 고체화시킨다. 상기 고체를 1시간 동안 환류시키면서 에틸 아세테이트로 분해시킨 후 여전히 고온의 상태에서 에틸 아세테이트로부터 여과시킨다. 따라서 4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 3.31g(68%)을 수득한다.

실시에 99

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드

테트라하이드로푸란 중 디메틸아민 2M 용액 15ml를 병욕에서 냉각시키고 N,N-디메틸포름아미드 5ml 중 4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 729mg(1.5mmol)의 용액을 적가한다. 교반 및 냉각을 2시간 동안 계속한다. 이후 물 25ml 및 에틸 아세테이트 15ml를 부가한다. 층을 분리시키고 유기 층을 물 25ml를 부가하여 추출한다. 합한 수성 층을 1:1 테트라하이드로푸란-에틸 아세테이트의 2 내지 25ml 분획을 사용하여 추출한다. 합한 유기 층을 실리카 겔 상에 흡착시키고 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한다. 컬럼을 1:19 내지 1:4 메탄올-메틸렌 클로라이드 구배로 용출시킨다. 용점이 209 내지 211℃인 4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 381mg(56%)을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 225.5, 226.2.

실시예 100

4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드

테트라하이드로푸란 15ml 중 디에틸아민 3.15ml(30mmoles)의 용액을 병욕에서 냉각시키고 N,N-디메틸포름아미드 5ml 중 4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 729mg(1.5mmoles)의 용액을 적가한다. 교반 및 냉각을 2시간 동안 계속한다. 이후, 물 25ml 및 에틸 아세테이트 15ml를 부가한다. 층을 분리시키고 수성 층을 1:1 테트라하이드로푸란-에틸 아세테이트 2 내지 15ml 분획을 사용하여 추출한다. 합한 유기 층을 실리카 겔 상에 흡착시키고 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한다. 컬럼을 1:19 내지 1:4 메탄올-메틸렌 클로라이드 구배로 용출시켜 4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 367mg(51%)를 수득한다. 상기 화합물은 141 내지 145℃에서 용융된다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 478.0, 480.0.

실시예 101

4-메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드

테트라하이드로푸란 중 메틸아민 2M 용액 15ml를 병욕에서 냉각시키고 N,N-디메틸포름아미드 5ml 중 4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 729mg(1.5mmoles)의 용액을 적가한다. 교반 및 냉각을 2시간 동안 계속한다. 이후, 물 25ml 및 에틸 아세테이트 15ml를 부가한다. 층을 분리시키고 수성 층을 1:1 테트라하이드로푸란-에틸 아세테이트의 2 내지 15ml 분획을 사용하여 추출한다. 합한 유기 층을 실리카 겔 상에 흡착시키고 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한다. 컬럼을 1:19 내지 1:1 메탄올-메틸렌 클로라이드 구배로 용출시킨다. 194 내지 202℃의 범위에서 천천히 타르(tar)화되는 4-메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드 210mg(32%)를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 437.9; M+2H 219.5.

실시예 102

2-시아노-3-(2-메틸-4-니트로페닐)아크릴산 에틸 에스테르

2-메틸-4-니트로아닐린(38.0g, 250mmol), 에틸(에톡시메틸렌)-시아노아세테이트(50.8g, 300mmol), 및 톨루엔 200ml의 혼합물을 24시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 1:1 에테르-헥산으로 희석시킨 후, 여과시킨다. 생성되는 백색 고체를 헥산-에테르로 세척하고 건조시켜 용점 180 내지 210℃의 63.9g을 수득한다.

실시예 103

1,4-디하이드로퀴놀린-8-메틸-6-니트로-3-카보니트릴

2-시아노-3-(2-메틸-4-니트로페닐)아크릴산 에틸 에스테르 64g(230mmol) 및 다우썸 A(Dowtherm A) 1.5L의 교반시킨 혼합물을 260℃에서 12시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 헥산으로 희석시킨 후 여과시킨다. 이렇게 수득된 회백색 고체를 헥산으로 세척하고 건조시켜 용점 295 내지 305℃인 51.5g을 수득한다.

실시예 104

4-클로로-8-메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

1,4-디하이드로퀴놀린-8-메틸-6-니트로-3-카보니트릴(47g, 200mmol) 및 옥시염화인 200ml의 교반시킨 혼합물을 4시간 동안 환류시킨다. 옥시염화인을 진공하에서 제거하고, 잔사를 0℃에서 메틸렌 클로라이드로 교반시키고, 얼음 및 탄산나트륨 슬러리로 처리한다. 유기 층을 분리하고 물로 세척한다. 상기 용액을 건조시키고 농축하여 700ml의 용적으로 농축시킨다. 생성물을 헥산을 부가하여 침전시키고 0℃로 냉각시킨다. 백색 고체를 여과시키고 건조하여 융점 210 내지 212℃인 41.6g을 수득한다.

실시에 105

4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-8-메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴(14.8g, 60mmol), 3-브로모아닐린(12.4g, 72mmol), 피리딘 하이드로클로라이드(6.93g, 60mmol), 및 에톡시에탄올 180ml의 교반시킨 혼합물을 1.5시간 동안 환류시키고, 냉각시킨 후 물 및 다량의 탄산나트륨의 교반시킨 혼합물내로 부어 pH 8 내지 9가 되도록 한다. 생성된 황색 고체를 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시키고, 비등하는 에테르 중에서 분해시키고, 여과한 후, 건조시켜 융점 263 내지 267℃인 22.6g을 수득한다.

실시에 106

4-[(3-브로모페닐)-N-아세틸아미노]-8-메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴(15.3g, 40mmol), 디메틸아미노피리딘 0.37g(3mmol), 아세트산 무수물 40ml, 및 피리딘 80ml의 교반시킨 혼합물을 3시간 동안 환류시키고 50℃에서 진공하에 농축한다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 및 0.1N HCl과 함께 교반시킨다. 셀라이트를 통해서 여과시킨 후, 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 메틸렌 클로라이드 중 1% 아세트산으로 크로마토그래피하여 호박색 유리 11.2g을 수득한다: NMR(CDCl₃) δ 2.29(N-아세틸 그룹).

실시에 107

8-브로모메틸-4-[(3-브로모페닐)-N-아세틸아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)-N-아세틸아미노]-8-메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴(10.6g, 25mmol), N-브로모석신이미드(6.68g, 37.5mmol), 디벤조일 퍼옥사이드 0.30g, 및 사염화탄소 200ml의 교반시킨 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 부가적인 디벤조일 퍼옥사이드 0.30g으로 처리하고, 추가로 2.5시간 동안 환류시킨 후, 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드로 희석한 후, 수성 나트륨 비설파이트와 함께 교반시킨다. 유기 층을 분리하고 물, 중탄산나트륨 용액, 및 물로 연속적으로 세척한다. 상기 용액을 건조시키고 증발시켜 백색 발포체 15g을 수득한다: NMR(CDCl₃) δ 5.19(dd, CH₂Br).

실시에 108

4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

0℃에서 THF(2.0M; 115ml; 230mmol) 중 디메틸아민의 교반시킨 용액에 THF 115ml 중 8-브로모메틸 4-[(3-브로모페닐)-N-아세틸아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴(11.6g, 23mmol)의 용액을 15분 동안 부가한다. 25℃로 승온시킨 후, 상기 혼합물을 2시간 동안 교반시킨다. THF를 증발시키고, 잔사를 메탄올 230ml 중에서 탄산칼륨 12.7g(92mmol)과 함께 환류시킨다. 상기 혼합물을 냉각시키고, CO₂로 포화시키고, 농축시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 및 물로 분별시킨다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시킨 후 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트-메탄올-트리에틸아민을 사용하여 크로마토그래피하여 융점 223 내지 226℃의 황색 고체 6.0g을 수득한다.

실시에 109

6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴(5.98g, 14.1mmol), 철 가루(2.76g, 49mg-원자), 아세트산(5.67ml, 99mmol), 및 메탄올 70ml의 교반시킨 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 후, 증발시켜 메탄올

을 제거한다. 잔사를 물과 함께 10분 동안 교반시키고, 오렌지색 고체를 여과시키고 2% 아세트산으로 세척한다. 전체 여액을 5N 수산화나트륨을 사용하여 pH 10까지 염기성화시킨다. 생성된 침전물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 추출액을 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트-메탄올-트리에틸아민을 사용하여 크로마토그래피하여 호박색 고체 3.34g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 396.2, 398.1.

실시예 110

N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-8-디메틸아미노메틸-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

0℃에서 THF 4.0ml 중 2-부틴산(0.42g, 5.0mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.66ml, 6.0mmol)의 교반시킨 혼합물에 i-부틸 클로로포르메이트(0.52ml, 4.0mmol)을 10분 동안 부가한다. 10분 후, THF 4ml 중 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-3-퀴놀린카보니트릴(0.79g, 2.0mmol)의 용액을 60초 동안 부가한다. 상기 혼합물을 25℃까지 승온시키고, 2시간 동안 교반시킨 후, 물로 세척한다. pH를 탄산칼륨에 의해 9 내지 10으로 조절하고, 생성된 고체를 여과하고 물로 세척하고, 메틸렌 클로라이드로 교반시킨 후 여과시킨다. 여액을 농축시켜 고체를 수득하고 이를 실리카 겔 상에서 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트-메탄올-트리에틸아민을 사용하여 크로마토그래피하여 호박색 고체를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 462, 464.

실시예 111

N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-8-디메틸}-아미노메틸-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

0℃에서 THF 3.4ml 중 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-3-퀴놀린카보니트릴(0.20g, 0.50mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.75mmol)의 교반시킨 용액에 아크릴로일 클로라이드(0.045ml, 0.55mmol)를 5분 동안 부가한다. 0℃에서 3시간 동안 교반시킨 후, 중탄산나트륨 용액으로 희석시킨다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시킨 후, 실리카 겔 상에서 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트-메탄올-트리에틸아민을 사용하여 크로마토그래피하여 황색 고체를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 449.9, 452.0.

실시예 112

N-{4-[3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-8-디메틸아미노메틸-6-퀴놀리닐}아세트아미드

25℃에서 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-3-퀴놀린카보니트릴(0.20g, 0.50mmol) 및 아세트산 1.5ml의 교반시킨 혼합물에 아세트산 무수물 0.14ml(1.5mmol)을 부가한다. 60분 후, 휘발성 물질을 진공하에서 증발시켜 제거한다. 잔사를 중탄산나트륨 용액과 함께 교반시킨다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시키고, 이소프로판올-헥산으로부터 재결정화하여 융점 162 내지 167℃인 담황색 고체를 수득한다.

실시예 113

N'-[2-카브에톡시-4,5-비스(2-메톡시에톡시)페닐]-N,N-디메틸포름아미딘

0℃에서 DMF 50ml 중 에틸 2-아미노-4,5-비스(2-메톡시에톡시)-벤조에이트[화이자사 특허 제WO 96130347호] 15.7g(50mmol)의 교반시킨 용액에 옥시염화인(5.6ml, 60mmol)을 15분 동안 부가한다. 생성된 용액을 55℃에서 45분 동안 가열하고, 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 0℃에서 N/1 수산화나트륨 200ml로 2분 동안 처리한다. 유기층을 분리하고 0℃에서 물로 세척한다. 상기 용액을 건조시키고 잔존하는 부가된 톨루엔을 증발시켜 호박색 오일 18.4g을 수득한다; NMR(CDC₃) δ 3.02(s, Me₂N).

실시예 114

1,4-디하이드로퀴놀린-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-카보니트릴

-78℃에서 THF 65ml 중 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M 44ml; 110mmol)의 교반시킨 용액에 THF 110ml 중 아세트니트릴(5.85ml, 112mmol)의 용액을 10분 동안 부가한다. -78℃에서 15분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 THF 75ml 중 N'-[2-카브에톡시-4,5-비스(2-메톡시에톡시)페닐]-N,N-디메틸포름아미딘의 용액으로 20분 동안 처리한다. 30분 후, -78℃에

서 교반시킨 혼합물을 아세트산(14,3ml, 250mmol)으로 처리한다. 혼합물을 25℃로 승온시키고 2시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 물로 희석시킨다. 생성된 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 10.7g을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 319.2.

실시에 115

4-클로로-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴

1,4-디하이드로퀴놀린-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-카보니트릴(9.68g, 30.4mmol) 및 옥시염화인 교반된 혼합물을 1.5시간 동안 환류시킨다. 생성된 용액을 진공 하에서 농축시키고, 잔사를 빙수로서 0℃에서 메틸렌 클로라이드를 사용하여 교반시키고, pH가 8 내지 9가 될 때까지 탄산나트륨을 가한다. 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 황갈색 고체를 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 337.1, 339.1.

실시에 116

4-[(3-에티닐페닐)아미노]-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴(2.52g, 7.5mmol), 피리딘 하이드로클로라이드(0.87g, 9.0mmol), 3-에티닐아닐린(1.06g, 9.0mmol) 및 에톡시에탄올(22ml)의 교반된 혼합물을 1.5시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, pH 9가 될 때까지 탄산칼륨을 함유하는 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물로 철저히 세척하고, 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 회백색 고체를 수득한다, 융점 150-153℃.

실시에 117

4-[(3-디메틸아미노페닐)아미노]-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴(0.67g, 2.0mmol), 피리딘(0.39ml, 4.8mmol), 3-디메틸아미노아닐린 디하이드로클로라이드(0.50g, 2.4mmol) 및 에톡시에탄올(6.0ml)의 교반된 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 탄산칼륨을 함유하는 물로 분별시켜 pH를 9 내지 10으로 한다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트-메탄올을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피하여 호박색 유리를 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 437.0.

실시에 118

4-[(3-아세틸페닐)아미노]-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 116의 방법으로, 4-클로로-5,6-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴과 3-아미노아세트페논을 반응시켜 에탄올로부터 재결정화된 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다; 융점 250-253℃(분해).

실시에 119

메틸 4-메톡시-3-(3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))벤조에이트

메틸 이소바닐레이트(22.6g, 124mmol), N-(3-클로로프로필)-모르폴린(25.4g, 155mmol), 탄산칼륨(18.8g, 136mmol), 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.92, 2.5mmol) 및 2-부타논 248ml의 교반된 혼합물을 20시간 동안 환류시킨다. 2-부타논을 증발시키고, 잔사를 물을 사용하여 0℃에서 교반한다. 생성된 백색 고체를 여과하고, 물 및 헥산으로 연속적으로 세척하고, 건조시킨다; 융점 90-94℃.

실시에 120

메틸-4-메톡시-5-(3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))-2-니트로벤조에이트

아세트산 100ml 중의 메틸 4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤조에이트 (30.9g, 100mmol)의 교반된 용액에 70% 질산 50ml를 25℃에서 30분간 가한다. 용액을 반응이 시작하는 45℃까지 가열하고, 동일한 온도로 자체 유지시킨다. 총 1.5시간 후에 45 내지 50℃에서 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 빙수 및 탄산칼륨 240g(1.75mol)을 사용하여 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 황색 고체를 수득한다, 융점 78-82℃.

실시예 121

메틸 2-아미노-4-메톡시-5-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤조에이트

메탄올 110ml 및 에틸 아세테이트 220ml 중의 메틸 4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-2-니트로벤조에이트 (32.5g, 91.7mmol)의 용액을 25℃에서 탄소 촉매 상의 10% Pd 2.0g의 존재하에 55psi에서 수소화시킨다. 4시간 후에 혼합물을 여과시키고, 여과물을 증발 건조시킨다. 잔사를 아세톤-헥산으로부터 재결정화시켜 황갈색 고체를 수득한다, 융점 78-82℃.

실시예 122

에틸 2-(디메틸아미노메틸렌아미노)-4-메톡시-5-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤조에이트

메틸 2-아미노-4-메톡시-5-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤조에이트(6.49g, 20mmol) 및 디메틸포름아미드 디메틸 아세트알(4.25ml, 30mmol)의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 가열한다. 모든 휘발성 물질을 70℃에서 직접 증발시켜 시럽을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 380.5.

실시예 123

1,4-디하이드로퀴놀린-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-4-옥소-3-카보니트릴

THF 26ml 중의 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M 17.6ml; 44mmol)의 교반된 용액에 THF 44ml 중의 아세트니트릴(18.5ml, 45mmol)의 용액을 -78℃에서 10분 동안 가한다. -78℃에서 15분 동안 교반한 후에, 혼합물을 THF 30ml 중의 에틸 2-(디메틸아미노메틸렌아미노)-4-메톡시-5-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤조에이트(7.6g, 20mmol)으로 20분 동안 처리한다. -78℃에서 90분 후에 혼합물을 이산화탄소로 25℃까지 서서히 가온하면서 처리하고, 증발 건조시킨다. 잔사를 n-부타놀(200ml) 및 반-포화 NaCl 용액(40ml)으로 분배시킨다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaCl 용액으로 세척하고 증발 건조시킨다. 생성된 고체를 비등 아세톤 및 메탄올을 사용하여 연속적으로 연마하고, 여과하고, 건조시켜 황갈색 고체를 수득한다. 융점 255-260℃.

실시예 124

4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴

1,4-디하이드로퀴놀린-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-4-옥소-3-카보니트릴(4.75g, 13.8mmol), DMF 0.10ml 및 티오닐 클로라이드 55ml의 교반된 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 휘발성 물질을 30℃에서 증발로 제거하고, 잔사를 메틸렌 클로라이드와 탄산칼륨을 함유하는 물과의 혼합물을 사용하여 0℃에서 pH가 9 내지 10이 될 때까지 교반한다. 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조하고 농축시켜 갈색 고체를 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 362.4, 364.4.

실시예 125

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴(1.8g, 5.0mmol), 3-클로로-4-플루오로아닐린(0.87g, 6.0mmol), 피리딘 하이드로클로라이드(1.15g, 10mmol) 및 에톡시에탄올 15ml의 교반된 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 헥산과 탄산칼륨을 함유하는 물을 사용하여 교반시켜 pH를 10으로 한다. 생성된 갈색 고체를 여과하고, 물 및 헥산을 사용하여 세척하고, 건조시킨다. 에탄올로부터 재결정화하여 회백색 고체를 수득한다; 융점 240-244℃.

실시예 126

4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 125의 방법으로, 4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))-3-퀴놀린카보니트릴과 3-브로모아닐린을 반응시켜 표제 화합물을 수득한다; 메탄올로부터 재결정화시켜 희백색 고체를 수득한다; 융점 208-212℃.

실시예 127

4-[(4-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 125의 방법으로, 4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))-3-퀴놀린카보니트릴과 4-클로로-2-플루오로아닐린을 반응시켜 표제 화합물을 수득한다; 메탄올로부터 재결정화시켜 희백색 고체를 수득한다; 융점 207-212℃.

실시예 128

4-[(3-하이드록시-4-메틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 125의 방법으로, 4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시))-3-퀴놀린카보니트릴과 3-하이드록시-4-메틸아닐린을 반응시켜 표제 화합물을 수득한다; 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 호박색 고체를 수득한다, 융점 222-227℃.

실시예 129

N-{3-시아노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

DMF 1.0ml 중에 6-아미노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 500mg(1.29mmol)를 용해시키고 THF 6ml를 가한다. N₂ 하에 0℃까지 냉각시키고 트리에틸 아민 200μl(1.43mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 120μl(1.44mmol)를 가한다. 15분만에 병목을 제거한다. 1.5시간에 용매를 제거한다. 잔사를 물 및 희석 중탄산나트륨으로 슬러리화한다. 수집하여, 물로 세척하고, 공기 건조시킨다. 에틸 아세테이트 중에서 고체를 비등시킨다. 고체를 여과하고, 여과물의 용매를 제거하고, 진공 하에서 건조시켜 391mg의 오렌지빛 갈색 고체를 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e); M+H = 441.1

실시예 130

6-아미노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-요오도페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 6.70g(16.1mmol), 에탄올 300ml 및 SnCl₂ 2수화물 18.2g(80.5mmol)의 혼합물을 N₂하에서 환류가열한다. 2시간만에 열을 제거하고, 빙수를 가한다. pH가 염기성이 될 때까지 중탄산나트륨을 가하고, 고점도 황색 혼합물을 형성시킨다. 2.5시간 동안 교반한다. 클로로포름을 사용하여 추출하고, 유기 분획을 다크(Darco)를 사용하여 교반하고, 황산마그네슘을 통해 여과시킨다. 용매를 제거하고 진공 하에서 건조시켜 황갈색 고체 3.48g을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e); M+H = 387.0.

실시예 131

4-[(3-요오도페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

3-요오도아닐린 3.10ml(25.7mmol), 에탄올 200ml 및 4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.4mmol)의 혼합물을 질소 하에서 3.5시간 동안 환류 가열한다. 냉각시키고 포화 중탄산나트륨을 사용하여 염기성으로 만든다. 용매를 제거하고 에탄올을 사용하여 비등시킨다. 잔사를 헥산과 함께 슬러리화하고 수집한다. 공기 건조시키고, 물로 고체를

세척하고, 진공 하에서 건조시킨다. 고체를 에틸 아세테이트 400ml에 용해시키고, 다르코를 사용하여 교반시키고, 여과하고 용매를 제거한다. 진공 하에서 고체를 건조시켜 황색 고체 7.38g을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e); M+H = 417.0.

실시예 132

N-{3-시아노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

질소 하에서 THF 25ml 중에 2-부틴산 597mg(7.10mmol)을 용해시키고, 0℃까지 냉각시킨다. 이소부틸 클로로포르메이트 950μl(7.30mmol) 및 N-메틸모르폴린 780μl(7.10mmol)을 가하고 10분 동안 교반한다. 6-아미노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 778mg(2.84mmol)을 적가하고, 0℃에서 15분간 교반하고, 이어서 25℃에서 밤새 정치시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 물과 함께 슬러리화시키고, 고무질의 고체를 진공 하에서 일시적으로 건조시킨다. 고체를 에틸 아세테이트 중에서 비등시키고, 수집한다. DMF로부터 재결정화시키고, 에탄올을 사용하여 생성물을 분쇄하고, 진공 하에서 건조시켜 황갈색 고체 401mg를 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e) M+H = 341.2.

실시예 133

6-아미노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

탄소 상의 10% 팔라듐 253mg을 질소 하에서 환저 플라스크에 가하고, 에탄올 140ml를 사용하여 촉매를 피복시킨다. 여기에 6-니트로-4-[(3-메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 2.49g(8.18mmol) 및 무수 하이드라진 640μl(20.4mmol)을 가한다. 혼합물을 2시간 15분 동안 환류 가열하고, 셀라이트를 통해 고온 여과시킨다. 용매를 제거하고 진공 하에서 건조시켜, 황색 고체 2.455g을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e); M+H = 275.2.

실시예 134

6-니트로-4-[(3-메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 200ml 및 3-톨루이딘 2.75ml(25.7mmol)의 혼합물을 4.5시간 동안 환류 가열한다. 냉각시키고, pH가 염기성이 될 때까지 포화 중탄산나트륨을 가한다. 용매를 제거하고, 에탄올과 함께 비등시킨다. 헥산과 함께 슬러리화시키고, 수집하고, 공기 건조시킨다. 물로 세척하고 진공 하에서 건조시킨다. 에틸 아세테이트 중에서 비등시키고, 다르코를 사용하여 교반하고, 여과한다. 용매를 제거하고, 진공 하에서 건조시켜 황색빛 오렌지색 고체 4.82g을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e); M+H = 305.2.

실시예 135

N-{4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

DMF 4ml 중에 6-아미노-4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 430mg(1.46mmol)을 용해시키고, 질소 하에서 0℃까지 냉각시킨다. 트리에틸아민 224μl(1.60mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 133μl(1.60mmol)을 가한다. 빙욕을 15분만에 제거하고, 이 시점에서 반응이 완료되지만, 25℃에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고, 희석된 중탄산나트륨을 잔사에 가하고, 고체를 수집한다. 물로 세척하고 진공 하에서 건조시킨다. 에틸 아세테이트중에서 비등시키고, 고체를 수집하고 진공하에서 건조시켜 오렌지색 고체 200mg을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e) M+H = 349.0, 351.0.

실시예 136

6-아미노-4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 6.30g(19.4mmol), 에탄올 300ml 및 SnCl₂ 2수화물 21.9g(97mmol)의 혼합물을 질소 하에서 환류 가열한다. 2.5시간만에 열을 제거하고, 빙수를 가하고 중탄산나트륨으로 염

기성화한다. 2시간 동안 교반하고, 클로로포름을 사용하여 추출한다. 유기 층을 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하고 진공하에서 잔사를 건조시켜 황갈색 고체 5.74g을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e); M+H = 295.1, 297.1.

실시예 137

4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 10.0g(42.9mmol), 에탄올 260ml 및 3-클로로아닐린 5.40ml의 혼합물을 질소 하에서 환류 가열한다. 4시간 후에 열을 제거하고, 25℃까지 냉각시키고, pH가 염기성이 될 때까지 포화 중탄산나트륨을 가한다. 용매를 제거하고, 에탄올과 함께 비등시킨다. 잔사를 헥산과 함께 슬러리화시키고, 고체를 수집하고, 공기 건조시킨다. 고체를 물로 세척하고 진공하에서 건조시킨다. 비등 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 다르코를 사용하여 교반하고, 여과한다. 용매를 제거하고 잔사를 진공하에서 건조시켜, 황색 고체 6.5g을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e); M+H = 325.0, 327.0.

실시예 138

N-{3-시아노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

6-아미노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-3-퀴놀린 카보니트릴 500mg (1.72mmol)을 고온의 DMF 2ml에 용해시키고, THF 6ml을 가한 후, 0℃로 냉각시킨다. 트리에틸아민 264 μ l (1.90mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 158 μ l (1.90mmol)을 가한다. 15분후 병목을 치운다. 2시간후 용매를 제거시킨다. 잔사를 희석 중탄산나트륨으로 세척하고, 이어서 고체를 수집하여 물로 세척한 후, 공기 건조시킨다. 고체를 에틸 아세테이트중에서 비등시키고, 수집한 후, 진공 건조시켜 황색빛 오렌지색 고체 288mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 345.2.

실시예 139

N-{3-시아노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

산 362mg (4.31mmol)을 N₂하에 THF 20ml중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨다. 이소부틸 클로로포르메이트 560 μ l (4.30mmol) 및 N-메틸-모르폴린 475 μ l (4.31mmol)을 가하고, 10분 동안 교반시킨다. 6-아미노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-3-퀴놀린 카보니트릴 500mg (1.72mmol)을 고온의 DMF 2ml에 용해시키고, THF 10ml을 가한다. 이를 혼합 무수산에 적가하고, 0℃에서 15분 및 25℃에서 밤새 교반시킨다. 용매를 제거시키고, 잔사를 물로 슬러리화 한 후, 고체를 수집하여 공기 건조시킨다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시킨후, 진공 건조시켜 황색 고체 270mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 357.1.

실시예 140

N-{3-시아노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드

4-피페리디노-2-부틴산 1.21ml(7.22mmol)을 THF 100ml중에 부분용해시키고, N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 955 μ l (8.67mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 750 μ l (5.78mmol)을 가한다. 40분 동안 교반시킨 후, 고온의 피리딘 10ml에 용해된 6-아미노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 840mg (2.89mmol)의 용액을 가한다. 2시간 후, 병수에 붓고, 포화 중탄산나트륨으로 염기성화한다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 소용적으로 하여, 실리카 겔 컬럼상에 로딩시킨다. 10% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키고, 목적하는 분획의 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜 녹색 고체를 970mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 440.1.

실시예 141

6-아미노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

탄소상의 10% 팔라듐 325mg을 N_2 하에 환저 플라스크에 가하고, 에탄올 165ml로 커버한다. 4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 3.29g (10.3mmol) 및 무수 하이드라진 800 μ l를 가하고, 혼합물을 환류 가열한다. 1.5시간 후, 고온의 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜, 황색 고체 2.876g을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 291.2.

실시에 142

4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g (21.5mmol), 에탄올 200ml 및 m-아니시딘 3.0ml(26.0mmol)의 혼합물을 N_2 하에 환류 가열한다. 4.5시간 후, 가열을 멈추고, 포화된 중탄산나트륨으로 염기성화한다. 용매를 제거시키고, 에탄올과 비등시킨다. 헥산으로 슬러리화 하고, 결정을 수집한다. 물로 세척하고, 진공 건조시킨다. 조 생성물 5.94g을 비등 에틸 아세테이트 320ml중에 용해시키고, 다르코로 교반시킨 후, 여과시키고, 용매를 제거한 다음, 진공 건조시켜 황색빛 오렌지색 고체 5g을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 291.1.

실시에 143

N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부텐아미드

2-부텐산 336mg (4.00mmol)을 THF 20ml중에 용해시키고, N_2 하에 0 °C로 냉각시킨다. 이소부틸 클로로포르메이트 520 μ l (4.00mmol) 및 N-메틸-모르폴린 440 μ l (4.00mmol)을 가하고, 10분 동안 교반시킨다. 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린 카보니트릴 500mg (1.60mmol)의 용액을 가하고, 0 °C에서 15분 및 25 °C에서 밤새 교반시킨다. 용매를 제거시키고, 물로 세척한 후, 수집하여 진공 건조시킨다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 황색 고체 148mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 379.1, 381.1.

실시에 144

N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린 카보니트릴 1.00g (3.20mmol)을 고온의 DMF 2ml에 용해시키고, THF 12ml을 가한 후, N_2 하에 0 °C로 냉각시킨다. 트리에틸아민 490 μ l (3.52mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 295 μ l (3.52mmol)을 가한다. 15분후 병목을 치우고, 1.5 시간후 용매를 제거한다. 잔사를 회석 중탄산나트륨으로 슬러리화하고, 이어서 고체를 수집하여 물로 세척한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜, 황색 고체 215mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 367.1, 369.1.

실시에 145

N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디메틸아미노-2-부텐아미드

6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.50g (4.80mmol)을 THF 50ml중에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 836 μ l (4.80mmol)을 가한 후, N_2 하에 0 °C로 냉각시킨다. 4-브로모-부트-2-에노일 클로라이드 500 μ l (4.80mmol)을 가하고, 1시간 후, 이 혼합물을 -78 °C로 냉각시킨 THF중의 디메틸아민 2M 용액 (19mmol) 10ml에 적가한다. 2시간 후, 디메틸 아민 용액 5ml (9.5mmol) 이상을 가하고, 25 °C로 높인다. 1시간 후, 중탄산나트륨의 냉각 용액에 붓는다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기물을 염수 및 황산나트륨으로 건조시킨 후, 소용적으로 감소시키고, 이어서 실리카 겔 컬럼상에 로딩시킨다. 70% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키고, 목적하는 분획의 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜 황색 고체를 427mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 424.0, 426.0.

실시에 146

N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디에틸아미노-2-부텐아미드

4-브로모-부트-2-에노일 클로라이드 $500\mu\text{l}$ (4.80mmol)을 N_2 하에 0°C 에서 THF 50ml 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.50g (4.80mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 $836\mu\text{l}$ (4.80mmol)의 용액에 가한다. 1시간 후, 이 혼합물을 -78°C 로 냉각시킨 THF 11ml 중의 디에틸아민 1.26ml (24mmol)에 적가한다. 첨가가 완결된 후, 무수 병옥을 치우고, 2시간 45분후, 얼음과 포화된 중탄산나트륨의 혼합물에 붓는다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 및 황산나트륨으로 유기 층을 건조시킨 후, 용매를 제거시킨다. 실리카 겔 컬럼상에 화합물을 로딩시키고, 35% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키고, 목적하는 분획으로부터 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜, 황색빛 오렌지색 고체 292mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): $M + H = 452.4, 454.4$.

실시예 147

N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-모르폴리노-2-부텐아미드

4-브로모-부트-2-에노일 클로라이드 $500\mu\text{l}$ (4.80mmol)을 N_2 하에 0°C 에서 THF 50ml 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.50g (4.80mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 $836\mu\text{l}$ (4.80mmol)의 용액에 가한다. 1시간 후, 이 혼합물을 0°C 에서 THF 10ml 중의 모르폴린 2.09ml (24mmol)에 적가한다. 첨가가 완결된 후, 병옥을 치우고, 3시간 후, 얼음과 포화 중탄산나트륨의 혼합물에 붓는다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 및 황산나트륨으로 유기 층을 건조시킨 후, 용매를 제거시킨다. 실리카 겔 컬럼상에 화합물을 로딩시키고, 12% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키고, 목적하는 분획으로부터 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜 황색 고체 798mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): $M + H = 466.4, 468.4$.

실시예 148

N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-모르폴린-4-일메틸-2-프로펜아미드

2-모르폴리노-4-일메틸-2-프로펜산 1.37g (8.00mmol)을 THF 50ml중에 부분용해시키고, N_2 하에 0°C 로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 1.06ml (9.6mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 $833\mu\text{l}$ (6.4mmol)을 가하고, 0°C 에서 1시간 동안 교반시킨 후, 피리딘 5ml 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g (3.20mmol)의 용액을 가한다. 25°C 에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 얼음과 포화된 중탄산나트륨의 혼합물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 염수 및 황산나트륨으로 유기 층을 건조시키고, 이어서 소용적으로 용매를 제거한다. 실리카 겔 컬럼상에 로딩시키고, 1% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키고, 목적하는 분획으로부터 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜 황색빛 오렌지색 고체를 139mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): $M + H = 465.8, 468.0$.

실시예 149

6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.360g (15.6mmol), 에탄올 250ml 및 SnCl_2 2수화물 17.67g (78.2mmol)의 혼합물을 N_2 하에 환류 가열한다. 1.5시간 후, 가열을 멈추고, 빙수를 가한다. 중탄산나트륨으로 염기성화한다. 2시간 동안 교반시키고, 클로로포름으로 추출한다. 분리 깔대기에 염수를 가해 층의 분리를 돕는다. 다크코로 유기 층을 교반시키고, 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과시키고, 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜 황갈색 고체 4.460g을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): $M + H = 312.9, 315.0$.

실시예 150

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g (21.5mmol), 에탄올 200ml 및 3-클로로-4-플루오로아닐린 3.75g (25.8mmol)의 혼합물을 N_2 하에 환류 가열한다. 3.5시간 후, 가열을 멈추고, 혼합물이 염기성이 될 때까지 포화 중탄산나트륨 용액을 가한다. 용매를 제거시키고, 에탄올로 비등시킨다. 잔사를 헥산으로 슬러리화 하고, 고체를 수집하여 물로 세

척하여, 진공 건조시킨다. 고체를 비등 에틸 아세테이트 250ml중에 용해시킨 후, 다크코로 교반시키고, 여과시킨다. 용매를 제거시키고, 진공 건조시켜, 황색 고체 6.036g을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 343.1, 345.1.

실시예 151

N-{4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

6-아미노-4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 500mg (1.47mmol)을 고온의 DMF 1ml에 용해시키고, THF 6ml을 가한 후, N₂하에 0 °C로 냉각시킨다. 트리에틸아민 226 μ l (1.62mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 135 μ l (1.62mmol)을 가한다. 15분후 병목을 치운다. 1.5 시간후, 용매를 제거시킨 후, 잔사를 회석 중탄산나트륨으로 슬러리화하고, 이어서 고체를 수집하고, 진공 건조시킨다. 고체를 에틸 아세테이트중에서 비등시킨 후, 수집하고, 진공 건조시켜 황색 옅은색 고체 194mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 393.1, 395.1.

실시예 152

6-아미노-4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(4-브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 3.10g(8.40mmol), 에탄올 155ml 및 SnCl₂ 2수화물 9.47g (42.0mmol)의 혼합물을 N₂하에 환류 가열한다. 4시간 후, 가열을 멈추고, 빙수를 가한다. 중탄산나트륨으로 염기성화하고, 2시간 동안 교반시킨다. 염기성인 혼합물을 클로로포름으로 추출하고, 다크코로 유기 층을 교반시킨 후, 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과시키고, 용매를 제거시킨 후, 진공 건조시켜 황갈색 고체 2.265g을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 339.0, 341.0.

실시예 153

4-[(4-브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 200ml 및 p-브로모아닐린 4.42g (25.8mmol)의 혼합물을 N₂하에 3시간 동안 환류 가열한다. 가열을 멈추고, 포화 중탄산나트륨으로 염기성화한다. 용매를 제거시키고, 에탄올과 비등시킨다. 잔사를 헥산으로 슬러리화하고, 고체를 수집한 후, 공기 건조시킨다. 물로 세척하고, 진공 건조시킨다. 에틸 아세테이트 1.4l중에서 비등시키고, 모든 고체를 완전히 용해시키지 않으면서, 다크코로 교반시킨 후, 여과시킨다. 용매를 제거시키고, 진공 건조시켜 황색 고체 3.524g을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 369, 370.9.

실시예 154

N-{3-시아노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

6-아미노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린 카보니트릴 1.00g (3.37mmol)을 DMF 2ml에 용해시키고, THF 12ml을 가한 후, N₂하에 0 °C로 냉각시킨다. 트리에틸아민 517 μ l (3.71mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 310 μ l (3.72mmol)을 가한다. 15분후 병목을 치운다. 3.5 시간후 용매를 제거시킨 후, 잔사를 회석 중탄산나트륨으로 슬러리화한다. 이어서 고체를 수집하여 물로 세척한 후, 공기 건조시킨다. 에틸 아세테이트 중에서 비등시키고, 고체를 수집한 후, 진공 건조시켜 황색 고체 332mg을 수득한다: 질량 스펙트럼 (전자 스프레이 m/e): M + H = 351.1.

실시예 155

6-아미노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 4.53g(13.9mmol), 에탄올 200ml, 및 SnCl₂ 2수화물 15.72g(69.4mmol)의 혼합물을 N₂하에서 가열 환류시킨다. 1.5 시간 경과시 열을 제거하고, 빙수를 가한 후, 중탄산나트

륨으로 염기성으로 만든다. 2시간 동안 교반하고, 클로로포름으로 추출한다. 다르코로 유기 층을 교반하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한다. 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황녹색 고체 3.660g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=297.1.

실시예 156

4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 250ml, 및 3,4-디플루오로아닐린 2.55ml(25.8mmol)의 혼합물을 N₂하에서 가열 환류시킨다. 3.5 시간 경과시 열을 제거하고, 포화 중탄산나트륨으로 염기성으로 만든다. 용매를 제거하고 에탄올로 비등시킨다. 헥산으로 잔사를 슬러리화하고, 고체를 수집하고, 공기 건조시킨다. 물로 세척하고 진공중에서 건조시킨다. 에틸 아세테이트에 용해시키고, 다르코로 교반하고, 여과하고, 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황색 고체 5.02g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=327.1.

실시예 157

N-{4-[3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부탄아미드

N₂하에서 THF 40ml중에 2-부탄산 314mg(3.72mmol)을 용해시킨다. 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 409μl (3.72mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 485μl(3.72mmol)을 가하고, 10분간 교반한다. 고온의 DMF 2.0ml 중에 6-아미노-4-[(3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.48mmol)을 용해시키고, THF 20ml를 가함으로써 제조된 용액을 적가한다. 0℃에서 15분간 및 25℃에서 밤새 혼합물을 교반한다. 반응을 완료시키기 위해, THF 15ml 중의 혼합 무수물(산 104mg, NMM 136μl 및 이소부틸 클로로포르메이트 161μl) 1.24mmol을 가한다. 밤새 교반한다. 용매를 제거하고, 진공중에서 건조한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고, 진공중에서 건조시켜, 황색빛 오렌지색 고체 284mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=469.2, 471.2.

실시예 158

6-아미노-4-[(3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 6.753g(15.6mmol), 에탄올 250ml, 및 SnCl₂ 2수화물 17.66g(78.0mmol)의 혼합물을 N₂하에서 가열 환류시킨다. 2시간 후 열을 제거하고, 다량의 빙수를 가하고, 중탄산나트륨으로 염기성으로 만든다. 염기성이 될 때까지 혼합물과 2시간 동안 교반하고, 클로로포름으로 추출한다. 다르코로 유기 층을 교반하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황갈색 고체 5.996g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=403.1, 405.1.

실시예 159

4-[(3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 250ml, 및 3-클로로-4-티오펜옥시아닐린 6.07g(25.6mmol)의 혼합물을 N₂하에서 가열 환류시킨다. 8시간 경과시 열을 제거하고, 중탄산나트륨으로 염기성으로 만들고, 용매를 제거하고 에탄올과 비등시킨다. 헥산으로 잔사를 슬러리화하고, 고체를 수집한다. 물로 세척하고 진공중에서 건조시킨다. 에틸 아세테이트 400ml중에 거의 완전히 용해시키고, 다르코로 교반하고, 여과시킨다. 용매를 제거하고, 헥산중에서 비등시켜 과량의 아닐린의 나머지를 제거한다. 진공중에서 건조시켜, 적색 고체 6.90g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=433.1, 435.1.

실시예 160

N-{3-시아노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

고온의 DMF 2ml중에 6-아미노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-3-퀴놀린-카보닐니트릴 729mg(2.56mmol)를 용해시키고, THF 12ml를 가하고, 0℃로 냉각시킨다. 트리에틸아민 392 μ l(2.81mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 234 μ l(2.81mmol)을 가한다. 15분 후, 냉욕을 제거하고, 2시간 경과시 용매를 제거한다. 잔사를 물로 세척하고 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고, 진공중에서 건조시켜, 황색 고체 318mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=340.1.

실시예 161

N-{3-시아노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드

THF 100ml중에 4-피페리디노-2-부틴산 1.46g(8.75mmol)을 부분적으로 용해시키고, N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 1.16ml(10.5mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 911 μ l(7.00mmol)을 가하고, 30분간 교반한다. 피리딘 8ml 중의 6-아미노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-3-퀴놀린카보닐니트릴 1.00g(3.50mmol)의 용액을 가한다. 3.5시간 경과시 빙욕에 붓고, 포화 중탄산나트륨으로 염기성으로 만든다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘으로 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 소량으로 용매를 감축시킨다. 실리카 겔의 컬럼상에 화합물을 로딩시키고, 7% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시킨다. 목적하는 분획으로부터 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 회백색 고체 1.008g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=435.0.

실시예 162

6-아미노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-3-퀴놀린카보닐니트릴

탄소상의 10% 팔라듐 100mg을 N₂하에 환저 플라스크에 가하고, 에탄올 50ml로 회수한다. 4-[(3-시아노페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보닐니트릴 1.00g(3.17mmol) 및 무수 하이드라진 250 μ l(7.39mmol)을 가하고, 가열 환류시킨다. 2시간 경과시 열을 제거하고, 셀라이트를 통해 고온으로 여과한다. 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황색 고체 887mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=286.2.

실시예 163

4-[(3-시아노페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보닐니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보닐니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 200ml 및 3-아미노벤조닐니트릴 3.04g(25.8mmol)의 혼합물을 가열 환류시킨다. 3.5 시간 후 열을 제거하고, 포화 중탄산나트륨으로 염기성으로 만든다. 용매를 제거하고 공기 건조시킨다. 헥산으로 잔사를 슬러리화하고, 고체를 수집한다. 물로 세척하고 진공중에 건조시킨다. 다량의 에틸 아세테이트 중에 비등시키고, 고체를 수집하고, 진공중에서 건조시켜, 황갈색 고체 5.15g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=316.0.

실시예 164

N-{3-시아노-4-[(3-에틸닐페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

N₂하에서 THF 20ml중에 2-부틴산 370mg(4.40mmol)을 용해시키고, 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 484 μ l(4.40mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 572 μ l(4.40mmol)을 가하고, 10분간 교반한다. DMF 1ml 및 THF 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-에틸닐페닐)아미노]-퀴놀린-3-카보닐니트릴 500mg(1.76mmol)의 용액을 가한다. 15분 경과시 빙욕을 제거하고, 25℃에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고, 물로 잔사를 슬러리화하고, 고체를 수집하고, 진공중에서 건조한다. 에틸 아세테이트중에서 비등시키고, 고체를 수집하고, 진공중에서 건조시켜, 황색 고체 494mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=350.9.

실시예 165

N-{3-시아노-4-[(3-에틸닐페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

고온의 DMF 24ml중에 6-아미노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-3-퀴놀린-카보닐니트릴 1.00g(3.52mmol)을 용해시키고, THF 12ml를 가하고, 0℃로 냉각시킨다. 트리에틸아민 539 μ l(3.87mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 322 μ l(3.87mmol)을 가한다. 15분 경과시, 병옥을 제거하고, 1.5시간 경과시 용매를 제거한다. 잔사를 물로 슬러리화하고 고체를 수집한 후, 밤새 공기 건조시킨다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고, 진공중에서 건조시켜, 오렌지색 고체 302mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=339.1.

실시예 166

N-{3-시아노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드

THF 70ml중에 4-피페리디노-2-부틴산 1.03g(6.16mmol)을 부분적으로 용해시키고, N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 812 μ l(7.38mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 640 μ l(4.92mmol)을 가한다. 0.5시간 동안 교반한 후, 피리딘 5ml 중의 6-아미노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-3-퀴놀린카보닐니트릴 700g(2.46mmol)의 용액을 가한다. 1시간 경과시 병옥에 붓고, 중탄산나트륨의 포화 용액으로 염기성으로 만든다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 유기물을 건조시키고, 소량으로 감소시킨 후, 실리카 겔의 컬럼상에 로딩시킨다. 에틸 아세테이트 중의 8% 메탄올로 용출시킨다. 목적하는 분획의 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황색빛 오렌지색 고체 641mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=434.2.

실시예 167

6-아미노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-3-퀴놀린카보닐니트릴

4-[(3-에티닐페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보닐니트릴 2.00g(6.36mmol), 에탄올 100ml, 및 SnCl₂ 2수화물 7.19g(31.8mmol)의 혼합물을 N₂하에서 가열 환류시킨다. 3.5 시간 경과시 열을 제거하고, 빙수를 가한다. 중탄산나트륨으로 염기성으로 만들고 2시간 동안 교반한다. 클로로포름으로 추출하고, 다크코로 유기 층을 교반하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황갈색 고체 1.737g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=285.2.

실시예 168

4-[(3-에티닐페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보닐니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보닐니트릴 5.00g(21.5mmol) 및 에탄올 200ml, 및 3-에티닐아닐린 3.82g(32.6mmol)의 혼합물을 N₂하에서 가열 환류시킨다. 3.5 시간 경과시 열을 제거하고, 염기성이 될때까지 포화 중탄산나트륨의 용액을 가한다. 용매를 제거하고 에탄올로 비등시킨다. 헥산으로 잔사를 슬러리화하고, 고체를 수집한다. 물로 세척하고 진공중에 건조시킨다. 에틸 아세테이트에 용해시키고, 다크코로 교반하고, 여과하고, 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황색 고체 4.544g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=315.1.

실시예 169

N-{4-[3-(브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드

THF 40ml 중에 4-피페리디노-2-부틴산 1.23g(7.37mmol)을 부분적으로 용해시키고, N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 973 μ l(8.4mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 768 μ l(5.0mmol)을 가한다. 10분간 교반하고, DMF 2ml 및 THF 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보닐니트릴 1.00g(2.95mmol)의 용액을 가한다. 15분 경과시 병옥을 제거하고, 5시간 경과시 혼합된 무수물(산 493g, NMM 487 μ l, 및 이소부틸 클로로프로르메이트 384 μ l) 2.95mmol 이상을 가한 후, 25℃에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고, 물로 잔사를 슬러리화하고, 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트중에서 비등시키고 수집한다. 20% 메탄올/클로로포름에 용해시키고 실리카 겔 5g으로 피복시킨다. 20% 메탄올/에틸 아세테이트로 섬광 크로마토그래피하고, 목적하는 분획의 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 갈색 고체 122mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=488.0, 489.9

실시예 170N-{4-[3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디프로필아미노-2-부텐아미드

THF 100ml중에 4-디프로필아미노-2-부텐산 1.28g(7.0mmol)을 부분적으로 용해시키고, N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 974 μ l(8.85mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 768 μ l(5.90mmol)을 가하고, 30분간 교반한다. 피리딘 8ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.95mmol)의 용액을 가한다. 2시간 경과시 병수로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 황산마그네슘으로 유기 층을 건조시키고, 소량으로 용매를 감소시키고 실리카 겔의 컬럼상에 로딩한다. 에틸 아세테이트로 용출시키고, 목적하는 분획으로부터 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜, 황색 고체 764mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=504, 506.4.

실시예 171N-{4-[3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-모르폴린-4-일메틸-2-프로펜아미드

THF 40ml중에 2-모르폴린-4-일메틸-2-프로펜산 1.26g(7.37mmol)을 부분적으로 용해시키고, N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 810 μ l(7.37mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 950 μ l(7.37mmol)을 가한다. 10분간 교반한 후, DMF 2.5ml 및 THF 20ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.95mmol)의 용액을 가한다. 2시간 경과시 용매를 제거하고, 물로 잔사를 슬러이화하고, 고체를 수집한 후, 진공중에서 건조시킨다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고, 진공중에서 건조시켜 황색빛 오렌지색 고체 334mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=492, 494.3.

실시예 172N-{4-[3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디메틸아미노-2-부텐아미드

트리메틸실릴 4-브로모-부트-2-에노에이트 386 μ l(2.25mmol), 메틸렌 클로라이드 10ml, 옥살릴 클로라이드 294 μ l(3.38mmol), 및 DMF 2 방울을 혼합하여 5-브로모-부트-2-에노일 클로라이드 2.25mmol를 제조한다. 발포가 가라 앉은 후, 용매를 제거하고, THF 10ml에 용해시킨다. 이 용액을, N₂하에서 0℃로 냉각된, 6-아미노-4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 800mg(2.25mmol), THF 50ml, 및 N,N-디이소프로필에틸아민 392 μ l(2.25mmol)의 혼합물에 가한다. 1시간 경과시, -78℃의 THF중의 2.0M 디메틸 아민 5.62ml(11.2mmol)의 용액에 적가한다. 첨가가 완료된 후, 무수 병속을 제거한다. 2시간 경과 후, 중탄산나트륨의 냉 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 유기 층을 건조시킨 후, 소량으로 용매를 감소시킨다. 실리카 겔의 컬럼에 로딩하고, 50% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시킨다. 목적하는 분획으로부터 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜 황색 고체 386mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=467.9, 469.9.

실시예 173N-{4-[3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디에틸아미노-2-부텐아미드

트리메틸실릴 4-브로모-부트-2-에노에이트 386 μ l(2.25mmol), 메틸렌 클로라이드 10ml, 옥살릴 클로라이드 294 μ l(3.38mmol), 및 DMF 2 방울을 혼합하여 5-브로모-부트-2-에노일 클로라이드 2.25mmol를 제조한다. 발포가 가라 앉은 후, 용매를 제거하고, THF 10ml에 용해시킨다. 이 용액을, N₂하에서 0℃로 냉각된, 6-아미노-4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 800mg(2.25mmol), THF 50ml, DMF(아민을 용해시키지 않음) 3ml 및 N,N-디이소프로필에틸아민 392 μ l(2.25mmol)의 혼합물에 가한다. 20분 경과시 병속을 제거한다. 1시간 경과 시, -78℃로 냉각된 THF 4.4ml 중의 디에틸아민 1.2ml(11.2mmol)의 용액에 적가한다. 첨가가 완료된 후, 무수 병속을 제거하고 3시간 동안 교반한다. 얼음과 포화 중탄산나트륨의 혼합물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 유기 층을 건조시킨 후, 소량으로 용매를 감축시킨다. 실리카 겔의 컬럼상에 화합물을 로딩하고, 30% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시킨 후, 목적하는 분획으로부터 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜 황갈색 고체 321mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+ H=496.0, 497.9.

실시예 174N-{4-[3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-모르폴리노-2-부텐아미드

트리메틸실릴 4-브로모-부트-2-에노에이트 386 μ l(2.25mmol), 메틸렌 클로라이드 10ml, 옥살릴 클로라이드 294 μ l(3.38mmol), 및 DMF 2 방울을 혼합하여 5-브로모-부트-2-에노일 클로라이드 2.25mmol를 제조한다. 발포가 가라 앉은 후, 용매를 제거하고, THF 10ml에 용해시킨다. 이 용액을, N₂하에서 0℃로 냉각된, 6-아미노-4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 800mg(2.25mmol), THF 50ml, 및 N,N-디이소프로필에틸아민 392 μ l(2.25mmol)의 혼합물에 가한다. 1시간 경과시, 0℃로 냉각된 THF 4.5ml 중의 모르폴린 1ml(11.2mmol)의 용액에 혼합물을 적가한다. 첨가가 완료된 후, 병목을 제거하고, 2시간 경과시 얼음과 포화 중탄산나트륨의 혼합물에 붓는다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 유기 층을 건조시킨 후, 소량으로 용매를 감축시킨다. 실리카 겔의 컬럼상에 로딩하고, 12% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시킨 후, 목적하는 분획으로부터 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜 황색 고체 369mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=509.9, 511.9.

실시예 175N-{4-[3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐}-4-모르폴리노-2-부텐아미드

트리메틸실릴 4-브로모-부트-2-에노에이트 363 μ l(2.07mmol), 메틸렌 클로라이드 8ml, 옥살릴 클로라이드 270 μ l(3.10mmol), 및 DMF 2 방울을 혼합하여 5-브로모-부트-2-에노일 클로라이드 2.07mmol를 제조한다. 발포가 가라 앉으면, 용매를 제거하고, THF 10ml에 용해시킨다. 당해 산 클로라이드 용액을, N₂하에서 0℃로 냉각된, 6-아미노-4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴 800mg(2.07mmol), THF 50ml, 및 N,N-디이소프로필에틸아민 721 μ l(4.14mmol)의 혼합물에 가한다. 1.5시간 경과시, 0℃의 THF 4.3ml 중의 모르폴린 900 μ l(10.4mmol)의 용액에 상기 혼합물을 가한다. 첨가가 완료된 후, 25℃로 승온시키고, 2시간 경과시 모르폴린 900 μ l를 추가로 가한다. 3시간 경과시, 얼음과 포화 중탄산나트륨의 혼합물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 소량으로 용매를 감축시킨다. 실리카 겔의 컬럼상에 화합물을 로딩하고, 12% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시킨 후, 목적하는 분획으로부터 용매를 제거하고, 진공중에서 건조시켜 오렌지빛 갈색 고체 287mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=539.9, 541.9.

실시예 1764-[(3-브로모페닐)아미노]-7-에톡시-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-7-에톡시-6-메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴 500mg(1.90mmol), 에탄올 20ml 및 3-브로모아닐린 250 μ l(2.28mmol)의 혼합물을 가열하여 N₂하에서 환류시킨다. 3시간후에 103 μ l(0.95mmol) 및 에탄올 10ml을 첨가하고 밤새 환류시킨다. 열을 제거하고 포화된 중탄산나트륨으로 염기성화한다. 용매를 제거하고, 잔사를 헥산으로 슬러리화하고, 고체를 수집하며, 건조시킨다. 물로 세척하고 진공건조시켜, 황갈색 고체 554mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H = 398,399.8.

실시예 1777-에톡시-4-[(3-하이드록시-4-메틸페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-7-에톡시-6-메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴 500mg(1.90mmol), 에탄올 30ml 및 3-하이드록시-4-메틸아닐린 281mg(2.28mmol)의 혼합물을 가열하여 밤새 N₂하에서 환류시킨다. 냉각시키고 포화된 중탄산나트륨으로 염기성화한다. 용매를 제거하고 헥산중에서 잔사를 슬러리화한다. 고체를 수집하고 물로 세척하며 진공건조시켜 회백색 고체 364mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e) = 349.9.

실시예 1784-클로로-7-에톡시-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

N_2 하에 7-에톡시-1,4-디하이드로-6-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린-카보니트릴 122mg (0.50mmol) 및 메틸렌 클로라이드 2.0ml을 혼합하고 25℃ 근처에서 온도를 유지한다. 옥살릴 클로라이드 218 μ l(2.5mmol) 및 DMF 10 μ l(0.125mmol)을 첨가한다. 밤새 교반시키고 클로로포름으로 희석하며 염기성이 될 때까지 포화된 중탄산나트륨중에서 교반시킨다. 층을 분리하고 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 제거하며 진공건조시켜 갈색 고체 117mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M + H = 262.8, 264.8.

실시예 179

7-에톡시-1,4-디하이드로-6-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴

n-부틸리튬 54.0ml(135mmol)을 THF 150ml에 첨가하고 N_2 하에 -78℃로 냉각시킨다. 20분 동안 THF 200ml 중의 아세토니트릴 7.05ml(135mmol)을 적가한다. 15분동안 교반시키고 THF 150ml 중의 메틸-4-에톡시-5-메톡시-2-(디메틸아미노)메틸렌아미노)벤조에이트 17.99g(64.2mmol)의 용액을 20분 동안 적가한다. -78℃에서 0.5시간 동안 교반시킨다. 아세트산 11.0ml(193mmol)을 첨가하고 점진적으로 25℃로 가온시킨다. 2.5시간 후에 용매를 제거하고 잔사를 물로 슬러리화하고 고체를 수집하며 진공건조시켜 황색고체 13.025g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M + H = 245.2.

실시예 180

메틸-4-에톡시-5-메톡시-2-(디메틸아미노)메틸렌아미노)벤조에이트

메틸 2-아미노-4-에톡시-5-메톡시벤조에이트 15.056g(66.9mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세트알 14.1ml(100mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃로 가열한다. 4.5시간 후에 추가로 DMF/DMA 4.7ml(33.3mmol)을 첨가하고 5시간 후에 냉각시킨다. 용매를 제거하고 톨루엔으로 비등시키며 진공건조시켜 회갈색 고체 18.211g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M + H = 281.3.

실시예 181

메틸 2-아미노-4-에톡시-5-메톡시벤조에이트

메틸 4-에톡시-5-메톡시-2-니트로벤조에이트 24.110g(94.5mmol), 철 분말 15.81g(283mmol), 염화암모늄 25.28g(472mmol), 물 135ml 및 메탄올 350ml의 혼합물을 가열하여 N_2 하에서 환류시킨다. 3시간 및 5.5시간 후에 동일한 양의 철 및 염화암모늄을 첨가한다. 6.5시간 후에 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨을 첨가하며, 셀라이트를 통해 여과하고 층을 분리한다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 용매를 제거하고 진공건조시켜, 분홍색 고체 17.594g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M + H = 226.2.

실시예 182

메틸 4-에톡시-5-메톡시-2-니트로벤조에이트

N_2 하에 아세트산 25ml 중에 메틸 4-에톡시-3-메톡시벤조에이트 5.00g(23.7mmol)을 용해시키고 69% 질산 6.1ml(95.1mmol)을 30분 동안 적가한다. 1.5시간 동안 50℃로 가열하고 빙욕에 붓는다. 클로로포름으로 추출하고 희석 수산화나트륨 용액으로 세척하며 황산마그네슘을 통해 여과한다. 용매를 제거하고 진공 건조시켜 회백색 고체 5.268g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M + H = 255.8.

실시예 183

메틸 4-에톡시-3-메톡시벤조에이트

메틸 바닐레이트 25.0g(137mmol), 탄산칼륨 38.87g(274mmol), DMF 500ml 및 에틸 요오다이드 16.5ml(206mmol)의 혼합물을 N₂하에 100℃로 가열한다. 2.5시간 후에 냉각시키고 고체를 제거한다. 용매를 제거하고 물과 메틸렌 클로라이드로 분배시킨다. 용매를 제거하고 진공건조시켜 백색 고체 25.85g을 수득한다: 질량 스펙트럼(EI m/e): M = 210.0.

실시에 184

N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-(Z)-2-부텐아미드

메탄올 10mL중에 N-[4[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부텐아미드 0.05g(0.118mmol) 및 린들러(Lindlar) 촉매 6mg의 혼합물을 실온에서 밤새 수소화시킨다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한다. 용매를 제거한 후에 잔사를 에틸 아세테이트 중의 30% 메탄올로 용출시키는 박층 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 건조시켜 담황색 고체 0.018g(36%)를 수득한다: HRMS m/z 423. 1270(M⁺).

실시에 185

N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-(Z)-2-부텐아미드

메탄올 15mL중에 N-[4[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-2-부텐아미드 0.05g(0.118mmol) 및 린들러 촉매 6mg의 혼합물을 실온에서 5.5시간 동안 밤새 수소화시킨다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시킨다. 용매를 제거하여 황색 고체 0.05g(99.7%)을 수득한다: HRMS m/z 410.0928(M⁺).

실시에 186

4-[[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-아미노]-2-메틸렌-4-옥소-부탄산

무수 이타콘산(0.14g, 1.25mmol)을 N₂하의 에틸 아세테이트 2ml중에서 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.1g(0.30mmol)의 용액에 적가한다. 실온에서 밤새 교반시킨 후에, 반응 용액을 빙수 및 헥산에 첨가한다. 생성물을 수집하고 물, 에테르 및 헥산으로 세척하고 진공건조시켜 황갈색 고체 0.09g(68%)을 수득한다: ESMS m/z 451.2(M + H⁺).

실시에 187

N-[4-(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디에틸아미노-2-부텐아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.261g, 1.91mmol)를 N₂하에 테트라하이드로푸란 50ml 중의 4-디에틸아미노-2-부텐산(0.456g, 2.94mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.294g, 2.94mmol)의 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨후에 피리딘 3ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g(1.47mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수에 첨가하며, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 에틸 아세테이트중의 15% 메탄올로 용출시키는 박층 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 수집하고, 진공 건조시켜 담녹황색 고체 0.2g(28.5%)을 수득한다; ESMS m/z 476.2, 478.2(M + H⁺); 융점 133 내지 135℃.

실시에 188

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(N-에틸피페라지노)-2-부텐아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.785g, 5.75mmol)를 N₂하에 테트라하이드로푸란 50ml 중의 4-(N-에틸피페라지노)-2-부텐산(1.75g, 8.85mmol) 및 N-메틸모르폴린(1.3453g, 13.3mmol) 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨 후에 피리딘 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.5g(4.42mmol)의 용액을 적가하고 혼합물

을 2시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수에 첨가하며, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고, 진공 건조시켜 담갈색 고체 1.07g(46%)을 수득한다; ESMS m/z 517.1, 519.1($M + H^+$); 융점 161℃(분해).

실시예 189

N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디에틸아미노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.061g, 0.448mmol)를 N_2 하에 테트라하이드로푸란 10ml 중의 4-디에틸아미노-2-부틴산(0.104g, 0.672mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.068g, 0.672mmol)의 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨 후에 피리딘 1.5ml 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.1g(0.32mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 1.5시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수에 첨가하며, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 에틸 아세테이트 층의 15% 메탄올로 용출시키는 박층 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 수집하고, 진공 건조시켜 담갈색 고체 0.046g(32%)을 수득한다; ESMS m/z 450.2, ($M + H^+$); 융점 117 내지 120℃.

실시예 190

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(N-메틸피페라지노)-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.785g, 5.75mmol)를 N_2 하에 테트라하이드로푸란 10ml 중의 4-(N-메틸피페라지노)-2-부틴산(1.65g, 8.85mmol) 및 N-메틸모르폴린(1.36g, 13.3mmol) 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨 후에 피리딘 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.5g(4.42mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수에 첨가하며, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 에틸 아세테이트 층의 15% 메탄올로 용출시키는 박층 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 수집하고 진공 건조시켜 황색 고체 0.37g(16%)을 수득한다; ESMS m/z 503, 505, ($M + H^+$); 융점 190℃(분해).

실시예 191

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(N-이소프로필-N-메틸아미노)-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.785g, 5.75mmol)를 N_2 하에 테트라하이드로푸란 80ml 중의 4-(N-이소프로필-N-메틸아미노)-2-부틴산(1.4g, 8.84mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.94g, 9.3mmol) 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨 후에 피리딘 15ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.5g(4.42mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수에 첨가하며, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고 진공 건조시켜 적갈색 고체 0.65g(31%)을 수득한다; ESMS m/z 476.2, 478.0($M + H^+$); 융점 124 내지 126℃.

실시예 192

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-다이소프로필아미노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.785g, 5.75mmol)를 N_2 하에 테트라하이드로푸란 100ml 중의 4-다이소프로필아미노-2-부틴산(1.65g, 8.85mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.94g, 9.3mmol) 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨 후에 피리딘 15ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.5g(4.42mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수에 첨가하며, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고 진공 건조시켜 담갈색 고체 1.08g(48%)을 수득한다; ESMS m/z 504.1, 506.1 ($M + H^+$); 융점 130℃(분해).

실시예 193

N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.85g, 6.2mmol)를 N₂하에 테트라하이드로푸란 100ml 중의 4-디메틸아미노-2-부틴산(1.85g, 14.4mmol) 및 N-메틸모르폴린(1.5g, 14.8mmol) 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨 후에 피리딘 15ml 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.5g(4.79mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수에 첨가하며, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고 진공 건조시켜 적갈색 고체 0.47g(23%)을 수득한다; ESMS m/z 422.0 (M + H⁺); 융점 225℃(분해).

실시예 194

N-[4-[-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.85g, 6.2mmol)을 테트라하이드로푸란 100ml 중의 4-메톡시-2-부틴산(1.1g, 9.6mmol) 및 N-메틸모르폴린(1.02g, 10mmol)의 빙냉 용액에 N₂하에 적가한다. 30분 동안 교반한 후, 피리딘 15ml 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.5g(4.79mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한다. 반응을 빙수로 급냉시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수에 부은 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고, 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고, 진공하에 건조시켜 연한 황갈색 고체 0.73g(37%)을 수득한다.

ESMS m/z 409(M+H⁺); 융점 170 내지 171.

실시예 195

4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

에탄올 200ml 중의 4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 3.8g(16.33mmol) 및 3-브로모-4-플루오로아닐린 3.7g(20mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거한 후, 에틸 아세테이트에 용해시킨 잔사를 중탄산나트륨으로 세척한다. 생성물(6.5g(71%))을 연황색 고체로서 수집한다.

ESMS m/z 387.3, 389.2; 융점 269 내지 270℃(분해).

실시예 196

6-아미노-4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

메탄올 240ml 및 물(2:1 비율) 중의 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 8g(20.67mmol), 철 분진 4g(72.35mmol) 및 염화암모늄 8.9g(165.36mmol)의 혼합물을 4시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 뜨겁게 여과하고, 메탄올 및 물로 세척한다. 생성물을 냉각시키면서 여액으로부터 침전시킨다. 고체를 수집하고, 진공하에 건조시켜 황갈색 고체 5.8g(79%)을 수득한다.

ESMS m/a 356.8, 358.8; 융점 210 내지 212℃.

실시예 197

N-[4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.373g, 2.73mmol)을 테트라하이드로푸란 80ml 중의 4-디메틸아미노-2-부틴산(0.8g, 6.3mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.658g, 6.5mmol)의 빙냉 용액에 N₂하에 적가한다. 30분 동안 교반한 후, 피리딘 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)-아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 10.65g (2.1mmol)의 용액을 적가하고, 혼

합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한다. 반응물을 빙수로 급냉시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수에 부은 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고, 진공하에 건조시켜, 황색 고체 0.33g(33%)을 수득한다.

ESMS m/z 465.9, 467.9(M+H⁺); 융점 228 내지 231℃.

실시에 198

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐-아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 110ml 중의 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-3-퀴놀린카보니트릴 1.9g(5.1mmol) 및 휘니그 염기 5.3ml(31mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 5.7g(31mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 첨가후 0.5시간 동안 추가로 교반한다. 포화 염화나트륨 용액 100ml를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 디메틸 아민 용액 40ml(THF중의 2.0M)에 0℃에서 적가한다. 용액을 0.5시간 동안 추가로 교반한다. 혼합물을 희석 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨상에서 건조시킨다. 크로마토그래피로 베이지색 고체 1.4g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 480.0 및 481.9.

실시에 199

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐-아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 50ml 중의 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g(1.36mmol) 및 휘니그 염기 0.48ml(2.7mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 0.50g(2.7mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 첨가 후 0.5시간 동안 추가로 교반한 후 THF 50ml 중의 디에틸 아민 4.2ml(40.8mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 용액을 0.5시간 동안 추가로 교반한다. 혼합물을 희석 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨상에서 건조시킨다. 크로마토그래피에 의해 백색 고체 0.2g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 508.1 및 510.8.

실시에 200

4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 50ml 중의 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-3-퀴놀린카보니트릴 0.69g(1.87mmol) 및 휘니그 염기 0.98ml(5.6mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 0.86g(5mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 0.5시간 동안 추가로 교반한 후, THF 50ml 중의 모르폴린 4.89ml(56mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 용액을 0.5시간 동안 추가로 교반한 다음 혼합물을 희석 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨상에서 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피하여 회색 고체 0.38g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 521.9 및 523.8.

실시에 201

4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

메톡시에탄올 110ml 중의 4-클로로-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 4.4g(16.7mmol) 및 3-클로로-4-플루오로 아닐린 2.67g(18.3mmol)의 혼합물을 4시간 동안 질소하에 환류시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 용액 및 염화나트륨 용액으로 세척한다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 황색 고체 3g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 372.9.

실시에 202

6-아미노-4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 4.88g(13mmol), 염화암모늄 5.2g(97.5mmol) 및 철 3.3g(58.5mmol)의 혼합물을 물 60ml 및 메탄올 60ml 중에서 4.5시간 동안 환류하에 교반한다. 혼합물을 고온의 에틸 아세테이트 500ml로 희석하고, 고온의 혼합물을 여과한다. 여액을 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 황색 고체 3.38g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 343.4.

실시에 203

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 30ml 중의 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-퀴놀린-3-카보니트릴 1.08g(3.1mmol) 및 휘니그 염기 1.7ml(9.7mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 1.99g(9.3mmol)를 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 첨가후 0.5시간 동안 0℃에서 질소하에 추가로 교반한다. 포화 염화나트륨 용액 50ml를 반응 혼합물에 도입하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 분리하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 디메틸 아민 용액 31ml(THF중의 2.0M)에 0℃에서 적가한다. 첨가한 후, 용액을 실온에서 추가의 한 시간 동안 교반한다. 혼합물을 희석 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 분리하고, 잔사를 크로마토그래피하여 백색 고체 0.86g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e):

실시에 204

4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 40ml 중의 4-[3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-3-퀴놀린카보니트릴 1.1g(3.2mmol) 및 휘니그 염기 2.24ml(12.8mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 2.34g(12.8mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 0.5시간 동안 0℃에서 추가로 교반한다. 포화된 염화나트륨 용액 50ml를 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고, THF 5ml 중의 디에틸 아민 6.6ml(64mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 용액을 추가의 시간 동안 0℃에서 교반한다. 혼합물을 희석 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨상에서 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피하고, 재결정화하여 백색 고체 0.62g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 482.0.

실시에 205

4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 50ml 중의 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-퀴놀린-3-카보니트릴 1.2g(3.5mmol) 및 휘니그 염기 2.44ml(14mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 2.57g(14mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 0℃에서 추가의 시간 동안 교반한다. 포화된 염화나트륨 용액 50ml를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 THF 5ml 중의 모르폴린 4.58ml(52.5mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 용액을 밤새 0℃에서 교반한다. 혼합물을 희석 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 크로마토그래피하여 회백색 고체 0.83g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 496.0.

실시예 206

4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

메톡시에탄올 150ml 중의 4-클로로-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 3.52g(9.7mmol) 및 3-브로모-4-플루오로 아닐린 2.0g(10.7mmol)의 혼합물을 5.5시간 동안 질소하에 환류시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 용액 및 염화나트륨 용액으로 세척한다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 황색 고체 3g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 416.8 및 418.8.

실시예 207

6-아미노-4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

물 50ml 및 메탄올 50ml 중의 4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-7- 메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 2.9g(6.95mmol), 염화암모늄 6.5g(121.6mmol) 및 철 4.05g(73mmol)의 혼합물을 6시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 고온의 에틸 아세테이트로 희석한 다음 고온의 혼합물을 여과한다. 여액을 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 연황색 고체 2.11g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 386.7 및 388.8.

실시예 208

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 35ml 중의 4-(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-퀴놀린-3-카보니트릴 0.77g(1.98mmol) 및 휘니그 염기 3.5ml(20mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 2.2g(12mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 추가로 교반한다. 포화된 염화나트륨 용액 50ml를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고, 디메틸 아민 15ml(THF중의 2.0M)에 0℃에서 적가한다. 용액을 추가의 시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 희석된 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 크로마토그래피하여 베이지색 고체 0.55g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 498.0 및 500.0.

실시예 209

4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-4-플루오로페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 35ml 중의 4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6- 아미노-퀴놀린-3-카보니트릴 0.77g(1.98mmol) 및 휘니그 염기 3.5ml(20mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 2.2g(12mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 추가로 교반한다. 포화된 NaCl 용액 50ml를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 THF 5ml 중의 디에틸 아민 3.1ml(30mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 용액을 0℃에서 추가로 1시간 동안과 실온에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 희석된 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 크로마토그래피하여 회백색 고체 0.4g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 525.9 및 527.9.

실시예 210

7-에톡시-4-하이드록시-퀴놀린-3-카보니트릴

3-에톡시 아닐린 10g(73mmol) 및 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세테이트 12.3g(73mmol)의 혼합물을 7시간 동안 140℃에서 다우테르(Dowther) 90ml에서 가열한다. 이 혼합물에 다우테르 250ml를 첨가한다. 용액을 교반하고, 제거된 에탄올을 주기적으로 증류하면서 질소하에 12시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 수집하여 헥산으로 세척한다. 조 고체를 비등하는 에탄올로 처리하고, 여과하여 갈색 고체 9.86g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 214.7.

실시예 211

7-에톡시-4-하이드록시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

트리플루오로아세트산 무수물 75ml 중의 7-에톡시-4-하이드록시-퀴놀린-3-카보니트릴 5g(23mmol)의 현탁액에 질산암모늄 5.5g(69mmol)을 6시간에 걸쳐 실온에서 첨가한다. 과량의 무수물을 감압하에 45℃에서 제거한다. 잔사를 물 300ml와 함께 교반한다. 고체를 수집하고 비등하는 에탄올로 처리하여 황갈색 고체 3.68g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 259.8.

실시예 212

4-클로로-7-에톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

7-에톡시-4-하이드록시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 3.45g(13mmol), 오염화인 5.55g(26mmol) 및 옥시염화인 10ml의 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 헥산으로 희석하고 고체를 수집한다. 고체를 에틸 아세테이트 500ml에 용해시키고, 냉각 희석 수산화나트륨 용액으로 세척한다. 용액을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 실리카 겔의 패드를 통해 여과한다. 용매를 제거하여 베이지색 고체 2.1g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 277.7.

실시예 213

4-(3-브로모-페닐아미노)-7-에톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

에탄올 100ml 중의 4-클로로-7-에톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 2.1g(7.6mmol) 및 3-브로모 아닐린 0.91ml(8.3mmol)의 혼합물을 질소하에 4.5시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 희석된 중탄산나트륨 용액에 붓는다. 에탄올을 진공하에 제거한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 분리하여 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용액을 농축시키고, 고체를 수집한 다음 헥산으로 세척한다. 건조시키면, 황색 고체 2.6g이 수득된다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 412.8 및 414.9.

실시예 214

6-아미노-4-(3-브로모-페닐아미노)-7-에톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-에톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 2.5g (6mmol), 염화암모늄 2.4g(45mmol) 및 철 1.5g(27mmol)의 혼합물을 물 40ml 및 메탄올 40ml 중에서 4시간 동안 환류하에 교반한다. 혼합물을 고온의 에틸 아세테이트 500ml로 희석하고, 고온의 혼합물을 여과한다. 여액을 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용액을 농축시키고, 베이지색 고체 1.5g을 수집한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 382.8 및 384.8.

실시예 215

4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-에톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

무수 THF 80ml 중의 4-[3-브로모-페닐]아미노]-7-에톡시-6-아미노-3-퀴놀린카보니트릴 1.34g(3.5mmol) 및 휘니그 염기 3.66ml(21mmol)의 혼합물에 4-브로모 크로토닐 클로라이드 3.85g(21mmol)을 함유하는 THF 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 추가로 교반한다. 포화된 염화나트륨 용액 50ml를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고, 건조제를 여과한다. 이 용액을 추가의 특성화없이 사용한다.

실시예 216

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐-아미노)-3-시아노-7-에톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

실시예 18의 용액 1/3 분취량을 디메틸 아민 8.75ml(17.5mmol)에 0℃에서 적가한다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 추가로 교반한다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석하고, 유기 층을 분리하여 건조시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 베이지색 고체 0.32g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 494.0 및 496.0.

실시예 217

4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-에톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

실시예 18의 용액 1/3 분취량을 THF 5ml 중의 디에틸 아민 1.81ml(17.5mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 추가로 교반한다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석하고, 유기 층을 분리하여 건조시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 베이지색 고체 0.22g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H, 522.0 및 524.0.

실시예 218

4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-에톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

실시예 18의 용액 1/3 분취량을 THF 5ml 중의 모르폴린 1.57ml(18mmol)의 용액에 0℃에서 적가한다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 추가로 교반한다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석하고, 유기 층을 분리하여 건조시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 백색 고체 0.37g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H, 535.9 및 538.0.

실시예 219

8-메톡시-4-하이드록시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

2-메톡시-4-니트로 아닐린 12.6g(75mmol) 및 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세테이트 12.7g(75mmol)의 혼합물을 다우테르 100ml 중에서 120℃에서 밤새 및 180℃에서 20시간 동안 가열한다. 이 혼합물에 다우테르 300ml를 첨가한다. 용액을 교반하고, 제거된 에탄올을 주기적으로 증류시키면서 12시간 동안 질소하에 환류시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 수집하여 헥산으로 세척한다. 조 고체를 비등하는 에탄올로 처리한 다음 여과하여 갈색 고체 12g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 245.8.

실시예 220

4-클로로-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

8-메톡시-4-하이드록시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 4g(16mmol), 오염화인 6.66g(32mmol) 및 옥시염화인 15ml의 혼합물을 2.5시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 헥산으로 희석하고, 고체를 수집한다. 고체를 에틸 아세테이트 500ml에 용해시키고, 냉각 희석된 수산화나트륨 용액으로 세척한다. 용액을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 실리카 겔 패드를 통해 여과한다. 용매를 제거하여 황갈색 고체 2.05g을 수득한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 263.7.

실시예 221

6-니트로-4-(3-브로모-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

에탄올 95ml 중의 4-클로로-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 1.9g(7.6mmol) 및 3-브로모 아닐린 0.86ml(8.3mmol)의 혼합물을 5시간 동안 질소하에 환류시킨다. 반응 혼합물을 희석 중탄산나트륨에 붓는다. 에탄올을 진공하에 제거한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 분리하여 염화나트륨으로 건조시킨다. 용액을 농축시키고, 고체를 수집한 다음 헥산으로 세척한다. 건조시키면, 황색 고체 2.3g이 수득된다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H 398.8 및 400.8.

실시예 222

6-아미노-4-(3-브로모-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 2.15g (5mmol), 염화암모늄 1.95g(37.5mmol) 및 철 1.26g(22.5mmol)의 혼합물을 3시간 동안 물 40ml 및 메탄올 40ml에서 환류하에 교반한다. 혼합물을 고온의 에틸 아세테이트 500ml로 희석하고, 고온의 혼합물을 여과한다. 여액을 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용액을 농축시키고, 암황색 고체 0.43g을 수집한다.

질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+ H 368.9 및 370.9.

실시예 223

4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

0℃에서 무수 THF 50ml 중의 4-[3-브로모-페닐아미노]-8-메톡시-6-아미노-3-퀴놀린카보니트릴 1.05g(2.8mmol)과 휘니그 염기 3.9ml(22.4mmol)의 혼합물에 교반하에 4-브로모 크로토닐클로라이드 4.11g(22.4mmol)을 함유하는 THF 용액을 적가한다. 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 포화 염화나트륨 용액 50ml를 가한 후에 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨으로 건조시킨 후에 건조제를 여과제거한다. 수득한 용액은 추가의 특성화 없이 사용한다.

실시예 224

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

실시예 26으로부터의 용액 1/3 분취량을 0℃에서 (2.0M THF 중의)디메틸 아민 7ml(14mmol)의 용액에 적가한다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 30분 동안 교반한다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석시킨 후에 유기 층을 분리시켜 건조시킨다. 진공하에 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키면서 크로마토그래피하여 주석색 고체 0.22g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H, 480.0 및 482.0

실시예 225

4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

실시에 26으로부터의 용액 1/3 분취량을 0℃에서 THF 5ml 중의 디메틸 아민 1.4ml(14mmol)의 용액에 적가한다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 30분 동안 교반한다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석시킨 후에 유기 층을 분리시켜 건조시킨다. 진공하에 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키면서 크로마토그래피하여 주석색 고체 95mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H, 509.9 및 511.0

실시에 226

4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드

실시에 26으로부터의 용액 1/3 분취량을 0℃에서 THF 5ml 중의 모르폴린 1.2ml(14mmol)의 용액에 적가한다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 30분 동안 교반한다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석시킨 후에 유기 층을 분리시켜 건조시킨다. 진공하에 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물로 용출시키면서 크로마토그래피하여 황색 고체 0.21g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H, 522.0 및 524.0

실시에 227

4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀-6-일]-아미드

이소부틸 클로로포르메이트 6.9ml(5.4mmol) 및 N-메틸모르폴린 1.19ml(10.8mmol)를 THF 60ml 중 4-디메틸아미노-2-부틴산 1.37g(10.8mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 10분 동안 교반한 후에 피리딘 10ml 중 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-아미노-퀴놀린-3-카보니트릴 1g(2.7mmol)의 용액을 가한다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 밤새 교반한다. 용매를 증발시켜 제거하고 잔사를 희석된 중탄산나트륨 속에서 교반한다. 이후에, 용액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 건조시켜 진공하에 제거한다. 잔사를 크로마토그래피하여 주석색 고체 0.18g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H, 478.0 및 480.0

실시에 228

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 2.0g, 4-클로로-2-플루오로아닐린 1.46g, 피리딘 하이드로클로라이드 0.925g 및 에톡시에탄올 125ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류 온도에서 1시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 냉각시켜 물 1000ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가하여 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 용점이 139 내지 141℃인 고체로서 2.61g 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H, 357.9

실시에 229

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 2.98g, 5-아미노-o-크레졸 1.85g, 피리딘 하이드로클로라이드 1.39g 및 에톡시에탄올 200ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 1000ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가하여 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 용점이 222 내지 224℃인 고체로서 3.27g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 335.1269

실시에 230

4-하이드록시-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 20ml중 메틸 3,4,5-트리메톡시아트라닐레이트 4.82g의 혼합물을 18시간 동안 환류시키고 진공하에 농축시킨다. 조 아미딘 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다. 테트라하이드로푸란 25ml

에 -78℃에서 hexan 중 2.5M n-부틸리튬 17.6ml를 가한다. 이후에, 테트라하이드로푸란 45ml 중 아세토니트릴 2.35ml를 적가한다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반한다. 이후에, 테트라하이드로푸란 30ml 중 조 아미딘의 용액을 적가한다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후에 아세트산 5.7ml를 가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고 물 100ml를 가한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-하이드록시-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 용점이 280℃(분해)인 고체로서 4.14g 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H, 261.2

실시예 231

4-클로로-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-하이드록시-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1.30g, 옥시염화인 10ml 및 N,N-디메틸포름아미드 1방울의 교반된 혼합물을 10분 동안 환류시키고 증발시켜 휘발성 물질을 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 중 5% 메틸 알콜 20ml와 함께 교반한다. 생성물을 수집하고 건조시켜 4-클로로-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 용점이 161 내지 163℃인 고체로서 1.12g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 278.0452

실시예 232

4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.279g, N,N-디메틸-1,3-페닐렌디아민 디하이드로클로라이드 0.23g, 피리딘 0.2ml 및 에톡시에탄올 15ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 100ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가하여 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 용점이 142 내지 144℃인 고체로서 0.251g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 378.1685

실시예 233

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.279g, 5-아미노-o-크레졸 0.148g 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 100ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가하여 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 용점이 200℃(분해)인 고체로서 0.279g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 365.1356

실시예 234

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.279g, 4-클로로-2-플루오로아닐린 0.177g 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 100ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가하여 pH 9로 조정한다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 수득된 고체를 실리카 겔 상에서 hexan-에틸 아세테이트(9:1 내지 2:1)로 용출시켜 크로마토그래피한다. 생성물 분획으로부터 용매를 제거하여 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 용점이 166 내지 168℃인 황색 고체로서 0.261g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 387.0777

실시예 235

2-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-3,6-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르

N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 20ml 중 2-아미노-3,6-디메톡시벤조산[참조: Manouchehr AzadiArdakani and Timothy W. Wallace, Tetrahedron, Vol. 44, No. 18, pp. 5939 to 5952, 1988] 3.46g의 혼합물을 18시간 동안 환류시키고 진공하에 농축시킨다. 잔사에 에틸 아세테이트 180ml를 가한다. 혼합물을 여과하고, 여액에 hexan 200ml를 가한

다. 이후에, 혼합물을 농축시켜 100ml로 되게 한다. 생성물을 수집하고 건조시켜 2-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-3,6-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르를 융점이 81 내지 83℃인 고체로서 3.25g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 266.1263

실시예 236

4-하이드록시-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

테트라하이드로푸란 12.5ml에 -78℃에서 헥산 중 2.5M m-부틸리튬 8.8ml를 가한다. 이후에, 테트라하이드로푸란 25ml 중 아세트니트릴 1.18ml를 적가한다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반한다. 이후에, 테트라하이드로푸란 62ml 중 2-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-3,6-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르의 용액을 적가한다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 후에 15분 동안 실온으로 가온한다. 아세트산(3ml)를 가한 후에 물 200ml를 가한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-하이드록시-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 300 내지 305℃인 고체로서 1.57g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 230.0685

실시예 237

4-클로로-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-하이드록시-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1.30g, 옥시염화인 10ml 및 N,N-디메틸포름아미드 2방울의 교반된 혼합물을 10분 동안 환류시키고 증발시켜 휘발성 물질을 제거한다. 잔사를 물 50ml와 함께 교반한다. 생성물을 수집하고 건조시켜 4-클로로-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 165 내지 167℃인 고체로서 1.74g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 248.0346

실시예 238

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-5,8-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.148g, 4-클로로-2-플루오로아닐린 0.102g 및 에톡시에탄올 5ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 50ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가해 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시키고 헥산-에틸 아세테이트(4:1) 10ml로 세척하여 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.168g을 융점이 197 내지 199℃인 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 329.7609

실시예 239

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-5,8-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.148g, 5-아미노-o-크레졸 0.087g 및 에톡시에탄올 5ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 50ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가해 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 헥산-에틸 아세테이트(4:1) 10ml로 세척하여 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 240 내지 242℃인 고체로서 0.168g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 335.1260

실시예 240

4-(3-브로모-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-5,8-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.148g, m-브로모아닐린 0.12g 및 에톡시에탄올 5ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 50ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가해 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 헥산-에틸 아세테이트(4:1) 10ml로 세척하여 4-(3-브로모-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 72 내지 74℃인 고체로서 0.213g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 383.0265

실시예 241

4-(3-브로모-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7,8-트리메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.167g, m-브로모아닐린 0.12g 및 에톡시에탄올 5ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 50ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가해 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 헥산-에틸 아세테이트(4:1) 10ml로 세척하여 4-(3-브로모-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 211 내지 213℃인 고체로서 0.212g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 413.0377

실시예 242

4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-5,8-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.148g, N,N-디메틸-1,3-페닐렌 디아민 디하이드로클로라이드 0.146g, 피리딘 0.2ml 및 에톡시에탄올 5ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 이후에, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 염화나트륨 용액에 분배한다. 유기 층을 진공하에 건조시키고 농축시킨다. 수득된 잔사를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피한다. 생성물 분획으로부터 용매를 제거하여 4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 103 내지 105℃인 고체로서 0.160g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 348.1588

실시예 243

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-5,8-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.223g, 4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-아닐린의 메틸 카보네이트 0.22g 및 에톡시에탄올 15ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 100ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가해 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 수득된 고체를 메틸 알콜 30ml와 아세톤 20ml의 혼합물에 용해시킨다. 생성된 혼합물에 28 내지 30%의 수산화암모늄 용액 1.5ml를 가한다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하고 농축시킨다. 생성물을 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜, 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 240℃(분해)인 고체로서 0.237g 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H, 373.9

실시예 244

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7,8-트리메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.279g, 4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-아닐린의 메틸 카보네이트 0.22g 및 에톡시에탄올 15ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 100ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨을 가해 pH 9로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 수득된 고체를 메틸 알콜 30ml와 아세톤 20ml의 혼합물에 용해시킨다. 생성된 혼합물에 28 내지 30%의 수산화암모늄 용액 1.5ml를 가한다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하고 농축시킨다. 생성물을 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜, 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 223 내지 225℃인 고체로서 0.162g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 403.0731

실시예 245

4-(3-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 3-아미노-o-크레졸 0.123g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 40ml에

가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨 및 농축된 염화 수소를 가하여 pH 7로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-(3-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 255 내지 257℃인 고체로서 0.174g 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H, 335.9

실시예 246

4-(2-하이드록시-6-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 2-아미노-m-크레졸 0.123g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 40ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨 및 농축된 염화 수소를 가하여 pH 7로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-(2-하이드록시-6-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 245 내지 247℃인 고체로서 0.216g 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+ H, 336.1363

실시예 247

3-(3-시아노-6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일아미노)-벤즈아미드

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 3-아미노벤즈아미드 0.136g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 40ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨 및 농축된 염화 수소를 가하여 pH 7로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 3-(3-시아노-6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일아미노)-벤즈아미드를 융점이 253 내지 255℃인 고체로서 0.321g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 349.1301

실시예 248

4-(3-브로모-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 3-브로모-4-메틸아닐린 0.186g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에 환류온도에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시켜 물 40ml에 가한다. 생성된 혼합물에 탄산나트륨 및 농축된 염화 수소를 가하여 pH 7로 조정한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-(3-브로모-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 융점이 292 내지 294℃인 고체로서 0.286g 수득한다: 질량 스펙트럼(EI, m/e) M, 397.0446

실시예 249

4-(3-클로로-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 4-아미노-2-클로로페놀 0.144g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 하에서 30분 동안 환류온도로 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 40ml에 가한다. 이 혼합물에 탄산나트륨과 농축 염화수소를 가하여 pH를 7로 조절한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척한 다음 건조시켜, 4-(3-클로로-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.256g을 융점이 230 내지 232℃인 고체로서 수득한다; 질량 스펙트럼(EI, m/e): M 355.0719.

실시예 250

6,7-디메톡시-4-(2-메틸설파닐-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 2-(메틸머캅토)아닐린 0.139g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 하에서 30분 동안 환류온도로 교반한다. 혼합물을 냉각시키고 물 40ml를 가한다. 이 혼합물에 탄산나트륨과 농축 염화수소를 가하여 pH를 7로 조절한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척한 다음 건조시켜, 6,7-디메톡시-4-(2-메틸설파닐-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴 0.184g을 융점이 245 내지 247℃인 고체로서 수득한다; 질량 스펙트럼(EI, m/e): M 351.1051.

실시예 251

메틸 2-(디메틸아미노메틸렌아미노)-4,5-디에톡시벤조에이트

DMF 20ml 중의 메틸 2-아미노-4,5-디에톡시벤조에이트(4.79g, 20mmol)의 교반 용액에 옥시염화인(2.24ml, 24mmol)을 15분 동안 가한다. 혼합물을 55℃로 가온하고 45분 동안 교반한다. 생성된 용액을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 0℃로 냉각한 다음, 예냉된 N/1 수산화나트륨 80ml로 5분 동안 처리한다. 유기 층을 분리해낸 다음, 0℃에서 물로 세척한다. 당해 용액을 건조시키고 농축시켜 호박색 오일을 수득한다; NMR (CDCl₃)δ3.00(s, Me₂N).

실시예 252

1,4-디하이드로퀴놀린-6,7-디에톡시-4-옥소-3-카보니트릴

-78℃에서 THF 25ml 중의 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M의 17.6ml; 44mmol)의 교반 용액에 THF 44ml 중의 아세트니트릴(2.35ml, 45mmol)의 용액을 10분 동안 가한다. -78℃에서 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 THF 30ml 중의 에틸 2-(디메틸아미노메틸렌아미노)-4,5-디에톡시벤조에이트(5.83g, 19.8mmol)의 용액으로 30분 동안 처리한다. 30분 후, -78℃에서 혼합물을 아세트산 5.7ml(100mmol)로 처리하고 증발건조시킨다. 잔사를 물로 교반하고, 생성된 침전물을 여과한 다음 물로 세척한 후, 건조시켜 회백색 고체 4.01g을 수득한다. NMR (DMSO-d₆)δ 8.58(s, 2-H).

실시예 253

4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 115의 방법으로, 1,4-디하이드로퀴놀린-6,7-디에톡시-4-옥소-3-카보니트릴을 옥시염화인으로 처리하여 융점이 170 내지 175℃인 분홍색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시예 254

4-[3-클로로-4-(페닐티오)페닐아미노]-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 3-클로로-4-(페닐티오)아닐린과 반응시켜 융점이 88 내지 94℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시예 255

4-[3-클로로-4-(페닐티오)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 3-클로로-4-(페닐티오)아닐린과 반응시켜 융점이 124 내지 130℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시예 256

4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 3-클로로-4-플루오로아닐린과 반응시켜 융점이 194 내지 198℃인 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시예 257

4-(3-아세틸페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 3-아미노아세트페논과 반응시켜 융점이 191 내지 194℃인 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시에 258

4-(N-메틸페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 N-메틸아닐린과 반응시켜 융점이 153 내지 155℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시에 259

4-(페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 아닐린과 반응시켜 융점이 168 내지 170℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시에 260

4-(4-플루오로페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 4-플루오로아닐린과 반응시켜 융점이 177 내지 181℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시에 261

4-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 4-플루오로-3-메틸아닐린과 반응시켜 융점이 105 내지 108℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시에 262

4-(3-클로로페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 4-플루오로아닐린과 반응시켜 융점이 188 내지 190℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시에 263

4-(3-플루오로페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 105의 방법으로, 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴을 3-플루오로아닐린과 반응시켜 융점이 192 내지 195℃인 진갈색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

실시에 264

4-(3-아미노페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(3.73g, 15mmol), 1,3-디아미노벤젠(4.86g, 45mmol), 피리딘(1.21ml, 15mmol) 및 에톡시에탄올 45ml의 교반된 혼합물을 30분 동안 환류시키고 냉각한 다음, 수성 중탄산나트륨과 함께 교반한다. 생성된 고체를 여과하고 물로 세척한 다음 건조시킨다. 에탄올로부터 재결정화하여 융점이 222 내지 228℃인 갈색 고체를 수득한다.

실시예 265

4-(3-아세트아미도페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

25℃에서 아세트산 9.0ml 중의 4-(3-아미도페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(0.96g, 3.0mmol) 중의 교반 용액에 아세트산 무수물 0.85ml(9.0mmol)를 가한다. 2시간 후, 용액을 증발 건조시키고, 잔사를 메탄올과 함께 교반한다. 이러한 용액을 증발시키고, 잔사를 에탄올로부터 재결정화하여 융점이 147 내지 150℃인 호박색 고체 0.50g을 수득한다.

실시예 266

4-[3-(2-부티노일아미노)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

이소부틸 클로로포르메이트(0.26ml, 2.0mmol)와 N-메틸모르폴린(0.22ml, 2.0mmol)을 THF 8.5ml 중의 2-부틴산(0.21g, 2.5mmol)의 빙냉 용액에 가한다. 10분 후, THF 6.5ml 중의 4-(3-아미도페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(0.32g, 1.0mmol)의 현탁액을 가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석시킨다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 메탄올로부터 재결정화하여 융점이 193 내지 196℃인 회백색 고체 0.12g을 수득한다.

실시예 267

4-[3-(하이드록시메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(7.46g, 30mmol), 3-아미노벤질 알콜(7.39g, 60mmol), 피리딘(2.43ml, 30mmol) 및 에톡시에탄올 90ml의 교반 혼합물을 5시간 동안 환류시키고, 냉각하여 수성 중탄산나트륨과 함께 교반한다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척한 다음 건조시킨다. 메탄올로부터 재결정화하면 융점이 250 내지 255℃인 갈색 고체가 수득된다.

실시예 268

4-[3-(클로로메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

DMF 14ml에 삼염화인(0.70ml, 8.0mmol)을 25 내지 30℃에서 교반하면서 가한다. 60분 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 DMF 6ml 중의 4-[3-(하이드록시메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(1.34g, 4.0mmol)의 현탁액을 가한다. 혼합물을 25℃로 가온하고 15분 동안 교반시키며 빙욕 중에서 재냉각시키고 메틸렌 클로라이드-수성 중탄산나트륨에 분배한다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시키며 농축시켜 호박색 고체 1.15g을 수득한다; NMR(CDCl₃) δ 4.79(s, CH₂Cl).

실시예 269

4-[3-(아세틸티오메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

DMF 5.4ml 중의 4-[3-(클로로메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴(0.97g, 2.7mmol)의 교반 용액에 칼륨 티오아세테이트(0.93g, 8.1mmol)을 25℃에서 가한다. 30분 후, 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물에 분배한다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 융점이 172 내지 177℃인 황색 고체 0.43g을 수득한다.

실시예 270

4-[3-(티오메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-[3-(아세틸티오메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴(1.23g, 3.13mmol), 농축 수산화암모늄 12.5ml, 에탄올 63ml 및 DMF 32ml의 교반 혼합물을 2.5시간 동안 85℃에서 가열한 다음, 농축시켜 건조시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 및 물에 분배한다. 유기 층을 물로 세척하고 건조시킨 다음 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔에서 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트-메탄올로 크로마토그래피하여 회백색 고체를 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e)M + H 352.1.

실시에 271

2-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-3-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

DMF-DMA 25.0ml 중의 2-아미노-3-메톡시-벤조산 5.0g(29.9mmol)의 반응 혼합물을 100 내지 105℃에서 2.5시간 동안 가열한 다음, 용매를 제거하여 적자주색 점성 오일을 수득한다. 냉각고 속에 정치시킨 후, 오일을 고화시켜 적자주색 고체로서의 생성물 5.8g을 82.8% 수율로 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 236.9

실시에 272

1,4-디하이드로-8-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴

THF 35.0ml를 -78℃에서 5분 동안 n-BuLi 용액 26.6ml(66.4mmol)에 가한다. 교반된 용액에 THF 65ml 중의 CH₃CN 3.55ml(67.9mmol)의 용액을 10분 동안 가하면, 그 동안 용액이 흰색 현탁액으로 변하며, 이를 -78℃에서 15분 동안 계속 교반한다. 생성된 현탁액에 THF 45ml 중의 2-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-3-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 5.8g(24.5mmol)의 용액을 30분 동안 가한 다음 -78℃에서 30분 동안 계속 교반하면, 그 동안 혼합물이 서서히 투명해진다. 용액을 HOAc 8.5ml로 급냉시킨다. 생성된 고점성 슬러리를 교반하고 실온으로 가온한다. 용매의 대부분을 증발시킨 후, 잔사를 냉수로 희석한다. 분리된 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 세척한다. 진공하에 건조시킨 후, 융점이 270℃(분해)인 회백색 고체로서의 생성물 3.8g을 77.6% 수율로 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 201.1

실시에 273

4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

1,4-디하이드로-8-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카보니트릴 3.8g(19mmol), 옥소염화인 40ml 및 DMF 5방울의 혼합물을 0.5시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 증발 건조시키고 헥산으로 희석시킨다. 고체를 수집하고 냉각 희석된 탄산나트륨 용액으로 혼합하고 에틸 아세테이트로 여러번 추출한다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 실리카 겔 패드를 통해 여과한다. 용매를 제거하여, 회백색 고체로서의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 3.8g을 91%의 수율로 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 219.1

실시에 274

4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

2-에톡시에탄올 15ml 중의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 328.0mg(1.5mmol), 3-브로모아닐린 309.7mg(1.8mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드 173.3mg(1.5mmol)의 용액을 질소하에 0.5시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 물로 희석한 다음 희석 탄산나트륨으로 pH 7 내지 8까지 중화시킨다. 침전물을 수집하고 에테르로 세척한 다음 진공하에 건조하여 융점이 210 내지 212℃인 황색 고체로서의 생성물을 476.1mg(89.6%) 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 353.8, 355.8

실시에 275

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 274에 기술되어 있는 바와 유사한 과정을 수행한다. 2-에톡시에탄올 15ml 중의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린 카보니트릴 328.0mg(1.5mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 173.3mg(1.5mmol) 및 2-플루오로-4-클로로아닐린 240.0mg(1.7mmol)의 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열한다. 후처리 후, 생성물 431.3mg(87.9%)를 융점이 127℃인 회백색 고체로서 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 327.8, 329.9.

실시에 276

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 274에 기술되어 있는 바와 유사한 과정을 수행한다. 2-에톡시에탄올 15ml 중의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린 카보니트릴 328.0mg(1.5mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 173.3mg(1.5mmol) 및 3-하이드록시-4-메틸아닐린 203.2mg(1.7mmol)의 반응 혼합물을 100℃로 1.5시간 동안 가열한다. 후처리 후, 생성물 407.7mg(89.4%)를 융점이 148 내지 150℃인 황색 고체로서 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 306.9.

실시에 277

4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 274에 기술되어 있는 바와 유사한 과정을 수행한다. 2-에톡시에탄올 10ml 중의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린 카보니트릴 250.0mg(1.1mmol), 피리딘 273.3mg(3.0mmol) 및 3-디메틸아미노아닐린 261.4mg(1.25mmol)의 반응 혼합물을 100℃로 1.5시간 동안 가열한다. 후처리 후, 생성물 294.8mg(73.4%)를 융점이 222 내지 225℃인 짙은 녹색 고체로서 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 319.0

실시에 278

4-(4-브로모-3-하이드록시-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 274에 기술되어 있는 것과 유사한 과정을 수행한다. 2-에톡시에탄올 10ml 중의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린 카보니트릴 250.0mg(1.1mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 131.7mg(1.1mmol) 및 4-브로모-3-하이드록시-아닐린 286.7mg(1.3mmol)의 반응 혼합물을 100℃로 1.5시간 동안 가열한다. 후처리 후, 생성물 374.1mg(88.6%)를 융점이 146℃(분해)인 분홍색 고체로서 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 369.9.

실시에 279

4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 274에 기술되어 있는 것과 유사한 과정을 수행한다. 2-에톡시에탄올 10ml 중의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린 카보니트릴 200.0mg(0.92mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 105.7mg(0.92mmol) 및 5-아미노-2-메톡시페놀 140.6mg(1.0mmol)의 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열한다. 후처리 후, 생성물 261.6mg(89.0%)를 융점이 138 내지 140℃인 진황색 고체로서 수득한다. 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 321.9

실시에 280

8-메톡시-4-(2,4,6-트리플루오로-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 274에 기재된 바와 유사한 과정을 사용한다. 2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린 카보니트릴 200.0mg(0.92mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 105.7mg(0.92mmol) 및 2,4,6-트리플루오로-아닐린 148.6mg(1.0mmol)의 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열한다. 후처리하여 생성물을 황색 고체로서 112.6mg(37.4%) 수득한다. 융점 297℃(분해), 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 330.0.

실시에 281

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

피리딘 하이드로클로라이드 105.6mg(0.91mmol)을 2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 200mg(0.91mmol)과 5-아미노-o-크레졸 135.5mg(1.10mmol)과의 현탁액에 첨가한다. 생성된 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 용매를 제거하여 잔사를 수득한다. 이 잔사에 물을 약 30mL 첨가하고, 희석 탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH를 7 내지 8로 중화시킨다. 침전물을 여과하여 수집하고, 물과 에테르로 세척한다. 진공하에 건조시킨 후, 이렇게 하여 생성물을 황색 고체로서 277mg(99%) 수득한다. 융점: 250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 305.9.

실시에 282

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 218.6mg(1.0mmol), 아닐린 263.5mg(1.2mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1.0mmol)을 사용하여 실시예 281의 방법을 수행한다. 이렇게 하여 적색 오일 잔사를 수득한다. 잔사에 메탄올 10mL와 NH₄OH(28 내지 30%) 1mL를 첨가한다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하고, 용매를 제거하여 잔사를 수득한다. 잔사에 물을 첨가한다. 분리된 고체를 여과하여 수집하고, 물과 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 세척한다. 진공하에 건조시킨 후, 생성물을 갈색 고체로서 142.1mg(41.4%) 수득한다. 융점: 240℃(dec)., 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 343.9, 345.8.

실시에 283

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 218.6mg(1mmol), 4-클로로-2-플루오로-아닐린 174.7mg(1.2mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)을 사용하여 실시예 281의 방법을 수행한다. 이렇게 하여 생성물을 황색 고체로서 319.8mg 수득한다. 융점: >250℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 325.9, 327.9.

실시에 284

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1.0mmol)을 2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 218mg(1.0mmol)과 5-아미노-o-크레졸 147.8mg(1.20mmol)과의 현탁액에 첨가한다. 생성된 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 용매를 제거하여 잔사를 수득한다. 이 잔사에 물을 약 30mL 첨가하고, 희석 탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH를 7 내지 8로 중화시킨다. 침전물을 여과하여 수집하고, 물과 에테르로 세척한다. 진공하에 건조시킨 후, 이렇게 하여 생성물을 황색 고체로서 278.2mg(91%) 수득한다. 융점: >250℃(분해) 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 305.9.

실시에 285

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 218.6mg(1.0mmol)과 아닐린(cat 800906) 263.5mg(1.2mmol)을 사용하여 실시예 282의 방법을 수행한다. 이렇게 하여 진한 오일 잔사를 수득한다. 잔사에 메탄올 10mL와 NH₄OH(28 내지 30%) 1mL를 첨가한다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하고, 용매를 제거한 다음, 잔사를 병용 속에서 물과 에테르로 연마한다. 분리된 고체를 여과하고, 물과 에테르로 세척한다. 진공하에 건조시킨 후, 생성물을 연갈색 고체로서 83.2mg(24.2%) 수득한다. 융점: 228 내지 230℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 343.8, 345.8.

실시에 286

4-(3,5-디클로로-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol), 4-아미노-2,6-디클로로페놀 213.6mg(1.2mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1.0mmol)의 반응 혼합물을 질소하에서 1시간 동안

환류시킨다. 용매를 제거한 후, 잔사를 물로 희석시킨 다음, 희석 탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH를 7 내지 8로 중화시킨다. 침전물을 여과하고, 물과 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 세척한다. 진공하에 건조시킨 후, 이렇게 하여 생성물을 황색 고체로서 346.7mg(88.8%) 수득한다. 융점: >250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 389.8, 391.8.

실시에 287

4-(2-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)을 6-아미노-m-크레졸 147.8mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 연갈색 고체로서 287.5mg(85.8%) 수득한다. 융점 >250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 335.9.

실시에 288

4-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-아미노-2,5-디메틸페놀 164.6mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 연갈색 고체로서 232.9mg(66.7%) 수득한다. 융점 234 내지 236℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 349.9.

실시에 289

4-(3-시아노-6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일아미노)-벤즈아미드

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 10mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-아미노-벤즈아미드 163.4mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 연갈색 고체로서 255.7mg(73.4%) 수득한다. 융점 250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 348.9.

실시에 290

4-(5-클로로-2-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 15mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 2-아미노-클로로페놀 172.3mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 326.4mg(91.9%) 수득한다. 융점 >250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 355.8.

실시에 291

4-(3,5-디브로모-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 15mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-아미노-2,6-디브로모페놀 320.3mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 회색 고체로서 427.1mg(89.2%) 수득한다. 융점 >250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 479.7, 481.6.

실시에 292

4-(4-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 15mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-아미노-m-크레졸 147.8mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 연어색 고체로서 304.6mg(90.9%) 수득한다. 융점 >250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+ H 335.9.

실시예 293

6,7-디메톡시-4-(피리딘-3-일아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 15mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 3-아미노-피리딘 112.9mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 오렌지색 고체로서 60.6mg(19.8%) 수득한다. 융점 231 내지 233℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+ H 306.8.

실시예 294

6,7-디메톡시-4-(3-메틸설파닐-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 15mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 3-(메틸티오)아닐린 167.1mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 회백색 고체로서 134.1mg(38.2%) 수득한다. 융점 >250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+ H 351.9.

실시예 295

4-(2-하이드록시-5-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 15mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 2-아미노-p-크레졸 147.8mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 315.0mg(90.9%) 수득한다. 융점 198 내지 200℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+ H 335.8.

실시예 296

4-(2-클로로-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 15mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-아미노-3-클로로페놀 270.1mg(1.5mmol)과 반응시켜 생성물을 연갈색 고체로서 299.2mg(84.3%) 수득한다. 융점 >250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+ H 355.8, 357.8.

실시예 297

2-(3-시아노-6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일아미노)-벤즈아미드

실시예 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 12mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 안트라닐아미드 177.0mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물을 진황색 고체로서 292.4mg(84.0%) 수득한다. 융점 238 내지 240.5℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+ H 348.9.

실시예 298

6,7-디메톡시-4-(4-메틸설파닐-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 12mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-(메틸티오머캅토)-아닐린 181.0mg(1.3mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 334.1mg(95.2%) 수득한다. 융점 235 내지 237℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 351.9, 352.9, 353.8, 354.9.

실시에 299

4-[4-(2-하이드록시-에틸)-페닐아미노]-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 12mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-아미노페닐알콜 178.3mg(1.3mmol)과 반응시켜 생성물을 백황색 고체로서 327.8mg(93.9%) 수득한다. 융점 208 내지 210℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 349.9.

실시에 300

4-(2,4-디하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 12mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 4-아미노레조시놀 210.0mg(1.3mmol)과 반응시켜 생성물을 심홍색 고체로서 330.4mg(98.0%) 수득한다. 융점 250℃ 초과, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 337.9.

실시에 301

4-[2-(2-하이드록시-에틸)-페닐아미노]-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 286에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 12mL 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에 2-아미노페닐알콜 178.3mg(1.3mmol)과 반응시켜 생성물을 분홍색 고체로서 218.4mg(64.4%) 수득한다. 융점 159 내지 162℃, 질량(전자 스프레이, m/e): M+H 349.9.

실시에 302

4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴

4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴(15.4g, 40mmol)과 피리딘 하이드로클로라이드 100g과의 교반한 혼합물을 210℃에서 20분 동안 가열하고, 0℃로 냉각시킨 다음, 진한 수산화암모늄 100mL로 처리하고, 농축시켜 건조시킨다. 물 1L를 사용하여 잔사를 교반하고, 생성된 호박색 고체를 여과하여 제거하고, 물로 세척한 다음, 건조시킨다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 356.1, 358.1.

실시에 303

4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디-n-프로폭시-3-퀴놀린카보니트릴

1-요오도프로판(1.17mL, 12.0mmol)을 0℃에서 4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴(10.7g, 3.0mmol), 탄산칼륨(1.66g, 12.0mmol) 및 DMF 12mL의 교반한 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 5시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 에틸 아세테이트와 물 함유 염산으로 분배하여 pH를 8로 만든다. 유기 층을 분리시키고, 물로 세척한 다음, 건조시키고, 농축시킨다. 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트-아세트산을 사용하여 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피하여 무정형 고체를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 440.2, 442.2.

실시에 304

4-[(3-브로모페닐)-N-아세틸아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴

4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴(1.78g, 5.0mmol), 디메틸아미노피리딘(60mg, 0.50mmol), 아세트산 무수물 5.0ml 및 피리딘 10ml를 환류 온도에서 1.5시간 동안 교반하고, 농축시켜 건조시킨다. 메탄올 50ml, 물 5ml 및 중탄산나트륨(2.1g, 25mmol)을 사용하여 잔사를 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켜 건조시킨다. 물 함유 아세트산을 사용하여 잔사를 교반하여 pH를 4 내지 5로 만들고, 생성된 고체를 여과한 다음, 물로 세척하고, 건조시킨다. 실리카 겔 패드를 통하여 THF 중의 생성된 고체의 용액을 통과시키고, 여액을 농축시켜 황갈색 고체를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M-H 396.3, 398.3.

실시예 305

4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디-n-부톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-브로모페닐)-N-아세틸아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴(0.40g, 1.0mmol), 1-브로모부탄(0.41g, 3.0mmol), 탄산칼륨(0.30, 2.2mmol) 및 DMF 2.0ml의 교반한 혼합물을 65 내지 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켜 건조시킨 다음, 에틸 아세테이트와 물 함유 아세트산으로 분배하여 pH를 6으로 만든다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시킨 다음, 농축시킨다. 탄산칼륨(0.55g, 4.0mmol)과 메탄올 10ml를 사용하여 잔사를 환류 온도에서 60분 동안 교반하고, 증발시켜 건조시킨다. 이산화탄소로 포화된 물과 메틸렌 클로라이드(pH 8 내지 9)를 사용하여 잔사를 분배한다. 유기 층을 분리시키고, 물로 세척한 다음, 건조시키고, 농축시킨다. 실리카 겔 패드를 통과시켜 60:30:1의 헵탄-에틸 아세테이트-아세트산 중의 잔사의 용액을 여과한다. 여액을 증발시켜 무정형 고체를 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 467.9, 469.9.

실시예 306

4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

옥시염화인을 사용하여 1,4-디하이드로퀴놀린 -7-메톡시-4-옥소-3-카보니트릴을 실시예 115의 처리 방법으로 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M+H 219.2, 221.2.

실시예 307

4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 274의 방식으로 4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 4-클로로-2-플루오로아닐린과 반응시켜 표제 화합물을 융점이 208 내지 210℃인 호박색 고체로서 수득한다.

실시예 308

4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 302의 방식으로 4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 210℃에서 피리딘 하이드로클로라이드와 반응시켜 융점이 295 내지 305℃인 표제 화합물을 수득한다.

실시예 309

4-[(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-N-아세틸아미노]-7-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 304의 방식으로 4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴을 디메틸아미노피리딘의 존재하에 무수 아세트산과 과산화아세트화시킨 다음, 수성 메탄올 중의 중탄산나트륨과 탈-O-아세트화시켜 표제 화합물을 융점이 182 내지 191℃인 호박색 고체로서 수득한다.

실시예 310

4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 305의 방식으로 4-[(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-N-아세틸아미노]-7-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴을 DMF 중의 탄산칼륨의 존재하에 에틸 요오디드와 아세틸화시킨 다음, 수성 메탄올 중의 탄산칼륨과 탈-N-아세틸화시켜 표제 화합물을 융점이 221 내지 224℃인 백색 고체로서 수득한다.

실시에 311

4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 305의 방식으로 4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴을 DMF 중의 탄산칼륨의 존재하에 2-브로모에틸 메틸 에테르와 아세틸화시켜 표제 화합물을 융점이 135 내지 138℃인 담황색 고체로서 수득한다.

실시에 312

4-(4-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴 유도체 0.3g, 4-아미노-m-크레졸 0.12g, 피리딘 하이드로클로라이드 0.1g 및 2-에톡시 에탄올 4ml의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 1.5시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액의 혼합물에 가하고 15분간 교반시킨다. 층을 분리시킨 후, 유기 층을 무수 황산나트륨에서 건조시키고 여과시키고 여액을 증발시켜 짙은 색 오일을 수득한다. 오일을 염화메틸렌/메탄올(95:5 내지 90:10) 구배를 사용하는 실리카 겔 섬광 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 0.23g을 융점이 120 내지 126℃인 갈색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 449.

실시에 313

4-(3-브로모-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴 0.3g, 3-브로모 아닐린 0.12ml, 피리딘 하이드로클로라이드 0.1g 및 2-에톡시 에탄올 4.0ml 외에 실시에 312의 방법을 사용한다. 이로써 염화메틸렌/메탄올(96:4 내지 92:8) 구배를 사용하는 실리카 겔 섬광 크로마토그래피에 의해 정제되는 오일을 수득하여 표제 화합물 0.22g을 융점이 115 내지 118℃인 회백색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(ES, m/e): M+H 499.

실시에 314

6-메톡시-4-(2-메틸설파닐-페닐아미노)-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴 0.3g, 2-(메틸 머캅토) 아닐린 0.14ml, 피리딘 하이드로클로라이드 0.1g 및 2-에톡시 에탄올 4.0ml 외에 실시에 312의 방법을 사용한다. 이로써 실리카 겔 섬광 크로마토그래피[염화메틸렌/메탄올(96:4)]에 의해 정제되는 오일을 수득하여 표제 화합물 0.16g을 융점이 179 내지 180℃인 회백색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(ES, m/e): M+H 465.

실시에 315

4-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴 0.25g, 4-아미노 0.12ml, 2,5-디메틸 페놀, 피리딘 하이드로클로라이드 0.1g 및 2-에톡시 에탄올 4.0ml 외에 실시에 312의 방법을 사용한다. 이로써 염화메틸렌/메탄올(96:4 내지 92:8) 구배를 사용하는 실리카 겔 섬광 크로마토그래피에 의해 정제되는 오일을 수득하여 표제 화합물 0.20g을 융점이 122 내지 125℃인 갈색 발포체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(ES, m/e): M+H 481.

실시에 316

4-(2-아민페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 61의 방식으로 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 2-아미노벤질아민과 반응시켜 표제 화합물을 용점이 173 내지 177℃인 회백색 고체로서 수득한다.

실시에 317

4-(3,4-디플루오로페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시에 61의 방식으로 4-클로로-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 3,4-디플루오로벤질아민과 반응시켜 표제 화합물을 용점이 167 내지 169℃인 갈색 고체로서 수득한다.

실시에 318

4-메톡시-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-퀴나졸린-6-일]-아미드

테트라하이드로푸란 21ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린-카보니트릴 1g(3.17mmol) 및 디이소프로필에틸아민 0.6g의 용액에 4-메톡시크로토노일 클로라이드 0.47g(3.5mmol)을 0℃에서 교반과 동시에 가한다. 1.5시간 후에 0℃에서 추가 산 염화물 0.15g을 가한다. 혼합물을 테트라하이드로푸란 75ml로 희석시키고 염수와 포화 중탄산나트륨의 혼합물로 교반시킨다. 에틸 아세테이트 50ml를 가하고 유기 층을 분리시키고 황산나트륨에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제시킨다. 1-부탄올로부터 재결정화시켜 황색 분말 1.25g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 415.0 및 415.9.

실시에 319

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.25g, 4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시아닐린 0.195g, 피리딘 하이드로클로라이드 0.116g 및 에톡시에탄올 3ml의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 1시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 냉각시키고 물 10ml를 가한다. 당해 혼합물에 pH가 9가 될때까지 탄산나트륨을 가한다. 생성물을 수집하고 물로 세척하고 건조시켜 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.327g을 분해 온도가 260℃를 초과하는 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 373.9.

실시에 320

7-벤질옥시-4-하이드록시-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

THF 50ml 중의 n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M) 26.9ml의 교반된 용액에 -78℃에서 THF 20ml 중의 아세트니트릴 3.51ml를 10분간 가한다. -78℃에서 30분간 교반시킨 후, 혼합물을 THF 20ml 중의 L17741-150[비. 플로이드(B.Floyd)] 10g으로 5분간 처리한다. -78℃에서 15분 후, 교반된 혼합물을 추가 30분 동안 0℃로 가온시킨다. 이어서 이를 아세트산 5ml로 처리하고 25℃로 가온시키고 30분간 교반시킨다. 혼합물을 증발 건조시키고 수성 중탄산나트륨으로 희석시킨다. 생성된 회백색 고체를 여과시키고 물, 에틸 아세테이트 및 에테르로 세척한다. 건조시킨 후, 7-벤질옥시-4-하이드록시-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 4.5g을 분해 온도가 255℃를 초과하는 회백색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 307.

실시에 321

7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

염화메틸렌 10ml 중의 7-벤질옥시-4-하이드록시-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1g의 교반된 현탁액에 염화옥살릴 5ml(염화메틸렌 중의 2M) 및 N,N-디메틸포름아미드 2방울을 가한다. 혼합물을 20분간 재환류시키고 이에 수성 중탄산

나트륨을 거품이 멈출 때까지 서서히 가한다. 층을 분리시킨 후, 유기 층을 소량으로 증발시킨 다음, 마그네슘 플러그를 통해 통과시킨다. 염화메틸렌 50ml로 용출시킨 다음, 증발시켜 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.6g을 융점이 282 내지 284℃인 담황색 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 325.

실시예 322

7-벤질옥시-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.200g, 4-클로로-2-플루오로아닐린 0.108g, 피리딘 하이드로클로라이드 0.071g 및 에톡시에탄올 3ml의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 1시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 냉각시키고 물 10ml를 가한다. 당해 혼합물에 탄산나트륨을 pH 9일 때까지 가한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 7-벤질옥시-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 0.150g을 융점이 241 내지 243℃인 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 433.9.

실시예 323

4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일)-프로폭실-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴 0.35g, 4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시아닐린 0.188g, 피리딘 하이드로클로라이드 0.112g 및 에톡시에탄올 4ml의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 1시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 냉각시키고 물 10ml에 가한다. 당해 혼합물에 탄산나트륨을 pH 9일 때까지 가한다. 생성물을 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일)-프로폭실-퀴놀린-3-카보니트릴 0.210g을 융점이 125 내지 128℃인 고체로서 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 487.0.

실시예 324

4-(3-아세틸페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 274의 방식으로 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴을 3-아미노아세토펜과 반응시켜 표제 화합물을 융점이 204 내지 206℃인 갈색 고체로서 수득한다.

실시예 325

4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디-메톡시메틸-3-퀴놀린카보니트릴

실시예 305의 방식으로 4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴을 디메틸 포름아미드 중의 탄산칼륨 및 클로로메틸 에테르로 처리하여 표제 화합물을 융점이 113 내지 116℃인 황색 고체로서 수득한다.

실시예 326 및 실시예 327

N-[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-3-클로로-(E) 아크릴아미드 및

삭제

N-[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-3-클로로-(Z) 아크릴아미드

테트라하이드로푸란 3ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g(1.47mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 0.24g(1.8mmol)의 용액에 0℃에서 교반과 동시에 테트라하이드로푸란 2ml 중의 3-클로로-아크릴로일 클로라이드(시스/트랜스 혼합물) 0.21g(1.7mmol)을 가한다. 0℃에서 40분 후, 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 용액에 부은 다음, 에테르로 추출한다. 유기 용액을 황산마그네슘에서 건조시키고 용매를 제거한다. 잔사를 실리카 겔에서 크로마토그래

피시커 N-[4-(3-브로모-페닐-아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-3-클로로-(E) 아크릴아미드 0.16g: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 424.9, 427.0, 및 N-[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-3-클로로-(Z) 아크릴아미드 0.12g: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M+H 425.0, 427.0을 수득한다.

실시예 328

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-모르폴리노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.161g, 1.18mmol)를 N₂하에 테트라하이드로푸란 8ml 중의 4-모르폴리노-2-부틴산(0.25g, 1.48mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.15g, 1.48mmol)의 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반 후, 피리딘 6ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.25g(0.74mmol) 용액을 적가하고 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응물을 빙수로 급냉시키고 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 에틸 아세테이트 중의 15% 메탄올로 용출시키는 박막 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 수집하고 진공하에 건조시켜 황색 고체 0.096g(27%)을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) 490.1, 492.1 (M+H⁺); 융점 145 내지 148℃.

실시예 329

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.342g, 2.5mmol)를 N₂하에 테트라하이드로푸란 50ml 중의 4-디메틸아미노-2-부틴산(0.9g, 3.8mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.384g, 3.8mmol)의 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반 후, 피리딘 10ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.644g(1.9mmol) 용액을 적가하고 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한다. 반응물을 빙수로 급냉시키고 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 에틸 아세테이트 중의 15% 메탄올로 용출시키는 박막 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 수집하고, 진공하에 건조시켜 황색 고체 0.144g(21%)을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) 447.9, 450.2 (M+H⁺); 융점 180℃(분해).

실시예 330

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.432g, 3.2mmol)를 N₂하에 테트라하이드로푸란 20ml 중의 4-메톡시-2-부틴산(0.72g, 6.32mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.959g, 9.78mmol)의 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반 후, 피리딘 8ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g(1.58mmol) 용액을 적가하고 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응물을 빙수로 급냉시키고 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 클로로포르름 중의 5% 메탄올로 용출시키는 박막 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 수집하고, 진공하에 건조시켜 황색 고체 0.27g(41%)을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) 435.1, 437.0 (M+H⁺); 융점 197℃(분해).

실시예 331

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-3급-부틸디메틸실록시-2-부틴아미드

이소부틸 클로로포르메이트(0.214g, 1.57mmol)를 N₂하에 테트라하이드로푸란 15ml 중의 4-3급-부틸디메틸실록시-2-부틴산(0.336g, 1.57mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.19g, 1.88mmol)의 빙냉 용액에 적가한다. 30분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 테트라하이드로푸란 3ml 및 피리딘 1.5ml 중의 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 0.4g(1.18mmol) 용액에 적가하고 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응물을 빙수로 급냉시키고 포화 중탄산나트륨 및 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 헥산 중의 60% 에틸 아세테이트로 용출시키는 박막 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 수집하고, 진공하에 건조시켜 황색 고체 0.22g(35%)을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) 535.1189 (M⁺)

실시예 332

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-하이드록시-2-부틴아미드

N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-3급-부틸디메틸실록시-2-부틴아미드(60mg, 0.122mmol)를 아세트산, 테트라하이드로푸란 및 물(3:1:1)의 용액에 용해시키고 실온에서 밤새 교반한다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척한다. 에틸 아세테이트를 농축시켜 황색 고체 42.2mg(90%)을 수득한다; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 421.0311(M⁺).

실시예 333

4-(3-하이드록시메틸-2-메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.248g(1mmol), 3-아미노-2-메틸벤질 알콜 0.151g(1.1mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 0.116g(1mmol) 및 2-에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 138 내지 140℃의 오일욕에서 6시간 동안 가열하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 출발물질이 사라지면 반응물을 냉각시키고 진공하에 농축시켜 고점도 오일을 수득한다. 이 오일에 물 50ml를 가한 다음 1M NaHCO₃ 5ml를 가하여 pH 약 8이 되게 한다. 생성된 침전을 수집하고 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 65℃에서 진공하에 건조시켜 목적 생성물 0.32g(91.5%)을 담갈색 결정으로서 수득한다. 융점 123 내지 125℃; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 349.9(M+H)⁺.

실시예 334

4-(2-아미노-4,5-디메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.248g(1mmol), 4,5-디메틸-1,2-디페닐렌디아민 0.410g(3.0mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 0.116g(1mmol) 및 2-에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 138 내지 140℃의 오일욕에서 1시간 동안 가열하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 출발물질이 사라지면 반응물을 냉각시키고 진공하에 농축시켜 고점도 오일을 수득한다. 이 오일에 물 50ml를 가한 다음 1M NaHCO₃ 5ml를 가하여 pH 약 8이 되게 한다. 생성된 침전을 수집하고 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 65℃에서 진공하에 건조시켜 목적 생성물(순수하지 않음) 0.587g을 수득한다. 불순한 생성물을 클로로포름 50ml 및 에틸 아세테이트 50ml로 0.5시간 동안 침지시키고 수집하고 클로로포름으로 세척하고 건조시켜 목적하는 순수한 생성물 0.307g(88%)을 황색 결정으로서 수득한다. 융점 260 내지 262℃; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 348.1582(HR).

실시예 335

4-(4-에틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.248g(1mmol), 4-에틸아닐린 0.14ml(1.1mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 0.116g(1mmol) 및 2-에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 138 내지 140℃의 오일욕에서 1시간 동안 가열하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 출발물질이 사라지면 반응물을 냉각시키고 진공하에 농축시켜 고점도 오일을 수득한다. 이 오일에 물 50ml를 가한 다음 1M NaHCO₃ 5ml를 가하여 pH 약 8이 되게 한다. 생성된 침전을 수집하고 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 65℃에서 진공하에 건조시켜 목적 생성물 0.325g(97.5%)을 연한 크림색 결정으로서 수득한다. 융점 248 내지 250℃; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 333.1462.

실시예 336

4-(4-클로로-2-메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.248g(1mmol), 4-클로로-2-메틸아닐린 0.156g(1.1mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 0.116g(1mmol) 및 2-에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 138 내지 140℃의 오일욕에서 24시간 동안 가열하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. 24시간 후, 4-클로로-2-메틸아닐린 0.156g을 추가로 가하고 24시간 동안

계속 가열한다. TLC로 출발물질이 사라지면 반응물을 냉각시키고 진공하에 농축시켜 고점도 오일을 수득한다. 이 오일에 물 50ml를 가한 다음 1M NaHCO₃ 5ml를 가하여 pH 약 8이 되게 한다. 고무상 고체를 클로로포름에 용해시키고 물을 함유한 규산마그네슘 패드에 통과시킨다. 액체를 진공하에 농축시키고 잔사를 헥산으로 5회 연마시킨다. 생성된 침전을 수집하고 헥산으로 세척하고 65℃에서 진공하에 건조시켜 목적 생성물 0.250g(71%)을 갈색 결정으로서 수득한다. 융점 227 내지 229℃; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 353.8(M+H)⁺.

실시예 337

6,7-디메톡시-4-(3-페녹시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.248g(1mmol), 3-페녹시아닐린 0.204g(1.1mmol), 피리딘 하이드로클로라이드 0.116g(1mmol) 및 2-에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 138 내지 140℃의 오일욕에서 3시간 동안 가열하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 출발물질이 사라지면 반응물을 냉각시키고 진공하에 농축시켜 고점도 오일을 수득한다. 이 오일에 물 50ml를 가한 다음 1M NaHCO₃ 5ml를 가하여 pH 약 8이 되게 한다. 생성된 침전을 수집하고 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 65℃에서 진공하에 건조시켜 목적 생성물 0.309g(78%)을 크림색 결정으로서 수득한다. 융점 253 내지 254℃; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 397.0(M+H)⁺.

실시예 338

4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.248g(1mmol), 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린 0.215g, 피리딘 하이드로클로라이드 0.116g(1mmol) 및 2-에톡시에탄올 12ml의 혼합물을 138 내지 140℃의 오일욕에서 1.5시간 동안 가열하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 출발물질이 사라지면 반응물을 냉각시키고 진공하에 농축시켜 고점도 오일을 수득한다. 이 오일에 물 50ml를 가한 다음 1M NaHCO₃ 5ml를 가하여 pH 약 8이 되게 한다. 생성된 침전을 수집하고 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 65℃에서 진공하에 건조시켜 목적 생성물 0.266g(65.5%)을 크림색 결정으로서 수득한다. 융점 265 내지 267℃; 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 408.2(M+H)⁺.

실시예 339

4-(3-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 105에 기술한 방법을 사용하여, 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.7g과 3-아미노페놀 0.38g을 표제 화합물 0.83g으로 전환시킨다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 321.9, 322.8(M+H)⁺.

실시예 340

4-(4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 105에 기술한 방법을 사용하여, 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.7g과 4-메틸페놀 0.317g을 표제 화합물 0.79g으로 전환시킨다: 융점 = 128 내지 130℃.

실시예 341

4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 105에 기술한 방법을 사용하여, 4-클로로-8-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g과 3-하이드록시-4-메틸페놀 0.28g을 표제 화합물 0.3g으로 전환시킨다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 350.9, 351.9(M+H)⁺.

실시예 342

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 105에 기술한 방법을 사용하여, 4-클로로-8-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g과 4-클로로-2-플루오로 페놀 0.25ml를 표제 화합물 0.08g으로 전환시킨다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 372.8, 374.8(M+H)⁺.

실시에 343

4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 105에 기술한 방법을 사용하여, 4-클로로-8-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 0.5g과 3-하이드록시-4-메톡시 페놀 0.31g을 표제 화합물 0.21g으로 전환시킨다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 366.9, 367.9(M+H)⁺.

실시에 344

6-아미노-4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 196에 기술한 방법을 사용하여, 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 0.2g과 철 0.1g을 표제 화합물 0.14g으로 전환시킨다: 융점 = 227°C(분해).

실시에 345

6-아미노-4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 196에 기술한 방법을 사용하여, 4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴 0.1g과 철 0.09g을 표제 화합물로 전환시킨다: 융점 = 215°C(분해).

실시에 346

N-{4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐}-4-브로모-2-부텐아미드

실시에 172에 기술한 방법을 사용하고 디메틸아민과 반응시키지 않음으로써, 소량의 6-아미노-4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴을 표제 화합물로 전환시킨다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 532.8, 534.8, 536.8(M+H)⁺.

실시에 347

N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐}-4-클로로-2-부텐아미드

실시에 198에 기술한 방법에서, 부산물을 분리하여 표제 화합물임을 확인한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 471.25, 473.3(M+H)⁺.

실시에 348

N-{3-시아노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

2-부틴산 275mg(3.27mmol)을 N₂하에 THF 20ml에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 이소부틸 클로로포름에이트 420μl(3.23mmol)과 N-메틸모르폴린 355μl(3.24mmol)를 가하고 10분 동안 교반한다. 6-아미노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 500mg(1.30mmol) 용액을 적가하고, 15분 후 빙욕을 제거하고 25°C에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고 물로 세척하고 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트 중에서 가열하고, 수집하고 진공하에 건조시켜 오렌지빛 갈색 고체 228mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H = 453.1.

실시예 349

N-{3-시아노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

6-아미노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 500mg(1.82mmol)을 DMF 1.0ml 및 THF 6ml에 용해시키고 N₂하에 0℃로 냉각시킨다. 트리에틸아민 280μl(2.00mmol)과 아크릴로일 클로라이드 166μl(2.00mmol)를 가한다. 15분에서 빙욕을 제거하고, 1시간에서 용매를 제거하고 잔사를 회석 중탄산나트륨으로 슬러리화한다. 결정을 수집하고 물로 세척한다. 에틸 아세테이트 중에서 고체를 가열하고, 수집하고 진공하에 건조시켜, 황색빛 오렌지색 고체 238mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H = 329.1.

실시예 350

N-{4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

2-부틴산 310mg(3.68mmol)을 THF 20ml에 용해시키고 N₂하에 0℃로 냉각시킨다. 이소부틸 클로로포름에이트 480μl(3.68mmol)과 N-메틸모르폴린 410μl(3.72mmol)를 가한다. 20분 동안 교반하고 DMF 1ml 및 THF 10ml 중의 6-아미노-4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 500mg(1.47mmol) 용액을 적가한다. 15분 후 빙욕을 제거하고 25℃에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고 물로 잔사로 슬러리화하고 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트 중에서 고체를 가열하고 수집하고 진공하에 건조시켜 황색 고체 341mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H = 405.1, 407.1.

실시예 351

N-{4-[(3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

6-아미노-4-[(3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(2.48mmol)을 DMF 2.0ml 및 THF 12ml에 용해시키고 N₂하에 0℃로 냉각시킨다. 트리에틸아민 380μl(2.73mmol)과 아크릴로일 클로라이드 227μl(2.73mmol)를 가한다. 15분에서 빙욕을 제거하고 1.5시간에서 용매를 제거하고 잔사를 회석 중탄산나트륨으로 슬러리화한다. 고체를 수집하고 물로 세척한다. 에틸 아세테이트로 재결정화하고 진공하에 건조시켜, 황색빛 오렌지색 고체 293mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H = 457.3, 459.3.

실시예 352

N-{3-시아노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

2-부틴산 425mg(5.06mmol)을 THF 40ml에 용해시키고 N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 556μl(5.06mmol)과 이소부틸 클로로포름에이트 658μl(5.06mmol)를 가하고 10분 동안 교반한다. 고온의 DMF 2.0ml 및 THF 20ml 중의 6-아미노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(3.37mmol) 용액을 적가한다. 15분 후 빙욕을 제거하고 25℃에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고 물로 잔사로 슬러리화하고 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트 중에서 가열하고 고체를 수집하고 진공하에 건조시켜 황색 고체 735mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H = 363.3.

실시예 353

N-{4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

2-부틴산 428mg(5.09mmol)을 THF 40ml에 용해시키고 N₂하에 0℃로 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 560μl(5.09mmol)과 이소부틸 클로로포름에이트 662μl(5.09mmol)를 가하고 10분 동안 교반한다. DMF 2.0ml 및 THF 20ml 중의 6-아미노-4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(3.39mmol) 용액을 적가한다. 15분 후 빙욕을 제

거하고 25℃에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고 물로 잔사로 슬러리화하고 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트 중에서 가열하고 수집하고 진공하에 건조시켜 황색 고체 975mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H = 361.1, 363.2.

실시예 354

N-{3-시아노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드

2-부틴산 659mg(8.27mmol)을 THF 40ml에 용해시키고 N₂하에 0℃로 냉각시킨다. 이소부틸 클로로포르메이트 1.08ml(8.30mmol) 및 N-메틸포르폴린 910μl(8.27mmol)을 가하고 10분간 교반시킨다. DMF 2.0ml 및 THF 15ml 중의 6-아미노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(3.31mmol)을 적가한다. 15분 후에 빙욕을 제거하고 25℃에서 밤새 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 물로 슬러리화시키고 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고 진공하에 건조시켜 황록색 고체 329mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=369.2.

실시예 355

N-{3-시아노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드

6-아미노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 1.00g(3.31mmol)을 고온 DMF 2.0ml에 용해시키고 THF 12ml를 가하고 N₂하에 0℃로 냉각시킨다. 트리에틸아민 507μl(3.64mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 303μl(3.64mmol)을 가한다. 15분 후에 빙욕을 제거하고 1시간 후에 용매를 제거시킨다. 잔사를 희석된 중탄산나트륨으로 슬러리화시키고 고체를 수집하고 물로 세척한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고 진공하에 건조시켜 옐로우색 고체 366mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=357.1.

실시예 356

6-아미노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

탄소상의 10% 팔라듐 0.5g을 N₂하에 플라스크에 가하고 에탄올 250ml로 도포시킨다. 이에 4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 4.818g(14.5mmol) 및 무수 하이드라진 1.14ml(36.2mmol)을 가하고 가열시켜 환류시킨다. 1.5 시간 후, 고온 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 용매를 제거시키고 진공하에 건조시켜 황색 고체 4.30g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=303.1.

실시예 357

4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 200ml 및 3-이소프로필아닐린 3.48g(25.8mmol)의 혼합물을 N₂하에 가열시켜 환류시킨다. 4시간 후, 열을 제거하고 포화 중탄산나트륨으로 염기성화시킨다. 용매를 제거시키고 에탄올로 비등시킨다. 잔사를 헥산으로 슬러리화시키고 고체를 수집한다. 에틸 아세테이트에 용해시키고 다르코(Darco)로 교반시키고 셀라이트를 통해 여과시키고 용매를 제거하고 진공하에 건조시켜 황색 고체 5.289g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=333.1.

실시예 358

4-(3-브로모-페닐아미노)-6-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

3-(피롤리딘-1-일)프로피온알데히드 디메틸 아세탈 0.64g(3.69mmol)을 물 10ml에 용해시키고 진한 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시킨다. 40℃로 90분간 가열시키고 열을 제거하고 중탄산나트륨으로 중화시킨다. 에탄올 100ml 중의 6-아미노-4-(3-브로모-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴 500mg(1.47mmol)을 용해시키고 pH가 3 내지 4가 될 때까지 아세트산을 가한다. 탈보호된 알데히드를 아민 용액에 가하고 25℃에서 0.5시간 동안 교반시킨다. 나트륨 시아노보로하이드리드 94mg(1.47mmol)을 점진적으로 가하고 밤새 교반시킨다. 용매를 제거하고 클로로포름과 물에 분배시킨다. 유기 층을 염

수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 제거시키고 실리카 겔의 패드를 통해 먼저 10% 메탄올/클로로포름, 이어서 20% 메탄올/클로로포름/1% 수산화암모늄으로 여과시킨다. 용매를 제거시키고 진공하에 건조시켜 황갈색 고체 143mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=450, 452.1.

실시예 359

4-(3-아지도-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-(3-아미노-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 643mg(2.00mmol)을 수증의 80% 아세트산 25ml에 용해시킨다. 0℃로 냉각시키고 물 2.2ml 중의 질산나트륨 152mg(2.21mmol)을 가한다. 10분 후, 물 2.2ml 중의 나트륨 아지드 144mg(2.21mmol)을 가한다. 1.5시간 후, 용매를 제거시키고 고온 에틸 아세테이트 중의 잔사를 용해시킨다. 포화 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 제거시키고 60% 에틸 아세테이트/염화메틸렌에 재용해시키고 실리카 겔의 패드를 통해 여과시킨다. 용매를 제거시키고 진공하에 건조시켜 갈색 고체 526mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=347.1.

실시예 360

6-아미노-4-[(4-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(4-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 500mg(1.34mmol), 에탄올 20ml 및 염화주석 2수화물 1.52ml(6.71mmol)의 혼합물을 N₂하에 가열시켜 환류시킨다. 3시간 후, 열을 제거하고 빙수를 가하고 중탄산나트륨으로 염기성화시킨다. 수 시간 동안 교반시키고 클로로포름으로 추출시킨다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 제거시키고 진공하에 건조시켜 녹색 고체 350mg을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H=342.9, 344.8.

실시예 361

4-[(4-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.017g(19.0mmol), 에탄올 250ml 및 4-클로로-2-플루오로아닐린 2.55ml(22.8mmol)의 혼합물을 N₂ 대기하에서 환류하에 가열한다. 3.5시간 후, 가열을 중단한 다음 포화 중탄산나트륨으로 염기성화시킨다. 용매를 제거한 다음 에탄올로 비등시킨다. 수득된 잔사를 헥산으로 슬러리화하여 고체를 수집하고 이를 물로 세척한다. 에틸 아세테이트에 용해시켜 다르코(Darco)로 교반하고 여과하여 용매를 제거한 다음 진공하에서 건조시켜 황색 고체 6.54g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H = 372.8, 374.8.

실시예 362

4-[(3,4-디클로로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 250ml 및 3,4-디클로로아닐린 4.17g(25.6mmol)의 혼합물을 N₂ 대기하에서 환류하에 가열한다. 3.5시간 후, 가열을 중단한 다음 포화 중탄산나트륨으로 염기성화시킨다. 용매를 제거한 다음 에탄올로 비등화시킨다. 수득된 잔사를 헥산으로 슬러리화하여 고체를 수집하고 이를 물로 세척한다. 에틸 아세테이트에 용해시켜 다르코로 교반하고 여과하여 용매를 제거한 다음 진공하에서 건조시켜 황색 고체 2.106g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H 359.1, 361.0.

실시예 363

6-아미노-4-[(3-메틸설파닐페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴

4-[(3-메틸설파닐페닐)아미노]-6-니트릴-3-퀴놀린카보니트릴 4.55g(13.5mmol), 에탄올 250ml, 10% 탄소상 팔라듐 0.46g 및 무수 하이드라진 1.06ml(33.8mmol)의 혼합물을 환류하에 가열한다 4시간 후, 하이드라진 0.5당량을 가하고, 5시간 후 비등 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨다. 용매를 제거한 다음 진공하에서 건조시켜 갈색 고체 4.068g을 수득한다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e): M+H 307.1.

실시예 364

4-[(3-메틸설파닐페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 200ml 및 3-메틸설파닐아닐린 3.18ml (25.8mmol)의 혼합물을 N₂ 대기하에서 환류하에 가열한다. 2시간 후, 가열을 중단한 다음 포화 중탄산나트륨으로 염기성 화시킨다. 용매를 제거한 다음 공기건조시킨다. 수득된 잔사를 헥산으로 세척하여 고체를 수집하고 이를 물로 세척한다. 에틸 아세테이트에 용해시켜 다르코로 교반하고 용매를 제거한 다음 진공하에서 건조시켜 황색 고체 4.848g을 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e) : M+H 337.1.

실시예 365

4-[(3-트리플루오로메톡시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴

4-클로로-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 5.00g(21.5mmol), 에탄올 200ml 및 3-트리플루오로메톡시아닐린 3.4ml (25.3mmol)의 혼합물을 환류하에 가열한다. 5시간 후, 가열을 중단한 다음 포화 중탄산나트륨으로 염기성화시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 헥산으로 슬러리화하여 고체를 수집하고 이를 물로 세척한다. 에틸 아세테이트에 용해시켜 다르코로 교반하고 여과하여 용매를 제거한 다음 진공하에서 건조시켜 황색빛 오렌지색 고체 4.537g을 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e) : M+H 374.8.

실시예 366

4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

2-메톡시에탄올 10ml 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 1.25g(5mmol) 및 N,N-디메틸-1,3-페닐렌디아민 1.05g(5mmol)을 오일욕에서 154℃에서 2시간 동안 환류시킨다. 이를 냉각시켜 고체를 수득하고, 이를 물로부터 재결정화하여 융점이 246 내지 249℃인 4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.4g(19%)을 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이 m/e) : (M+H) = 349.2, (M+2H)⁺ = 174.9.

실시예 367

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

2-메톡시에탄올 10ml 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴 248.7mg(1mmol), 4-메톡시-2-메틸-아닐린 164.6mg(1.2mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 반응 혼합물을 N₂ 대기하에서 3시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거시킨 후, 수득된 잔사를 물로 희석시키고 희석 탄산나트륨 용액으로 pH를 7 내지 8로 중화시킨다. 수득된 침전물을 여과하여 물 및 에테르로 세척한다. 이를 진공하에서 건조시킨 후, 생성물 250.2mg(71.7%)을 회색 고체로서 수득한다 : 융점 131℃ 이상, 질량(전자 스프레이, m/e) : M+H 349.9.

실시예 368

3-(3-시아노-6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일아미노)-2-메틸-벤조산

실시예 367에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-메톡시에탄올 12ml 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에서 3-아미노-2-메틸벤조산 196.5mg(1.3mmol)과 반응시켜 생성물 89.6mg(24.7%)을 회색 고체로서 수득한다 : 융점 242 내지 245℃, 질량(전자 스프레이, m/e) : M+H 364.0.

실시예 369

4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 367에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 10ml 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에서 5-아미노-2-메톡시페놀 167.0mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물 313.3mg(89.3%)을 회색 고체로서 수득한다 : 융점 254 내지 256℃, 질량(전자 스프레이, m/e) : M+H 351.2.

실시에 370

4-(3-클로로-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 367에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 10ml 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에서 2-클로로-4-아미노-톨루엔 170.0mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물 350.9mg(99.4%)을 황색 고체로서 수득한다 : 융점 250℃ 이상, 질량(전자 스프레이, m/e) : M+H 353.9, 355.8.

실시에 371

6,7-디메톡시-4-(4-페녹시-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 367에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 12ml 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에서 4-페녹시아닐린 222.3mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물 283.0mg(71.3%)을 담황색 고체로서 수득한다 : 융점 239 내지 241℃, 질량(전자 스프레이, m/e) : M+H 397.9.

실시에 372

4-(5-클로로-2-메톡시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 367에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여, 2-에톡시에탄올 12ml 중의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 248.7mg(1mmol)을 피리딘 하이드로클로라이드 115.6mg(1mmol)의 존재하에서 5-클로로-o-아니시딘 189.1mg(1.2mmol)과 반응시켜 생성물 240.5mg(65.0%)을 크림색 고체로서 수득한다 : 융점 200 내지 202℃, 질량(전자 스프레이, m/e) : M+H 369.9, 371.8.

실시에 373

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7-디하이드록시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.358g 및 피리딘 하이드로클로라이드 3g의 혼합물을 질소 대기하에 210 내지 220℃에서 20분 동안 교반한다. 상기 혼합물을 냉각시킨 다음 3% 수산화암모늄 용액 50ml에 가한다. 생성물을 수집하여 물로 세척하고 건조시켜 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7-디하이드록시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.302g을 고체로서 수득한다 : 융점 270 내지 272℃, 질량 스펙트럼(EI, m/e) : M 329.0363.

실시에 374

4-(3-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 3-아미노-o-크레졸 0.123g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에서 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 이들 혼합물을 냉각시킨 다음 물 40ml를 가한다. 상기 혼합물에 탄산나트륨 및 진한 염화수소를 가하여 pH를 7로 조정한다. 생성물을 수집하여 물로 세척하고 건조시켜 4-(3-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.174g을 고체로서 수득한다 : 융점 255 내지 257℃, 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+H 335.9.

실시에 375

4-(3-클로로-4-메톡시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 3-클로로-p-아니시딘 0.158g, 피리딘 하이드로클로라이드 20 mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에서 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 이들 혼합물을 냉각시킨 다음 물 40ml를 가한다. 상기 혼합물에 탄산나트륨 및 농축 염화수소를 가하여 pH를 7로 조정한다. 생성물을 수집하여 물로 세척하고 건조시켜 4-(3-클로로-4-메톡시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 0.324g을 고체로서 수득한다 : 융점 278 내지 280°C, 질량 스펙트럼(EI, m/e) : M 369.0860.

실시에 376

6,7-디메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴 0.249g, 4-(트리플루오로메틸)아닐린 0.322g, 피리딘 하이드로클로라이드 20mg 및 에톡시에탄올 10ml의 혼합물을 질소 대기하에서 환류 온도에서 30분 동안 교반한다. 이들 혼합물을 냉각시킨 다음 물 40ml를 가한다. 상기 혼합물에 탄산나트륨 및 농축 염화수소를 가하여 pH를 7로 조정한다. 생성물을 수집하여 물로 세척하고 건조시켜, 6,7-디메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴 0.268g을 고체로서 수득한다 : 융점 116 내지 118°C, 질량 스펙트럼(EI, m/e) : M 373.1031.

실시에 377

4-(3,4-디브로모페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴

EtOA 160ml 중의 4-클로로-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 6.20g(26.6mmol) 및 3,4-디브로모아닐린 8.00g(31.9mmol)의 혼합물을 질소 대기하에서 5시간 동안 환류시킨다. 이에 포화 NaHCO_3 를 가하고 휘발성 물질을 제거시킨다. 수득된 잔사를 헥산으로 슬러리화하여 여과시키고 헥산 및 물로 세척하여 건조시킨다. 불용성 물질을 비등 EtOAc를 사용하여 반복 추출한 다음, 용액을 실리카 겔을 통해 여과시킨다. 용매를 제거시켜 4-(3,4-디브로모페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 3.80g을 녹색 고체로서 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+H 448.9.

실시에 378

6-아미노-4-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

EtOA 240ml 중의 6-니트로-4-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 6.0g(16.8mmol) 및 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 18.9g(83.8mmol)의 혼합물을 N_2 대기하에서 1시간 동안 환류시킨다. 빙수를 가한 다음 NaHCO_3 를 가하여 pH를 8로 조정한다. 이들 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 CHCl_3 로 추출한다. 다크코를 가하여 추출물을 무수 MgSO_4 를 통해 여과시킨 다음 증발시킨다. 수득된 잔사를 CHCl_3 중의 10% MeOH를 사용하여 실리카 겔을 통해 여과시킨다. 용매를 증발시키고 진공(40°C)하에서 건조시켜 6-아미노-4-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴 4.87g을 갈색 고체로서 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+H 329.1.

실시에 379

6-아미노-4-(3,4-디브로모페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 378에서와 동일한 방법을 사용하여 4-(3,4-디브로모페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 4.90g 및 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 12.4g으로부터 제조한다. 6-아미노-4-(3,4-디브로모페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 1.25g이 갈색 고체로서 수득된다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+H 416.9, 418.9.

실시에 380

N-[3-시아노-4-(3,4-디브로모페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드

THF 10mℓ 중의 6-아미노-4-(3,4-디브로모페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴(0.750g, 1.79mmol)을 N₂ 대기하에 0℃에서 Et₃N 0.217g(2.15mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 0.195g(2.15mmol)로 처리한다. 이를 25℃에서 밤새 교반한 후, 용매를 증발시켜 수득된 잔사를 물로 슬러리화하여 수집한다. 잔사를 EtOAc와 2회 비등시킨 다음 진공(50℃)하에서 건조시켜 N-[3-시아노-4-(3,4-디브로모페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드 0.609g을 갈색 고체로서 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : 470.9, 472.9.

실시예 381

N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]프로피온아미드

실시예 380에서와 동일한 방법을 사용하여 6-아미노-4-(3-브로모페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g, Et₃N 0.359g 및 프로피오닐 클로라이드 0.328g로부터 제조한다. N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]프로피온아미드 0.722g을 황색 고체로서 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+ H 395.1, 397.0.

실시예 382

(E)-부트-2-엔산 [4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아미드

N₂ 대기하에 THF 25mℓ 중의 E-부트-2-엔산 0.637g(7.40mmol)의 용액을 얼음 속에서 냉각시킨다. 이소부틸 클로로포름레이트(1.01g, 7.40mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.747g, 7.40mmol)을 가하여 용액을 10분 동안 냉각교반시킨다. THF 15mℓ 중의 6-아미노-4-(3-브로모페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g(2.96mmol)의 슬러리를 가하여, 이들 혼합물을 25℃에서 밤새 교반한다. 혼합물을 증발시켜 잔사를 물에 슬러리화시키고 이를 수집하여 건조시킨다. 잔사를 EtOAc로 2회 비등시킨 다음 진공(50℃)하에서 건조시켜 (E)-부트-2-엔산 [4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아미드 0.965g을 황색 고체로서 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+ H 406.9, 408.9.

실시예 383

N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]-2-메틸아크릴아미드

실시예 380에서와 동일한 방법을 사용하여 6-아미노-4-(3-브로모페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 0.500g, Et₃N 0.194g 및 메타크릴로일 클로라이드 0.202g으로부터 제조한다. N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]-2-메틸아크릴아미드 0.317g이 황색 고체로서 수득된다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+ H 406.8, 408.8.

실시예 384

4-(3-플루오로페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 377에서와 동일한 방법을 사용하여 4-클로로-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.00g 및 3-플루오로아닐린 2.86g으로부터 제조한다. 조 생성물을 다량의 EtOAc에 용해시킨 다음 다르코로 처리하여 셀라이트를 통해 여과시킨다. 용매를 제거시키고 진공(50℃)하에서 건조하여 4-(3-플루오로페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.77g을 황색빛 오렌지색 고체로서 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+ H 309.2.

실시예 385

6-아미노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

실시예 378에서와 동일한 방법을 사용하여 4-(3-플루오로페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.04g 및 SnCl₂·2H₂O 18.5g으로부터 제조한다. 실리카를 통해 여과시킬 필요는 없다. 6-아미노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 4.30g이 황갈색 결정으로서 수득된다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+ H 279.1.

실시예 386

4-(3-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 377에서와 동일한 방법을 사용하여 4-클로로-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.00g, 3-디메틸아미노아닐린 디하이드로클로라이드 5.38g 및 트리에틸아민 5.17g으로부터 제조한다. 조 생성물을 EtOAc에 용해시킨 다음 다르코로 처리하여 셀라이트를 통해 여과시키고 증발시킨 다음 진공(50℃)하에서 건조시킨다. 4-(3-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.62g이 붉은 벽돌색 결정으로서 수득된다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+H 334.2.

실시에 387

4-(4-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 386에서와 동일한 방법을 사용하여 4-클로로-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.00g, 4-디메틸아미노아닐린 디하이드로클로라이드 5.38g 및 트리에틸아민 5.17g으로부터 제조한다. 4-(4-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.58g이 붉은 벽돌색 결정으로서 수득된다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : M+H 334.2.

실시에 388

6-아미노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

EtOH 250ml 중의 4-(3-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.00g(15.0mmol), 무수 하이드라진 1.20g(37.5mmol) 및 10% Pd/C 0.5g의 혼합물을 N₂ 대기하에서 1.3시간 동안 환류시킨다. 상기 반응물을 셀라이트를 통해 여과시킨 다음, 셀라이트를 EtOH로 세척하고 여액 및 세척액을 합한다. 용매를 증발시키고 진공(50℃)하에서 건조시켜 6-아미노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴을 적갈색 고체로서 수득한다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : 303.9.

실시에 389

6-아미노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

실시에 388 155179에서와 동일한 방법을 사용하여 4-(4-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴 5.00g, 무수 하이드라진 1.20g 및 10% Pd/C 0.500g으로부터 제조한다. 먼저 MeOH로 세척한 다음(버림), 생성물을 DMF로 용출시킨다. DMF 용매를 따로 수집하여 증발시키고, 수득된 잔사를 진공(50℃)하에서 건조시킨다. 6-아미노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 4.00g이 황색 고체로서 수득된다 : 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) : 303.9.

실시에 390

부트-2-인산[4-(3-플루오로페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아미드

상기 화합물을 실시에 382에서와 동일한 방법으로 부트-2-인산 0.756g, 이소부틸 클로로포르메이트 1.23g, N-메틸모르폴린 0.908g 및 6-아미노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g로부터 제조한다. 부트-2-인산[4-(3-플루오로페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아미드의 수율은 황색 고체로서 1.07g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e):345.1.

실시에 391

N-[3-시아노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드

상기 화합물을 실시예 88에서와 동일한 방법으로 6-아미노-4-(3-디메틸아미노페닐)아미노퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g, 트리에틸아민 0.400g 및 아크릴로일 클로라이드 0.360g으로부터 제조한다. N-[3-시아노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드의 수율은 오렌지 고체로서 0.880g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 358.1.

실시예 392

N-[3-시아노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드

상기 화합물을 실시예 380에서와 동일한 방법으로 6-아미노-4-(4-디메틸아미노페닐)아미노퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g, 트리에틸아민 0.400g 및 아크릴로일 클로라이드 0.360g으로부터 제조한다. N-[3-시아노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드의 수율은 갈색빛 오렌지 고체로서 0.990g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): 358.2.

실시예 393

부트-2-인산[3-시아노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아미드

상기 화합물을 실시예 382에서와 동일한 방법으로 부트-2-인산 0.694g, 이소부틸 클로로포르메이트 1.13g, N-메틸모르폴린 0.833g 및 6-아미노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g으로부터 제조한다. 부트-2-인산[3-시아노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아미드의 수율은 오렌지 고체로서 0.967g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 370.2.

실시예 394

부트-2-인산[3-시아노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아미드

상기 화합물을 실시예 382에서와 동일한 방법으로 부트-2-인산 0.694g, 이소부틸 클로로포르메이트 1.13g, N-메틸모르폴린 0.833g 및 4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g으로부터 제조한다. 부트-2-인산[3-시아노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아미드의 수율은 붉은 벽돌색 고체로서 1.13g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 370.2.

실시예 395

4-(3-브로모페닐아미노)-6-디메틸아미노퀴놀린-3-카보니트릴 하이드로클로라이드

상기 화합물을 실시예 377에서와 동일한 방법으로 4-클로로-6-디메틸아미노퀴놀린-3-카보니트릴 및 3-브로모아닐린 0.400g으로부터 제조한다. 조 생성물을 EtOAc와 함께 2회 비등시키고 진공 건조(50℃)시킨다. 4-(3-브로모페닐아미노)-6-디메틸아미노퀴놀린-3-카보니트릴 하이드로클로라이드의 수율은 갈색 분말로서 0.621g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e) M + H 366, 368.9.

실시예 396

6-디메틸아미노-4-(3-메톡시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 하이드로클로라이드

상기 화합물을 실시예 395에서와 동일한 방법으로 4-클로로-6-디메틸아미노퀴놀린-3-카보니트릴 0.400g 및 3-메톡시아닐린 0.256g으로부터 제조한다. 6-디메틸-아미노-4-(3-메톡시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴의 수율은 갈색 분말로서 0.532g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 318.9.

실시예 397

2-브로모-N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아세트아미드

상기 화합물을 실시예 380에서와 동일한 방법으로 6-아미노-4-(3-브로모페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 1.50g, 트리에틸아민 0.538g 및 브로모아세틸 브로마이드 1.08g으로부터 제조한다. 2-브로모-N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아세트아미드의 수율은 황갈색 고체로서 1.55g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 458.9, 460.9.

실시예 398

6-요오도-4-(3-메톡시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴

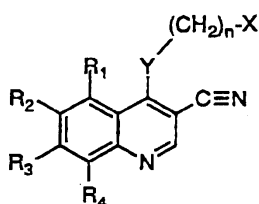
상기 화합물을 실시예 377에서와 동일한 방법으로 4-클로로-6-요오도퀴놀린-3-카보니트릴 1.00g 및 3-메톡시아닐린 0.469g으로부터 제조한다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 중의 20% EtOAc와 함께 실리카 겔을 통해 여과시키고 증발시키며 진공 건조(50°C)시킨다. 6-요오도-4-(3-메톡시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴의 수율은 황색 결정으로서 1.09g이다: 질량 스펙트럼(전자 스프레이, m/e): M + H 401.9.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

X는 치환되지 않거나 하나 이상의 탄소수 1 내지 6의 알킬로 치환된 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬이거나; 치환되지 않거나 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 아지도, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 피리디닐, 피리미디닐 또는 페닐 환이고,

n은 0 또는 1이고,

Y는 -NH-, -O-, -S- 또는 -NR-이고,

R은 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시, 탄소수 2 내지 6의 알키닐옥시, 하이드록시메틸, 할로메틸, 탄소수 1 내지 6의 알카노일옥시, 탄소수 3 내지 8의 알케노일옥시, 탄소수 3 내지 8의 알키노일옥시, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 알케노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 알키노일옥시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 탄소수 1 내지 6의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설포닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설포나미도, 탄소수 2 내지 6의 알케닐설포나미도, 탄소수 2 내지 6의 알키닐설포나미도, 하이드록시, 트리플

Z는 아미노, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 알킬아미노, 각각의 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 모르폴리노, 피페라지노, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 N-알킬피페라지노 또는 피롤리디노이고,

m은 1 내지 4이고,

q는 1 내지 3이고,

p는 0 내지 3이고,

인접한 탄소원자 상에 위치하는 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 어느 것이라도 함께 2가 라디칼 $-O-C(R_8)_2-O-$ 을 형성할 수 있고,

단, Y가 $-NH-$ 이고 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 수소이고 n이 0인 경우, X는 2-메틸페닐이 아니고; Y가 $-NH-$ 이고 R_1 , R_2 및 R_4 가 수소이고 R_3 이 염소이고 n이 0인 경우, X는 페닐 또는 3-클로로페닐이 아니다.

청구항 2.

제1항에 있어서, Y가 $-NH-$ 이고, n이 0인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3.

제2항에 있어서, X가 치환되지 않거나 치환된 페닐인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.

제3항에 있어서, R_1 및 R_4 가 수소인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5.

제1항에 있어서, 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6.

제1항에 있어서, 4-디메틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7.

제1항에 있어서, 4-디에틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8.

제1항에 있어서, 4-디메틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9.

제1항에 있어서, 4-디메틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10.

제1항에 있어서, 4-디에틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 11.

제1항에 있어서, 4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산 [4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 12.

제1항에 있어서, 4-디메틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 13.

제1항에 있어서, N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-2-부틴아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 14.

제1항에 있어서, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부텐아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 15.

제1항에 있어서,

- a) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- b) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- c) 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,

- d) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드,
- e) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐]-2-프로펜아미드,
- f) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- g) 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- h) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드,
- i) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]아세트아미드,
- j) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]부탄아미드,
- k) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-프로펜아미드,
- l) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-클로로아세트아미드,
- m) 4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- n) 6-아미노-4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- o) N-[4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드,
- p) 6-니트로-4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- q) 6-아미노-4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- r) N-4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-부틴아미드,
- s) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- t) 4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- u) 4-(사이클로헥실아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- v) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴,
- w) 8-[(3-브로모페닐)아미노]-[1,3]-디옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카보니트릴,
- x) 4-[(3-클로로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- y) 4-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- z) 4-[(3,4-디메톡시페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- aa) 4-[(메틸페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- bb) 4-[(3-시아노페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- cc) 4-[(4-플루오로페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- dd) 4-[(3-(하이드록시메틸)페닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,

- ee) 4-(3-브로모페녹시)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- ff) 4-[(4-브로모페닐)설패닐]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- gg) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-3(E)-클로로-2-프로펜아미드,
- hh) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-3(Z)-클로로-2-프로펜아미드,
- ii) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-메틸-2-프로펜아미드,
- jj) N-[4-[(3,4-디브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-2-프로펜아미드,
- kk) N-[4-[(5-브로모-3-피리디닐)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- ll) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-비스(메톡시메톡시)-3-퀴놀린카보니트릴,
- mm) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-하이드록시-2-부틴아미드,
- nn) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-모르폴리노-2-부틴아미드,
- oo) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드,
- pp) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-2-부틴아미드,
- qq) 4-(3-브로모페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- rr) 4-(3-페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- ss) 4-(3,4-디메톡시페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- tt) 4-(3,4-디클로로페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- uu) 4-메톡시-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드,
- vv) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-7-(3-클로로-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ww) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- xx) 7-(2-디메틸아미노-에톡시)-4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- yy) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-퀴놀린-3-카보니트릴 또는
- zz) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(3-디메틸아미노-프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 16.

제1항에 있어서,

- a) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴,

- b) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-(2-디메틸아미노-에톡시)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- c) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- d) N-[3-시아노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드,
- e) 6,7-디메톡시-4-(3-니트로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴,
- f) 4-(3-브로모페닐아미노)-6-에톡시-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴,
- g) 6-에톡시-4-(3-하이드록시-4-메틸페닐아미노)-7-메톡시퀴놀린-3-카보니트릴,
- h) 4-디메틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드,
- i) 4-디에틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드,
- j) 4-메틸아미노-부트-2-엔산 [4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-아미드,
- k) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- l) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- m) 6-아미노-4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-디메틸아미노메틸-3-퀴놀린카보니트릴,
- n) N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-8-디메틸아미노메틸-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- o) N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-8-디메틸아미노메틸-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- p) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-8-디메틸아미노메틸-6-퀴놀리닐]아세트아미드,
- q) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-(모르폴리노프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴,
- r) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-(모르폴리노프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴,
- s) 4-[(4-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-(모르폴리노프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴,
- t) 4-[(3-하이드록시-4-메틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-(모르폴리노프로폭시)-3-퀴놀린카보니트릴,
- u) N-{3-시아노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- v) 6-아미노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- w) 4-[(3-요오도페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- x) N-{3-시아노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- y) 6-아미노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- z) 6-니트로-4-[(3-메틸페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- aa) N-{4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,

- bb) 6-아미노-4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- cc) 4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- dd) N-{3-시아노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- ee) N-{3-시아노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- ff) N-{3-시아노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드,
- gg) 6-아미노-4-[(3-메톡시페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- hh) 4-[(3-메톡시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- ii) N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- jj) N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- kk) N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디에틸아미노-2-부텐아미드,
- ll) N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-모르폴리노-2-부텐아미드,
- mm) N-{4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-모르폴린-4-일메틸-2-프로펜아미드,
- nn) 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- oo) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- pp) N-{4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- qq) 6-아미노-4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- rr) [(4-브로모페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- ss) N-{3-시아노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- tt) 6-아미노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- uu) 4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- ww) N-{4-[(3-클로로-4-티오페녹시페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- xx) 6-아미노-4-[(3-클로로-4-티오페녹시페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- yy) 4-[(3-클로로-4-티오페녹시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 또는
- zz) N-{3-시아노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는
이의 염.

청구항 17.

제1항에 있어서,

- a) N-{3-시아노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드,
- b) 6-아미노-4-[(3-시아노페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- c) 4-[(3-시아노페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- d) N-{3-시아노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- e) N-{3-시아노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- f) N-{3-시아노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드,
- g) 6-아미노-4-[(3-에티닐페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- h) 4-[(3-에티닐페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- i) N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-피페리디노-2-부틴아미드,
- j) N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디프로필아미노-2-부틴아미드,
- k) N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-모르폴리노-4-일메틸-2-프로펜아미드,
- l) N-{4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디메틸아미노-2-부텐아미드,
- m) N-{4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-디에틸아미노-2-부텐아미드,
- n) N-{4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-4-모르폴리노-2-부텐아미드,
- o) N-{4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐}-4-모르폴리노-2-부텐아미드,
- p) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-7-메톡시-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- q) 7-메톡시-4-[(3-하이드록시-4-메틸페닐)아미노]-6-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- r) N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-(z)-2-부텐아미드,
- s) N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-(z)-2-부텐아미드,
- t) 4-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]아미노-2-메틸렌-4-옥소-부탄산,
- u) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디에틸아미노-2-부틴아미드,
- v) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(n-에틸피페라지노)-2-부틴아미드,
- w) N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디에틸아미노-2-부틴아미드,
- x) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(n-메틸피페라지노)-2-부틴아미드,
- y) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-(n-이소프로필-n-메틸아미노)-2-부틴아미드,
- z) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디이소프로필아미노-2-부틴아미드,

- aa) N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드,
- bb) N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-메톡시-2-부틴아미드,
- cc) 4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- dd) 6-아미노-4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- ee) N-[4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드,
- ff) 4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- gg) 4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- hh) 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ii) 6-아미노-4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- jj) 4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴,
- kk) 6-아미노-4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ll) 4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-4-플루오로-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- mm) 4-(3-브로모-페닐아미노)-7-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴,
- nn) 6-아미노-4-(3-브로모-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- oo) 4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- pp) 4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- qq) 6-아미노-4-(3-브로모-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- rr) 6-아미노-4-(3-브로모-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ss) 4-브로모-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- tt) 4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- uu) 4-디에틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- vv) 4-모르폴린-4-일-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-8-메톡시-퀴놀린-6-일]-아미드,
- ww) 4-디메틸아미노-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-7-메톡시-퀴놀-6-일]-아미드,
- xx) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- yy) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴 또는
- zz) 4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 18.

제1항에 있어서,

- a) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- b) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- c) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- d) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- e) 4-(3-브로모-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- f) 4-(3-브로모-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- g) 4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- h) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-5,8-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- i) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6,7,8-트리메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- j) 4-(3-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- k) 4-(2-하이드록시-6-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- l) 4-(3-브로모-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- m) 4-(3-클로로-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- n) 6,7-디메톡시-4-(2-메틸설파닐-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- o) 1,4-디하이드로퀴놀린-6,7-디에톡시-4-옥소-3-카보니트릴,
- p) 4-[3-클로로-4-(페닐티오)페닐아미노]-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- q) 4-[3-클로로-4-(페닐티오)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- r) 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- s) 4-(3-아세틸페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- t) 4-(n-메틸페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- u) 4-(페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- v) 4-(4-플루오로페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- w) 4-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- x) 4-(3-클로로페닐아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,

- y) 4-(3-플루오로페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- z) 4-(3-아미노페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- aa) 4-(3-아세트아미도페닐아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- bb) 4-[3-(2-부티노일아미노)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- cc) 4-[3-(하이드록시메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- dd) 4-[3-(클로로메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- ee) 4-[3-(아세틸티오메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- ff) 4-[3-(티오메틸)페닐아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- gg) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-8-메톡시-3-퀴놀린-카보니트릴,
- hh) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ii) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- jj) 4-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- kk) 4-(4-브로모-3-하이드록시-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ll) 4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- mm) 8-메톡시-4-(2,4,6-트리플루오로-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- nn) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- oo) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- pp) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- qq) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- rr) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ss) 4-(3,5-디클로로-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- tt) 4-(2-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- uu) 4-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- vv) 4-(5-클로로-2-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ww) 4-(3,5-디브로모-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- xx) 4-(4-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- yy) 6,7-디메톡시-4-(피리딘-3-일아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴 또는

zz) 6,7-디메톡시-4-(3-메틸설파닐-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 19.

제1항에 있어서,

- a) 4-(2-하이드록시-5-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- b) 4-(2-클로로-4-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- c) 6,7-디메톡시-4-(4-메틸설파닐-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- d) 4-[4-(2-하이드록시-에틸)-페닐아미노]-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- e) 4-(2,4-디하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- f) 4-[2-(2-하이드록시-에틸)-페닐아미노]-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- g) 4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴,
- h) 4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디-n-프로폭시-3-퀴놀린카보니트릴,
- i) 4-[(3-브로모페닐)-n-아세틸아미노]-6,7-디하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴,
- j) 4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디-n-부톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- k) 4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- l) 4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴,
- m) 4-[(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-n-아세틸아미노]-7-하이드록시-3-퀴놀린카보니트릴,
- n) 4-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-에톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- o) 4-[(3-브로모페닐)아미노]-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카보니트릴,
- p) 4-(2-아미노페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- q) 4-(3,4-디플루오로페닐메틸아미노)-6,7-디에톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- r) 4-메톡시-부트-2-엔산[4-(3-브로모-페닐아미노)-퀴나졸린-6-일]-아미드,
- s) 7-벤질옥시-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- t) 4-(4-클로로-2-플루오로-5-하이드록시-페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일)-프로폭실-퀴놀린-3-카보니트릴,
- u) N-[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-3-클로로-(e)아크릴아미드,
- v) N-[4-(3-브로모-페닐아미노)-3-시아노-퀴놀린-6-일]-3-클로로-(z)아크릴아미드,

- w) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-모르폴리노-2-부틴아미드,
- x) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-디메틸아미노-2-부틴아미드,
- y) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-3급-부틸디메틸실록시-2-부틴아미드,
- z) N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐]-4-하이드록시-2-부틴아미드,
- aa) 4-(3-하이드록시메틸-2-메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴,
- bb) 4-(2-아미노-4,5-디메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴,
- cc) 4-(4-에틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴,
- dd) 4-(4-클로로-2-메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴,
- ee) 6,7-디메톡시-4-(3-페녹시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴,
- ff) 4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카보니트릴,
- gg) 4-(3-하이드록시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- hh) 4-(4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ii) 4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴,
- jj) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴,
- kk) 4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-8-메톡시-6-니트로-퀴놀린-3-카보니트릴,
- ll) 6-아미노-4-(3-하이드록시-4-메틸-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- mm) 6-아미노-4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-8-메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- nn) N-{4-[(3-브로모-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐}-4-브로모-2-부텐아미드,
- oo) N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-3-시아노-7-메톡시-6-퀴놀리닐}-4-클로로-2-부텐아미드,
- pp) N-{3-시아노-4-[(3-요오도페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- qq) N-{3-시아노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- rr) N-{4-[(4-브로모페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- ss) N-{4-[(3-클로로-4-티오펜옥시페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,
- tt) N-{3-시아노-4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- uu) N-{4-[(3-클로로페닐)아미노]-3-시아노-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- vv) N-{3-시아노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-부틴아미드,
- ww) N-{3-시아노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-6-퀴놀리닐}-2-프로펜아미드,

xx) 6-아미노-4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,

yy) 4-[(3-이소프로필페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴 또는

zz) 4-(3-브로모-페닐아미노)-6-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 20.

제1항에 있어서,

- (a) 4-(3-아지도-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (b) 6-아미노-4-[(4-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-3-퀴놀린카보니트릴,
- (c) 4-[(4-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- (d) 4-[(3,4-디클로로페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- (e) 6-아미노-4-[(3-메틸설파닐페닐)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴,
- (f) 4-[(3-메틸설파닐페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- (g) 4-[(3-트리플루오로메톡시페닐)아미노]-6-니트로-3-퀴놀린카보니트릴,
- (h) 4-[(3-디메틸아미노-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (i) 6,7-디메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (j) 4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (k) 4-(3-클로로-4-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (l) 6,7-디메톡시-4-(4-페녹시-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (m) 4-(5-클로로-2-메톡시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (n) 3-(3-시아노-6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일아미노)-2-메틸-벤조산,
- (o) 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-6,7-디하이드록시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (p) 4-(3-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (q) 4-(3-클로로-4-메톡시-페닐아미노)-6,7-디메톡시-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (r) 6,7-디메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴,
- (s) 4-(3,4-디브로모페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴,
- (t) 6-아미노-4-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴놀린-3-카보니트릴,

- (u) 6-아미노-4-(3,4-디브로모페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴,
- (v) N-[3-시아노-4-(3,4-디브로모페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드,
- (w) N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]프로피온아미드,
- (x) (e)-부트-2-엔산[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아미드,
- (y) N-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]-2-메틸아크릴아미드,
- (z) 4-(3-플루오로페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴,
- (aa) 6-아미노-4-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴,
- (bb) 4-(3-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴,
- (cc) 4-(4-디메틸아미노페닐아미노)-6-니트로퀴놀린-3-카보니트릴,
- (dd) 6-아미노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴,
- (ee) 6-아미노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴,
- (ff) 부트-2-인산 [4-(3-플루오로페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아미드,
- (gg) N-[3-시아노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드,
- (hh) N-[3-시아노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아크릴아미드,
- (ii) 부트-2-인산[3-시아노-4-(3-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아미드,
- (jj) 부트-2-인산[3-시아노-4-(4-디메틸아미노페닐아미노)퀴놀린-6-일]아미드,
- (kk) 4-(3-브로모페닐아미노)-6-디메틸아미노퀴놀린-3-카보니트릴 하이드로클로라이드,
- (ll) 6-디메틸아미노-4-(3-메톡시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴 하이드로클로라이드;
- (mm) 2-브로모-n-[4-(3-브로모페닐아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일]아세트아미드,
- (nn) 6-요오도-4-(3-메톡시페닐아미노)퀴놀린-3-카보니트릴,
- (oo) 4-(4-하이드록시-2-메틸-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴;
- (pp) 4-(3-브로모페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴;
- (qq) 6-메톡시-4-(2-메틸설펜-페닐아미노)-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴 또는
- (rr) 4-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐아미노)-6-메톡시-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴놀린-3-카보니트릴인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

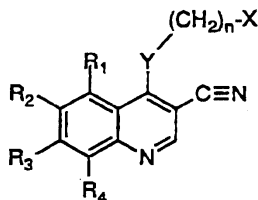
청구항 21.

삭제

청구항 22.

0.5 내지 100mg의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 유방암, 신장암, 방광암, 구강암, 후두암, 식도암, 위암, 결장암, 난소암 및 폐암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 신생물을 치료하거나, 이를 경감시키거나, 이를 근절하기 위한 약제학적 조성물.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

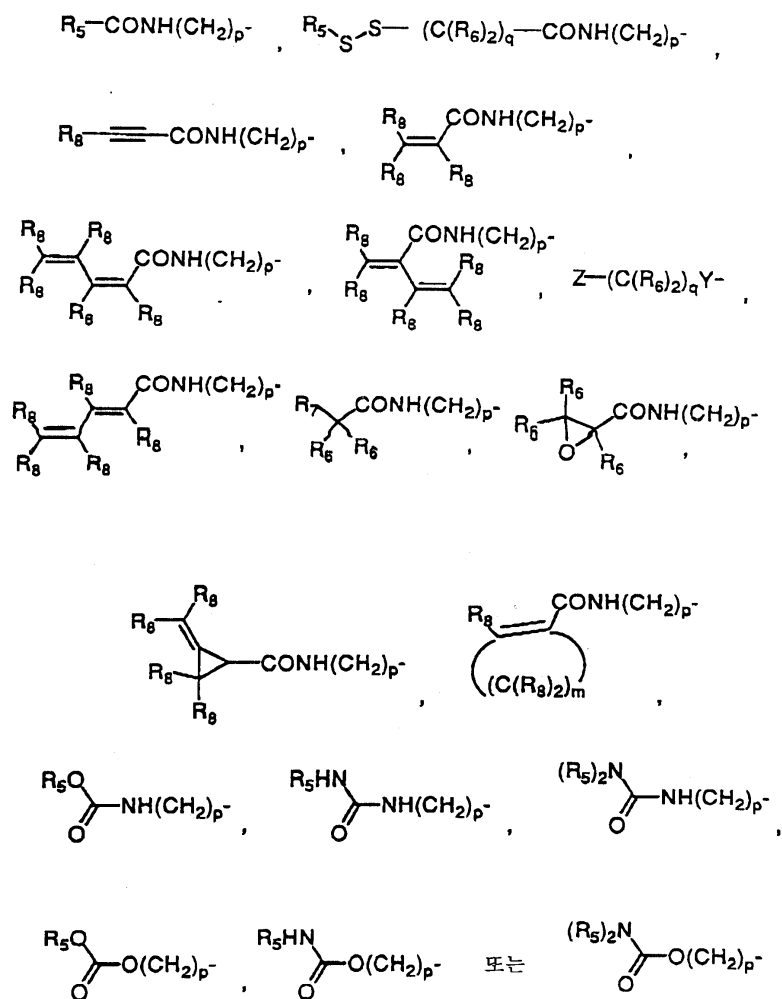
X는 치환되지 않거나 하나 이상의 탄소수 1 내지 6의 알킬로 치환된 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬이거나; 치환되지 않거나 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 아지도, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 피리디닐, 피리미디닐 또는 페닐 환이고,

n은 0 또는 1이고,

Y는 -NH-, -O-, -S- 또는 -NR-이고,

R은 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시, 탄소수 2 내지 6의 알키닐옥시, 하이드록시메틸, 할로메틸, 탄소수 1 내지 6의 알카노일옥시, 탄소수 3 내지 8의 알케노일옥시, 탄소수 3 내지 8의 알키노일옥시, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 알케노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 알키노일옥시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 탄소수 1 내지 6의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰아미도, 탄소수 2 내지 6의 알케닐설폰아미도, 탄소수 2 내지 6의 알키닐설폰아미도, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 아미노, 하이드록시아미노, 탄소수 1 내지 4의 알콕시아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 2 내지 7의 N-알킬아미노알킬, 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노알킬, 페닐아미노, 벤질아미노,



이코,

R₅는 치환되지 않거나 하나 이상의 할로젠 원자, 페닐, 또는 하나 이상의 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 니트로, 시아노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬로 치환된 페닐로 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₆은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 6의 알케닐이고,

R₇은 클로로 또는 브로모이고,

R₈은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 아미노알킬, 탄소수 2 내지 9의 N-알킬아미노알킬, 탄소수 3 내지 12의 N,N-디알킬아미노알킬, 탄소수 4 내지 12의 N-사이클로알킬아미노알킬, 탄소수 5 내지 18의 N-사이클로알킬-N-알킬아미노알킬, 탄소수 7 내지 18의 N,N-디사이클로알킬아미노알킬, 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 모르폴리노-N-알킬, 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 피페리디노-N-알킬, 각각의 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 N-알킬-피페리디노-N-알킬, 탄소수 3 내지 11의 아자사이클로알킬-N-알킬, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 8의 알콕시알킬, 카복시, 탄소수 1 내지 6의 카보알콕시, 페닐, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 클로로, 플루오로 또는 브로모이고,

Z는 아미노, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 알킬아미노, 각각의 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 모르폴리노, 피페라지노, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 N-알킬피페라지노 또는 피롤리디노이고,

m은 1 내지 4이고,

q는 1 내지 3이고,

p는 0 내지 3이고,

인접한 탄소원자 상에 위치하는 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 어느 것이라도 함께 2가 라디칼 $-O-C(R_8)_2-O-$ 을 형성할 수 있고,

단, Y가 $-NH-$ 이고 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 수소이고 n이 0인 경우, X는 2-메틸페닐이 아니다.

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

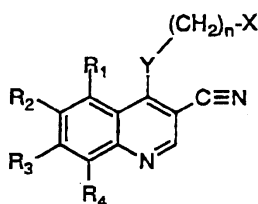
청구항 27.

삭제

청구항 28.

0.5 내지 1000mg의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 다낭성 신장병을 치료하거나 이를 경감시키거나, 이를 근절하기 위한 약제학적 조성물.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

X는 치환되지 않거나 하나 이상의 탄소수 1 내지 6의 알킬로 치환된 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬이거나; 치환되지 않거나 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 아지도, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 피리디닐, 피리미디닐 또는 페닐 환이고,

n은 0 또는 1이고,

R_7 은 클로로 또는 브로모이고,

R_8 은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 아미노알킬, 탄소수 2 내지 9의 N-알킬아미노알킬, 탄소수 3 내지 12의 N,N-디알킬아미노알킬, 탄소수 4 내지 12의 N-사이클로알킬아미노알킬, 탄소수 5 내지 18의 N-사이클로알킬-N-알킬아미노알킬, 탄소수 7 내지 18의 N,N-디사이클로알킬아미노알킬, 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 모르폴리노-N-알킬, 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 피페리디노-N-알킬, 각각의 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 N-알킬-피페리디노-N-알킬, 탄소수 3 내지 11의 아자사이클로알킬-N-알킬, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 8의 알콕시알킬, 카복시, 탄소수 1 내지 6의 카보알콕시, 페닐, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 클로로, 플루오로 또는 브로모이고,

Z는 아미노, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 알킬아미노, 각각의 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 모르폴리노, 피페라지노, 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 N-알킬피페라지노 또는 피롤리디노이고,

m은 1 내지 4이고,

q는 1 내지 3이고,

p는 0 내지 3이고,

인접한 탄소원자 상에 위치하는 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 어느 것이라도 함께 2가 라디칼 $-O-C(R_8)_2-O-$ 을 형성할 수 있고,

단, Y가 $-NH-$ 이고 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 수소이고 n이 0인 경우, X는 2-메틸페닐이 아니다.

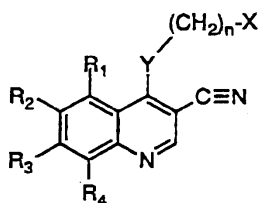
청구항 29.

삭제

청구항 30.

화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

X는 치환되지 않거나 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 아지도, 탄소수 1 내지 6의 하이드록시알킬, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐 환이고,

n은 0 또는 1이며,

Y는 -NH-이고,

R₁ 및 R₄는 수소이며,

R₂는 $R_8 \text{---} \text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{---}$, $\begin{matrix} R_8 & & \text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{---} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C} = \text{C} \\ & / & \diagdown \\ R_8 & & R_8 \end{matrix}$ 또는 $Z\text{---}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q\text{Y}\text{---}$ 이고,

R₃은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 또는 Z-(C(R₆)₂)_qY-이며,

R₆은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₈은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 12의 N,N-디알킬아미노알킬 또는 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 모르폴리노-N-알킬이며,

Z는 각각의 알킬 잔기의 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 또는 모르폴리노이고,

q는 1 내지 4이며,

p는 0 내지 3이다.

청구항 31.

제30항에 있어서, X가 치환되지 않거나 할로젠으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고, q가 2 내지 4인 화합물.

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

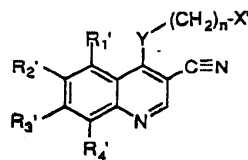
청구항 40.

삭제

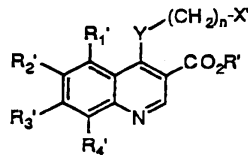
청구항 41.

화학식 2의 산 에스테르를 염기로 가수분해시켜 화학식 3의 화합물을 형성시킨 다음, 화학식 3의 카복실산 그룹을 불활성 용매 속에서 카보닐이미다졸과 함께 가열함으로써 아실 이미다졸로 전환시킨 다음, 암모니아를 첨가함으로써 화학식 4의 아미드를 수득하고, 이를 탈수화제와 추가로 반응시켜 화학식 5의 화합물을 수득하고, 임의로, 약제학적으로 허용되는 이의 염을 형성시킴을 포함하는, 화학식 5의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법.

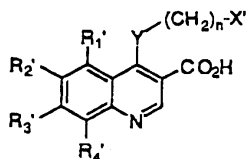
화학식 5



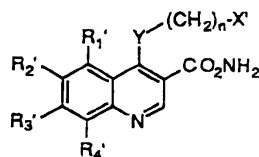
화학식 2



화학식 3



화학식 4



상기 화학식 2 내지 5에서,

R'는 탄소수 1 내지 6의 알킬 라디칼이고,

Y 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같고,

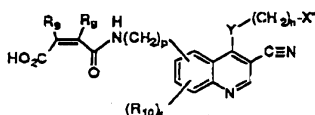
X'는 치환되지 않거나 수소, 할로게노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 할로메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 사이클로알킬 또는 페닐이며,

R₁', R₂', R₃' 및 R₄'는 각각 독립적으로 수소, 할로게노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시, 탄소수 2 내지 6의 알키닐옥시, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 탄소수 1 내지 6의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설포닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설포나미도, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 탄소수 1 내지 4의 알콕시아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노알킬, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 N-알킬카바모일, 탄소수 2 내지 12의 N,N-디알킬카바모일이거나, 인접한 탄소원자에 위치하는 치환체 R₁', R₂', R₃' 및 R₄' 중 어느 것이라도 함께 2가 라디칼 -O-C(R₈)₂-O-를 형성할 수 있다.

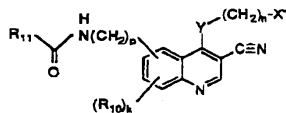
청구항 42.

화학식 6의 화합물을 유기 염기의 존재하에 화학식 8의 산 클로라이드 또는 화학식 9의 혼합 무수물로 아실화하여 화학식 11의 화합물을 수득하거나, 또는 화학식 6의 화합물을 염기 촉매의 존재하에 화학식 7의 사이클릭 무수물로 아실화하여 화학식 10의 화합물을 수득하고, 이어서, 임의로 약제학적으로 허용되는 이의 염을 형성시킴을 포함하는, 화학식 10의 화합물 또는 화학식 11의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법.

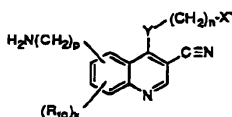
화학식 10



화학식 11



화학식 6



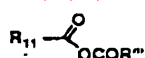
화학식 7



화학식 8



화학식 9



상기 화학식 6 내지 11에서,

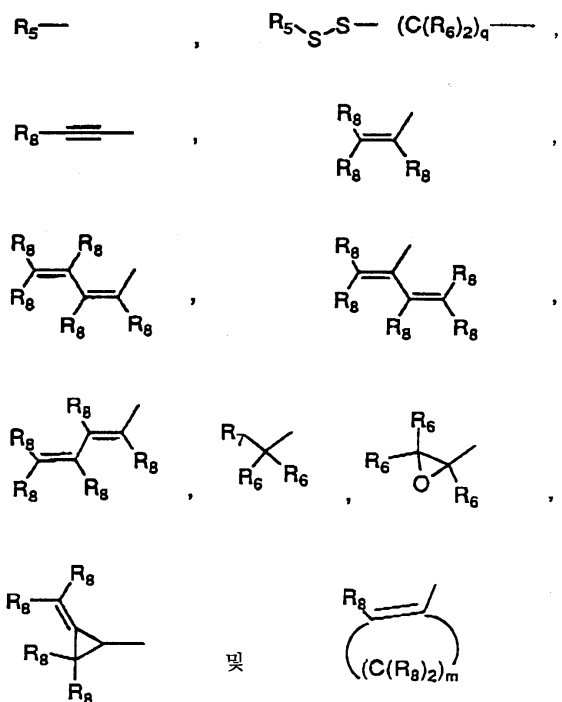
Y, p 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같고,

X"는 비치환되거나 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤조일, 벤질, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 알카노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알케노일아미노, 탄소수 3 내지 8의 알키노일아미노 및 벤조일아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

R₉는 독립적으로 수소, 페닐 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

(R₁₀)_k 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 할로게노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 탄소수 2 내지 6의 알키닐, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시, 탄소수 2 내지 6의 알키닐옥시, 할로메틸, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, 탄소수 1 내지 6의 알킬설피닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬설포닐, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카복시, 탄소수 2 내지 7의 카보알킬, 페녹시, 페닐, 티오펜옥시, 벤질, 탄소수 1 내지 4의 알콕시아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노알킬, 페닐아미노, 벤질아미노, 탄소수 1 내지 6의 N-알킬카바모일, 탄소수 2 내지 12의 N,N-디알킬카바모일로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 방향족 환상의 1 내지 3개의 치환체(여기서, 1 내지 3이 K의 범위이다)이며,

R₁₁은 라디칼



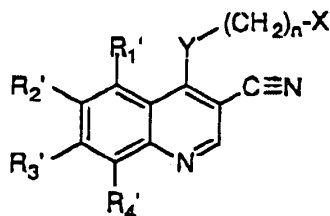
(여기서, q, m, R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 제1항에서 정의한 바와 같다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R'''는 탄소수 1 내지 6의 알킬이다.

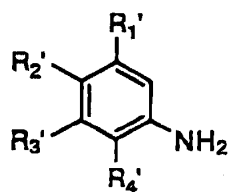
청구항 43.

화학식 12의 치환된 아닐린을 화학식 13의 시약과 함께 가열하여 화학식 14의 화합물을 수득한 다음, 이를 고비등 용매 속에서 열분해시켜 화학식 15의 화합물을 수득하고, 화학식 15의 화합물을 염소화제와 함께 가열하여 화학식 16의 화합물을 수득하고, 이를 화학식 17의 화합물과 축합 반응시켜 화학식 18의 화합물을 수득하고, 이어서, 임의로 약제학적으로 허용되는 이의 염을 형성시킴을 포함하는, 화학식 18의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법.

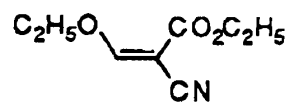
화학식 18



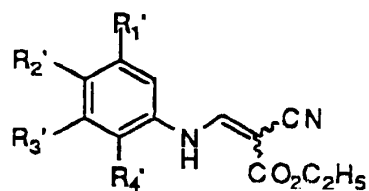
화학식 12



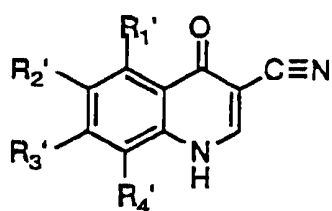
화학식 13



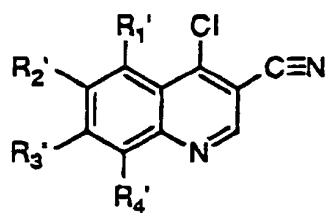
화학식 14



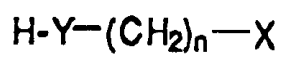
화학식 15



화학식 16



화학식 17



상기 화학식 12 내지 18에서,

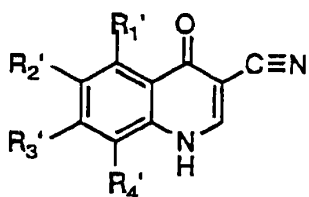
X, Y 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같고,

R_1' , R_2' , R_3' 및 R_4' 는 제41항에서 정의한 바와 같다.

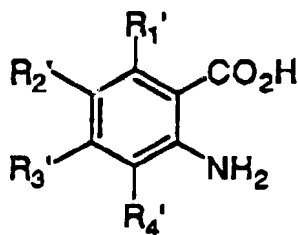
청구항 44.

화학식 19의 화합물을 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈과 함께 가열하여 화학식 20의 화합물을 수득한 다음, 이를 염기의 존재하에 아세토니트릴과 반응시켜 화학식 15의 화합물을 수득함을 포함하는, 화학식 15의 화합물의 제조방법.

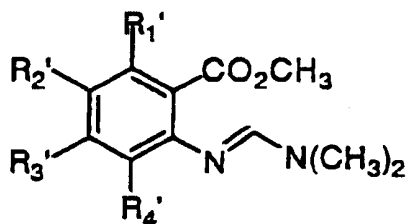
화학식 15



화학식 19



화학식 20



상기 화학식 15, 19 및 20에서,

R_1' , R_2' , R_3' 및 R_4' 는 제41항에서 정의한 바와 같다.

청구항 45.

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 니트로 그룹인 경우, 환원제를 사용하여 상응하는 아미노 그룹으로 전환시키고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 탄소수 1 내지 6의 알킬 할라이드로 알킬화시킴으로써 탄소수 2 내지 12의 상응하는 디알킬아미노 그룹으로 전환시키며;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 메톡시 그룹인 경우, 탈메틸화제 또는 피리디늄 클로라이드와 반응시킴으로써 상응하는 하이드록시 그룹으로 전환시키고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 염기성 촉매를 사용하여 알킬설폰닐 클로라이드, 알케닐설폰닐 클로라이드 또는 알키닐설폰닐 클로라이드와 반응시킴으로써 각각 상응하는 탄소수 2 내지 6의 알킬설폰아미도, 알케닐설폰아미도 또는 알키닐설폰아미도 그룹으로 전환시키며;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 과량의 유기 염기를 사용하여 화학식 $Cl-C(R_6')_2-CHR_6'SO_2Cl$ 의 시약(여기서, R_6' 는 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이다)와 반응시킴으로써 상응하는 알케닐설폰아미도 그룹으로 전환시키고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 2개가 인접한 메톡시 그룹인 경우, 탈메틸화제와 반응시키거나 피리디늄 클로라이드와 함께 가열시킴으로써 인접한 하이드록시 그룹을 갖는 화합물로 전환시키며;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 2개가 인접한 하이드록시 그룹인 경우, 염기를 사용하여 화학식 $J-C(R_8)_2-J$ 의 화합물(여기서, J는 동일하거나 상이하며, 각각 클로로, 브로모 또는 요오도이다)와 반응시킴으로써 2개의 인접한 R_1, R_2, R_3 또는 R_4 그룹이 함께 화학식 $-O-C(R_8)_2-O-$ 의 2가 라디칼(여기서, R_8 은 제1항에서 정의한 바와 같다)을 형성하는 화합물로 전환시키고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 아미노 그룹인 경우, 탄소수 1 내지 6의 알킬 할라이드로 알킬화하거나 탄소수 1 내지 6의 알데하이드 및 환원제로 환원성 알킬화하여 상응하는 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노 그룹으로 전환시키며;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 하이드록시인 경우, 촉매를 사용하여 불활성 용매 속에서 적합한 카복실산 클로라이드, 무수물 또는 혼합된 무수물과 반응시킴으로써 상응하는 탄소수 1 내지 6의 알카노일옥시 그룹으로 전환시키고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 하이드록시인 경우, 촉매를 사용하여 불활성 용매 속에서 적합한 카복실산 클로라이드, 무수물 또는 혼합된 무수물과 반응시킴으로써 상응하는 탄소수 1 내지 6의 알케노일옥시 그룹으로 전환시키며;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 하이드록시인 경우, 촉매를 사용하여 불활성 용매속에서 적합한 카복실산 클로라이드, 무수물 또는 혼합된 무수물과 반응시킴으로써 상응하는 탄소수 1 내지 6의 알키노일옥시 그룹으로 전환시키고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 탄소수 2 내지 7의 카복시 또는 카보알콕시 그룹인 경우, 환원제를 사용하여 환원시킴으로써 상응하는 하이드록시메틸 그룹으로 전환시키고, 임의로 하이드록시메틸 그룹을 할로젠화제와 반응시킴으로써 상응하는 할로메틸 그룹으로 전환시키거나; 임의로 촉매를 사용하여 불활성 용매 속에서 산 염화물, 무수물 또는 혼합된 무수물로 하이드록시메틸 그룹을 아실화하여 상응하는 탄소수 2 내지 7의 알카노일옥시메틸 그룹, 탄소수 2 내지 7의 알케노일옥시 그룹 또는 탄소수 2 내지 7의 알키노일옥시메틸 그룹을 수득하며;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 할로메틸 그룹인 경우, 불활성 용매 속에서 할로젠 원자를 나트륨 알콕사이드로 대체시킴으로써 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸 그룹으로 전환시키고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 할로메틸 그룹인 경우, 불활성 용매 속에서 할로젠 원자를 암모니아, 1급 아민 또는 2급 아민으로 각각 대체시킴으로써 아미노메틸 그룹, 탄소수 2 내지 7의 N-알킬아미노메틸 그룹 또는 탄소수 3 내지 14의 N,N-디알킬아미노메틸 그룹으로 전환시키며;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 $H_2N(CH_2)_p-$ 그룹인 경우, 염기의 존재하에 불활성 용매 속에서 포스젠과 반응시킴으로써 이소시아네이트를 수득하고, 이를 과량의 알콜 R_5-OH 또는 아민 R_5-NH_2 또는 $(R_5)_2NH$ 로 처리함으로써 각각 상

응하는 그룹 $\begin{array}{c} R_5O \\ | \\ \text{---}C=O \\ | \\ NH(CH_2)_p- \end{array}$, $\begin{array}{c} R_5HN \\ | \\ \text{---}C=O \\ | \\ NH(CH_2)_p- \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} (R_5)_2N \\ | \\ \text{---}C=O \\ | \\ NH(CH_2)_p- \end{array}$ (여기서, R_5 및 p 는 제1항에서 정의한 바와 같다)으로 전환시키고;

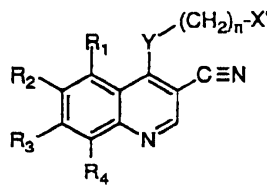
R_1, R_2, R_3 및 R_4 중의 하나 이상이 $HO-(CH_2)_p-$ 그룹인 경우, 염기성 촉매를 사용하여 불활성 용매 속에서 적합한 알킬 또는 페닐 클로로포르메이트, $R_5-OCOCN$, 알킬 또는 페닐 치환된 이소시아네이트, $R_5-N=C=O$, 또는 알킬 또는 페닐 치환

된 카복실산 클로라이드, R_5-COCl 과 반응시켜 각각 상응하는 그룹, $\begin{array}{c} R_5O \\ | \\ \text{---}C=O \\ | \\ O(CH_2)_p- \end{array}$, $\begin{array}{c} R_5HN \\ | \\ \text{---}C=O \\ | \\ O(CH_2)_p- \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} R_5 \\ | \\ \text{---}C=O \\ | \\ O(CH_2)_p- \end{array}$ (여기서, R_5 및 p 는 제1항에서 정의한 바와 같다)으로 전환시키며;

R_1, R_2, R_3 또는 R_4 중의 하나 이상이 $HO-(CH_2)_p-$ 그룹인 경우, 염기성 촉매를 사용하여 불활성 용매 속에서 화학식

$(R_5)_2NCOCl$ 의 시약과 반응시킴으로써 상응하는 그룹, $\begin{array}{c} (R_5)_2N \\ | \\ \text{---}C=O \\ | \\ O(CH_2)_p- \end{array}$ (여기서, R_5 및 p 는 제1항에서 정의한 바와 같다)으로 전환시킴을 포함하는, 화학식 22의 화합물의 제조방법.

화학식 22



위의 화학식 22에서,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 n 은 제1항에서 정의한 바와 같고,

X' 는 제41항에서 정의한 바와 같다.