



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월30일

(11) 등록번호 10-1892987

(24) 등록일자 2018년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/91 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7027609

(22) 출원일자(국제) 2010년04월21일

심사청구일자 2015년04월20일

(85) 번역문제출일자 2011년11월18일

(65) 공개번호 10-2012-0043168

(43) 공개일자 2012년05월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/031870

(87) 국제공개번호 WO 2010/123975

국제공개일자 2010년10월28일

(30) 우선권주장

61/171,620 2009년04월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2007016525 A2*

US20080188467 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

리스버로직스 코퍼레이션

캐나다 앨버타 티3이 6엘1 캘거리 사우스웨스트

리차드 로드 4820 300

(72) 발명자

한센 헨리크 씨.

캐나다 앨버타주 티2엘 1이6 캘거리 카니 로드 노
스웨스트 4903

와그너 그레고리 에스.

미국 캘리포니아주 94404 포스터 씨티 트라이세일
코트 200

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 신규한 소염제

(57) 요 약

인터류킨-6(IL-6) 및/또는 혈관 세포 유착 분자-1(VCAM-1)을 조절하는 방법, 및 천연 발생 또는 합성 퀴나졸론 유도체를 투여함으로써, 예를 들어, 아데롭성 동맥경화증, 천식, 관절염, 암, 다발성 경화증, 건선, 및 염증성 장 질환과 같은 심혈관 및 염증성 질환들 및 관련 질환 상태들, 및 자가면역 질환(들)을 치료 및/또는 예방하는 방법이 기술된다. 본 발명은 신규한 합성 퀴나졸론 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

(72) 발명자

아트웰 사라 씨.

캐나다 앨버타주 티3비 2케이5 켈거리 70티에이치
스트리트 노스웨스트 4308

맥루어 캐빈 쥬.

캐나다 앨버타주 티2더블유 4브이4 켈거리 우드에
이커스 코트 사우스웨스트 12

쿨리코브스키 이엘리나 비.

캐나다 앨버타주 티3에이치 4엔9 켈거리 웹트워스
플레이스 사우스웨스트 745

명세서

청구범위

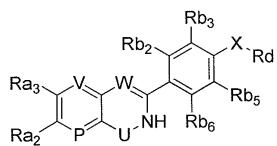
청구항 1

삭제

청구항 2

화학식 II의 화합물, 또는 이의 임체이성체, 토우토머, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 유효 성분으로 포함하는, 대상체에서 IL-6에 의해 매개되는 낭성 섬유증, 비-심혈관 염증성 질환 또는 암에 걸릴 위험을 감소시키는데 또는 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

P는 N 또는 CRa₁이고;

V는 N 또는 CRa₄이고;

W는 N 또는 CH이고;

U는 C=O, C=S, SO₂, 및 S=O로부터 선택되고;

X-Rd는 2-하이드록시에톡시, 메톡시, 벤질옥시에톡시, 2,3-디하이드록시프로포록시, 아미노카보닐에톡시, 메틸아미노카보닐에톡시, (4-메톡시페닐)아미노카보닐에톡시, 벤질아미노카보닐에톡시, 4-하이드록시부톡시, (5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)에톡시, (3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)에톡시, 메틸카보닐아미노에톡시, 메틸카보닐아미노메틸, (2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)에톡시, 메탄설포닐아미노에톡시, 이소부티릴아미노에톡시, 메틸아미노에톡시, 이소프로필설포닐아미노에톡시, 디메틸아미노에톡시, N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸아세트아미드, 포름아미드-N-2-에톡시, 메틸포름아미드-N-2-에톡시, 디메틸설포닐아미노에톡시, 시아노아미노에톡시, (5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시, (피리미딘-2-일아미노)에톡시, (이속사졸-3-일아미노)에톡시, (4,6-디메톡시파리미딘-2-일아미노)에톡시, 3-하이드록시프로필, 또는 2-하이드록시에틸이고;

Ra₁ 및 Ra₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₃-C₆사이클로알킬, 및 할로젠으로부터 선택되고;

Ra₃은 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₃-C₆사이클로알킬, 할로젠, 및 OR_5 로부터 선택되고, 여기서, n은 1, 2 또는 3이고, R₅는 페닐 또는 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이고;

Ra₂는 수소, 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 헤�테로사이클, 아미노, 아미드, 플루오로, 및 브로모로부터 선택되고;

Rb₂ 및 Rb₆은 독립적으로 수소, 메틸, 및 플루오라이드로부터 선택되고;

Rb₃ 및 Rb₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C₁-C₆알콕시, 할로젠, 및 아미노로부터 선택되고;

Rb₂ 및 Rb₃은 임의로 연결되어 사이클로알킬, 페닐 또는 헤�테로사이클을 형성할 수 있고;

Rb₅ 및 Rb₆은 임의로 연결되어 사이클로알킬, 페닐 또는 헤�테로사이클을 형성할 수 있으나;

단, Ra₁, Ra₂, Ra₃ 및 Ra₄ 중의 적어도 하나는 수소가 아니고,

-XRd가 -OCH₂CH₂OH인 경우, Rb₃은 피롤리딘이 아니고,

-XRd가 -OMe인 경우, Ra₂는 -CH₂모르폴리노가 아니다.

청구항 3

제2항에 있어서,

U는 C=O이고;

P는 CRa₁이고;

V는 N 또는 CRa₄이고;

W는 N 또는 CH이고;

Ra₁은 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 및 할로겐으로부터 선택되고;

Ra₂는 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 헤테로사이클, 아미드, 및 아미노로부터 선택되고;

Ra₃ 및 Ra₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆알킬, 및 할로겐으로부터 선택되고;

Rb₂ 및 Rb₆은 독립적으로 수소, 메틸, 및 플루오라이드로부터 선택되고;

Rb₃ 및 Rb₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C₁-C₆알콕시, 할로겐, 및 아미노로부터 선택되고, 여기서, Rb₂와 Rb₃은 임의로 연결되어 페닐 환을 형성할 수 있고, Rb₅와 Rb₆은 임의로 연결되어 페닐 환을 형성할 수 있는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, Ra₂가 수소, 헤�테로사이클릴로 치환된 C₁-C₆알킬, 치환되지 않은 C₁-C₆알콕시, 아미노, 및 헤테로사이클로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서,

Ra₃이 수소, 메톡시, 치환되지 않은 C₁-C₆알킬, 할로겐, 및 $\sim\text{O}(\text{CH}_2\text{OR}_5)_n$ 로부터 선택되고;

n이 1, 2 또는 3이고;

R₅가 페닐 또는 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₆알킬인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, Ra₄가 수소, 치환되지 않은 C₁-C₆알콕시, 및 할로겐으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, Rb₃ 및 Rb₅가 독립적으로 수소, 메틸, 헤�테로사이클릴로 치환된 C₁-C₆알킬, 및 치환되지 않은 C₁-C₆알콕시로부터 선택되고, 여기서, Rb₂와 Rb₃이 임의로 연결되어 페닐 환을 형성할 수 있고, Rb₅와 Rb₆이 임의로 연결되어 페닐 환을 형성할 수 있는, 약제학적 조성물.

청구항 8

5-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;

2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-7-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-7-[2-(파리딘-3-일메톡시)에톡시]-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-(파리딘-4-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-(파리딘-2-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
 N-((2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)메탄설폰아미드;
 3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로포시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
 N-(2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)아세트아미드;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-모르폴리노퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-벤질옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메틸파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
 5,7-디플루오로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 5,7-디클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디이소프로포시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2,3-디하이드록시-프로포시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]-아세트아미드;
 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]-N-메틸-아세트아미드;
 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]-N-(4-메톡시페닐)-아세트아미드;
 N-벤질-2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]아세트아미드;

2-[4-(4-하이드록시-부톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 7-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 8-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-8-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 5-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3-메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
 5,7-디메톡시-2-{3-메틸-4-[2-(5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-에톡시]-페닐}-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-{3,5-디메틸-4-[2-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 N-{2-[4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-아세트아미드;
 N-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸벤질)아세트아미드;
 N-[4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-벤질]-아세트아미드;
 2-{3,5-디메틸-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 N-{2-[4-(6,8-디메톡시)-1-옥소-1,2-디하이드로-아조퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-포름아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설폰아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드;
 2-(3,5-디메틸-4-(2-(메틸아미노)-에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)프로판-2-설폰아미드;
 2-(4-(2-(아조프로필아미노)-에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)아세트아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)메탄설폰아미드;
 2-(4-(디메틸아미노)-에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸아세트아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)포름아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸포름아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)디메틸아미노-N-설폰아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)시안아미드;

2-(3,5-디메틸-4-(2-(5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(3,5-디메틸-4-(2-(파리미딘-2-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-(이속사졸-3-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-(4,6-디메톡시파리미딘-2-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3,5-디메톡시페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3-메톡시-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온; 및
 2-[2-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온으로부터 선택된 화합물, 또는
 이의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 유효 성분으로 포함하는, 대상체에서
 IL-6에 의해 매개되는 비-심혈관 염증성 질환 또는 암에 걸릴 위험을 감소시키는데 또는 치료하는데 사용하기
 위한 약제학적 조성물.

청구항 9

5-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-7-메톡시-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-7-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-7-[2-(파리딘-3-일메톡시)에톡시]-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(파리딘-4-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(파리딘-2-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸파페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
 N-((2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)메탄설폰아미드;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-모르폴리노퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-벤질옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메틸파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
 5,7-디플루오로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디이소프로포시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2,3-디하이드록시-프로포시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-6-모르풀린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-메틸-아세트아미드;

2-[4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-(4-메톡시-페닐)-아세트아미드;

2-[4-(4-하이드록시-부톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;

7-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;

8-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-8-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

5-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;

5,7-디메톡시-2-{3-메틸-4-[2-(5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-에톡시]-페닐}-3H-퀴나졸린-4-온;

2-{3,5-디메틸-4-[2-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;

N-{2-[4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-아세트아미드;

N-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸벤질)아세트아미드;

N-[4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-벤질]-아세트아미드;

2-{3,5-디메틸-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;

N-{2-[4-(6,8-디메톡시)-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-포름아미드;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)프로판-2-설휠아미드;

2-(4-(2-(이소프로필아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)아세트아미드;

2-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)포름아미드;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸포름아미드;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)디메틸아미노-N-설휠아미드;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)시안아미드;

2-(3,5-디메틸-4-(2-(5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

2-(3,5-디메틸-4-(2-(파리미딘-2-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

2-(4-(2-(이속사졸-3-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

2-(4-(2-(4,6-디메톡시파리미딘-2-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3,5-디메톡시페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;

2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3-메톡시-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온; 및

2-[2-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물.

유효 성분으로서의 제9항에 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 대상체에서 IL-6, VCAM-1, 또는 IL-6 및 VCAM-1에 의해 매개되는 낭성 섬유증, 심혈관 질환, 염증성 질환, 또는 암에 걸릴 위험을 감소시키는데 또는 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 급성 관상동맥 증후군, 협심증, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 경동맥 아테롬성 동맥경화증, 뇌혈관 질환, 뇌경색, 울혈성 심부전, 선천성 심장 질환, 관상 심장 질환, 관상 동맥 질환, 관상동맥 동맥경화반 안정화, 이상지질혈증(dyslipidemias), 이상지단백혈증(dyslipoproteinemias), 내피세포 기능부전, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 복합 고지혈증, 고알파지방단백혈증, 과트리글리세라이드혈증, 고베타지방단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지혈증, 간헐성 과행증, 허혈, 허혈성 재판류 손상, 허혈성 심장 질환, 심장 허혈, 대사 증후군, 다발성 경색 치매, 심근경색, 비만, 말초 혈관 질환, 재판류 손상, 재협착, 신동맥 아테롬성 동맥경화증, 류마티스성 심장 질환, 뇌졸중, 혈전 장애, 일과성 뇌허혈 발작, 알츠하이머병과 관련된 지단백질 이상(lipoprotein abnormalities), 비만과 관련된 지단백질 이상, 진성 당뇨병과 관련된 지단백질 이상, 증후군 X와 관련된 지단백질 이상, 발기부전과 관련된 지단백질 이상, 다발성 경화증과 관련된 지단백질 이상 또는 파킨슨병과 관련된 지단백질 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제2항 내지 제8항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 자궁암, 다발성 골수종, 조직종, 형질세포종, 호르몬-독립적 전립선암, 암 유도 악액질, B세포 림프종, 또는 전이성 신장 세포 암종인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-심혈관 염증성 질환이 천식, 이식후 말기 및 만성 고형 장기 이식 거부, 전신 홍반성 낭창, 눈 염증, 포도막염, 비염, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 사구체신염, 그레이브스병, 위장관 알레르기, 또는 결막염인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 비-심혈관 염증성 질환이 천식, 간 이식 거부, 심장 이식 거부, 신장 이식 거부, 증식성 사구체신염, 또는 막성 사구체신염인, 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제10항에 있어서, 상기 염증성 질환이 천식, 이식후 말기 및 만성 고형 장기 이식 거부, 전신 홍반성 낭창, 눈 염증, 포도막염, 비염, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 사구체신염, 그레이브스병, 위장관 알레르기, 또는 결막염인, 약제학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

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

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

발명의 설명

발명의 내용

[0001] 본 명세서는, 전문이 본 명세서에 참조로 인용된, 2009년 4월 22일자로 출원된 미국 가특허원 제61/171,620호의 이익을 주장한다.

[0002] 본 발명은 인터류킨-6(IL-6) 및/또는 혈관 세포 유착 분자-1(VCAM-1)을 조절하는 방법, 및 천연 발생 또는 합성 퀴나졸론 유도체를 투여함으로써, 예를 들어, 아테롬성 동맥경화증, 천식, 관절염, 암, 다발성 경화증, 건선, 및 염증성 장 질환과 같은 심혈관 및 염증성 질환들 및 관련 질환 상태들, 및 자가면역 질환(들)을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 신규한 합성 퀴나졸론 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0003] 관상 심장 질환(CHD)은 선진국에서 사망의 주요 원인으로 남아있다. CHD의 1차 원인은, 동맥 혈관 벽에서의 지질의 침착을 특징으로 하여 혈관 통로의 협소화를 유도하고 결국 혈관계의 경화를 유도하는 질환인 아테롬성 동맥경화증이다.

[0004] 아테롬성 동맥경화증은, 동맥 내피에서의 국소 손상에 의해, 이어서, 단핵구 동원 및 성숙, 및 병변에서 지질의 침착 및 포말 세포(foam cell)의 축적과 함께 동맥 내막 층에서의 평활근 세포의 증식에 의해 시작할 수 있는 것으로 일반적으로 인정된다. 죽상경화판이 발달됨에 따라, 이는 발병된 혈관 중 다수를 점진적으로 끌어내고, 결국 허혈 또는 경색을 유도할 수 있다. 따라서, 아테롬성 동맥경화증의 진행의 억제 또는 예방을 필요로

하는 환자에게서 아테롬성 동맥경화증의 진행을 억제 또는 예방하기 위한 치료를 개발하는 것이 계속 요구된다.

[0005] 심혈관 질환은 파콜레스테롤혈증, 고지혈증, 및 혈관 내피 세포 종의 혈관 세포 유착 분자-1(VCAM-1)을 포함하는 다수의 원인 인자에 관련된다. VCAM-1은 램프구, 단핵구, 호산구 및 호염기구의 유착을 촉진시킨다. 특정의 흑색종 세포는 VCAM-1을 사용하여 내피에 유착시킬 수 있고, VCAM-1은 아테롬성동맥경화성 위치에서의 단핵구 동원에 참여할 수 있다. 결과적으로, VCAM-1은 약물 표적으로서 흥미롭다.

[0006] VCAM-1 유전자는 면역글로불린(Ig) 상과의 일원이고, 사이토kin 활성화 내피 세포에 의해 발현된 세포 표면 시알로당단백질을 암호화한다. 이러한 타입-1 멤브레인 단백질은 백혈구 내피 세포 유착 및 신호 전달을 조정하고, 아테롬성 동맥경화증 및 류마티스 관절염의 발병에서 역할을 할 수 있다. CD106으로 공지되기도 한 VCAM-1은 면역계에서 여러 역할을 한다. VCAM-1 단백질은 6개 또는 7개의 면역글로불린 도메인을 함유하고, 내피 세포가 사이토킨에 의해 자극된 후에만 대혈관 및 소혈관 모두에서 발현된다.

[0007] 백혈구의 내피로의 유착은, 아테롬성 동맥경화증, 자가면역 장애 및 세균성 및 바이러스성 감염을 포함하는 다수의 염증 상태에서 기본적인 초기 사건을 나타낸다. 내피에서의 백혈구 동원은, 내피 세포의 표면에서 유도성 유착 분자 수용체가 면역 세포 상에서 이들의 카운터-수용체와 상호작용할 경우에 시작한다. 백혈구(들)의 형태(들)(예를 들면, 단핵구, 램프구, 호중구)가 동원되는 혈관 내피 세포는, 특정 유착 분자들, 예를 들어, VCAM-1, 세포내 유착 분자-1(ICAM-1) 및 E-셀렉틴을 선택적으로 발현시킴으로써 측정한다.

[0008] 아테롬성동맥경화성 병변의 초기 단계에는, VCAM-1의 국소 내피 발현이 존재하고, 인테그린 카운터-수용체 VLA-4를 발현하는 단핵 백혈구의 선택적 동원이 존재한다. 호중구가 아닌, 단핵구 및 램프구 상에서 VLA-4의 선택적 발현 때문에, VCAM-1은 단핵 백혈구의 선택적 유착을 조정하는데 중요하다. 백혈구의 포말 대식 세포로의 후속적인 전환은 광범위한 종류의 염증성 사이토킨, 성장 인자, 및 화학유인제(이는, 백혈구와 혈소판 동원, 평활근 세포 증식, 내피 세포 활성화, 및 성숙한 죽상경화판의 세포외 매트릭스 합성을 확대함을 돋는다)의 합성을 유도한다.

[0009] VCAM-1은 만성 염증성 질환, 예를 들어, 천식, 류마티스 관절염 및 당뇨병에서 매개 물질이다. 예를 들어, VCAM-1 및 ICAM-1은 천식환자에서 증가되는 것으로 공지되어 있다(참조: Pilewski et al., (1995) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 1-3; Ohkawara et al., (1995) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 4-12). VCAM-1에 의해 매개되는 비-심혈관 염증성 질환의 추가의 예는 류마티스 및 골관절염, 천식, 피부염 및 다발성 경화증을 포함한다. VCAM-1 및 ICAM-1(각각 VLA-4 및 LFA-1)을 위한 인테그린 수용체의 차단은 알레르기성 기도 반응의 난백알부민 감작된 래트 모델에서 초기 반응 및 후기 반응 둘 다를 억제한다(참조: Rabb et al., (1994) Am. J. Respir. Care Med. 149, 1186-1191). 류마티스 활막의 미세혈관에서, VCAM-1을 포함하는 내피 유착 분자의 증가된 발현이 또한 존재한다(참조: Koch et al., (1991) Lab. Invest. 64, 313-322; Morales-Ducret et al., (1992) Immunol. Lett. 32, 7-12).

[0010] VCAM-1 또는 이의 카운터 수용체 VLA-4에 대해 지시된 중화 항체는, 자발적으로 질환을 발병시키는 마우스 모델(NOD 마우스)에서 당뇨병의 개시를 지연시킬 수 있다(참조: Yang et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10494-10498; Burkly et al., (1994) Diabetes 43, 523-534; Baron et al., (1994) J. Clin. Invest. 93, 1700-1708). VCAM-1에 대한 모노클로날 항체는 또한 동종이식 거부의 동물 모델에서 유리한 효과를 가질 수 있어, VCAM-1 발현의 억제제가 또한 이식 거부를 예방하는데 유용성을 가질 수 있다는 것을 제시할 수 있다(참조: Oroez et al., (1992) Immunol. Lett. 32, 7-12).

[0011] VCAM-1은 멤브레인-결합된 형태 및 가용성 형태 둘 다에서 세포에 의해 발현된다. 상기 가용성 형태는, 시험관내에서 혈관 내피 세포의 화학주성을 유도하고, 래트의 각막에서 혈관신생 반응을 자극하는 것으로 제시되어 있다(참조: Koch et al., (1995) Nature 376, 517-519). VCAM-1의 억제제는 종양 성장 및 전이를 포함하여 혈관신생 성분을 갖는 질환을 치료하는데 잠재적인 치료학적 가치를 갖는다(참조: Folkman & Shing (1992) Biol. Chem. 10931-10934).

[0012] 심혈관 질환이 현재 선진국에서 사망 및 장애의 주요 원인이기 때문에, 이를 치료하기 위한 신규 방법 및 약제학적 제제를 확인하는 것이 강력하게 필요하다. 따라서, 염증 과정의 매개자, 예를 들어, VCAM-1에 영향을 미칠 수 있는 합성 화합물을 확인하고, 조작할 필요가 있다.

[0013] 인터류킨-6(IL-6)은 성장 자극성 및 전-염증성 활성을 나타내는 22 내지 27kDa 분비 당단백질이다. IL-6은 인터페론- β 2(IFN- β 2), IL-1-유도성 26kDa 단백질, 간세포-자극 인자. 세포독성 T-세포 분화 인자 및 B-세포 자극성 인자로서 칭명되기도 한다(참조: Trikha et al., (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665). IL-6은 원래

단핵구/대식 세포, 섬유아세포 및 내피 세포에서 동정되었다.

[0014] IL-6은 각종 세포 형태에 의해 분비되고, 이의 활성은 2개 맴브레인 당단백질, 저친화도를 갖는 IL-6을 결합시키는 80kDa 성분 수용체(IL-6R) 및 IL-6 자체를 결합시키지 않지만, 착체에 의한 IL-6의 고친화도 결합에 필요 한 130kDa의 신호-전달 성분(gp130으로 공지되기도 함)으로 이루어진 고친화도 수용체 착체에 결합시킴으로써 발휘된다. IL-6R은 트랜스멤브레인 메탈로프로테이나제에 의해 절단되어 가용성 IL-6R을 수득할 수 있다.

[0015] IL-6 수준은 다수의 감염성, 염증성 및 자가면역 질환에서의 순환에서, 일부 암에서, 감염, 외상 및 면역학적 도전에 의해 자극된 기타 사이토kin에 의한 증가된 합성과 관련하여 신속하게 증가된다(참조: Trikha et al., (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665). IL-6은 다발성 골수종(참조: Rossi et al., (2005) Bone Marrow Transplantation 36, 771-779), 림프종(참조: Emilie et al., (1994) Blood 84, 2472-2479), 신경학적 장애, 예를 들어, 신경퇴행, 별아교세포종, 및 뇌 혈관신생(참조: Campbell et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10061-10065), 자가면역 장애(예를 들면, 류마티스 관절염), 염증성 질환, 알츠하이머병, 심근경색, 파제트병, 골다공증, 고령 종양, 전립선 및 방광암(참조: Trikha et al., (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665), 패혈성 쇼크, 이식, 중추신경계의 급성 감염, 심장 점액종(참조: Wijdenes et al., (1991) mol. Immunol. 28, 1183-1192), 종양 유도 악액질(참조: Cahlin et al., (2000) Cancer Res. 60, 5488-5489), 암 관련 우울증, 및 뇌 종양에 이차적인 뇌 부종(참조: Musselman et al., (2001) Am. J. Psychiatry 158, 1252-1257)을 포함하는 각종 질환 및 장애에 연루되었다. 염증 및 IL-6은 현재 구체적으로 심장 공격에 연관되는 것으로 간주된다(참조: Taubes (2002) Science 296, 242).

[0016] 일반적으로, IL-6은 일부 염증성, 자가면역 및 종양 질환에서 비정상적으로 생성된다고 공지되었고, 추가로 IL-6의 비정상적 생성은 이를 질환의 메카니즘의 측면인 것으로 제안되었다(참조: Hirano et al., (1990) Immunol. Today, 11, 443-449; Sehgal (1990) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 195, 183-191; Grau (1990) Eur. Cytokine Net 1, 203-210; Bauer et al., (1991) Ann. Hematol. 62, 203-210; Campbell et al., (1991) J. Clin. Invest. 7, 739-742; Roodman et al., (1992) J. Clin. Invest. 89, 46-52). 특히, IL-6이 신경병리학 과정과 관련되고, 혈액 중의 이의 수준은 중추신경계를 침해하는 질환에서 증가한다는 것이 공지되었다. IL-6은 신경 세포 중의 tau 단백질의 치매-관련 인산화를 자극함으로써 tau 에피토프의 수준을 증가시키고(참조: Quintanilla et al., (2004) Exp. Cell Res. 295, 245-257), IL-6 결핍 마우스는 글루타메이트 독성에 대한 증가된 내성 및 신경 세포의 증가된 생존능을 갖는다(참조: Fisher et al., (2001) J. Neuroimmunol. 119, 1-9)는 것이 밝혀졌다. IL-6이 전암-민감성 칼슘 채널을 통해 신경 전달 물질 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA)의 칼슘 유입 신호를 증폭시키고, 이는 증가된 IL-6 수준이 중추신경계 질환에서 병리학적 변화를 유도하는데 역할을 할 수 있다는 증거를 제공한다는 것도 또한 밝혀졌다(참조: Qiu et al., (1998) 18, 10445-10456). IL-6의 비 정상적인 수준이 심장 점액종, 자궁암(참조: Kishimoto et al., (1988) Ann. Rev. Immunol. 6, 485), 다발성 골수종, 조직종(참조: Taga et al., (1987) J. Exp. Med. 166, 967), 형질세포종, 형질 세포 이상, 백혈병 및 림프종을 포함하는 혈액학적 질환(참조: Kishimoto (1989) Blood 74, 1; Taga et al., (1987) J. Exp. Med. 166, 967; Klein et al., (1991) Blood 78, 1198-1204), 증식성 사구체신염, 활성화 멀티클로날 B-세포(타입 I 내지 IV) 알레르기성 질환, 류마티스 관절염(참조: Hirano et al., (1988) Eur. J. Immunol. 18, 1797), 당뇨병(참조: Campbell et al., (1991) J. Clin. Invest. 87, 739-742), 다발성 경화증, SLE, 패혈성 쇼크, 세균성 감염, 바이러스성 감염, 골다공증(참조: Roodman et al., (1992) J. Clin. Invest. 89, 46-52; Jilka et al., (1992) Science 257, 88-91), 만성 면역결핍 증후군 및 AIDS를 포함하는 자가면역성 면역결핍 증후군(참조: Med. Immunol. 15, 195-201 (1988)), 및 염증성 장 질환을 포함하는 염증성 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염)(참조: 국제공개공보 제WO 99/47170호)을 포함하는 기타 질환에서의 병원성 메카니즘인 것으로 또한 보고되었다. IL-6이 일부 중추신경계 질환과 관련된다는 것이 공지되어 있다(참조: Frei et al., (1991) J. Neuroimmunol. 31, 147).

[0017] 인터류킨-6은 다수의 진행된 암, 예를 들어, 호르몬-독립적 전립선암에 의해 분비되고, 이러한 암의 성장 인자인 것으로 간주된다. 추가로, 암 세포에 의한 IL-6의 분비는 진행된 암의 소모 증후군 특징인 악액질을 유발하는 것으로 간주된다. 따라서, IL-6의 수준을 감소시키는 것이 이러한 암을 치료하는데 유용할 것이다. IL-6은 또한 B 세포 발달에 중추적인 역할을 한다. 상당한 항체 성분을 갖는 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염은 IL-6 수준을 감소시킴으로써 치료될 수 있었다. B 세포 증식 관련 장애, 예를 들어, 다발성 골수종 및 B 세포 림프종도 또한 IL-6 활성을 감소시켜 치료할 수 있었다. 추가로, IL-6은 골 흡수를 촉진시켜 골 리모델링에서 중요한 역할을 한다. IL-6 활성을 감소시키는 것이 골 흡수 감소 효과를 가지고, 골다공증을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0018] 따라서, 이러한 각종 질환 및 상태의 병원성 메카니즘과 관련되는 것으로 간주되는 IL-6의 수준을 감소시키려는 각종 시도가 존재하였다. 당해 분야에서는 스테로이드 제형을 사이토kin을 억제하는데 사용하지만, 이러한 의약은 연장된 기간 동안 투여되는 경우, 다수의 부작용, 예를 들어, 소화성 궤양을 유도할 수 있다.

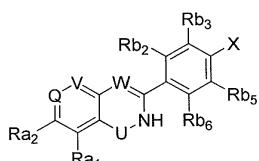
[0019] 항-IL-6 항체는 다수의 질환 및 장애를 치료하는데 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 항-IL-6 모노클로날 항체는 생체내 및 시험관내 모두에서 골수종 세포의 증식을 차단하는 것으로 나타났다(참조: Rossi et al., (2005) Bone Marrow Transplantation 36, 771-779). 만성 류마티스 관절염 환자에게 항-IL-6 항체를 투여하면 질환의 증상이 경감되는 것으로 밝혀졌다(참조: Wendling et al., (1993) J. Rheumatol. 20, 259-262). 항-IL-6 항체는 또한 AIDS-관련 림프종(참조: Emilie et al., (1994) Blood 84, 2472-2479), 및 전이성 신장 세포암종(참조: Blay et al., (1997) Int. J. Cancer 72, 424-430)을 치료하는데 효과적인 것으로 나타났다. 각종 기타 질환 및 장애를 치료하기 위해 항-IL-6 항체를 투여함을 포함하는 임상 결과는 문헌(참조: Trikha et al., (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665)에 요약된다.

[0020] 따라서, 본 발명은 포유동물에게 하나 이상의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여함으로써, 포유동물에게서 인터류킨-6(IL-6) 및 혈관 세포 유착 분자-1(VCAM-1)을 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 포유동물에게 하나 이상의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여함으로써, 포유동물에게서 예를 들어 아테롬성 동맥경화증, 천식, 관절염, 암, 다발성 경화증, 건선, 및 염증성 장 질환과 같은 심혈관 및 염증성 질환들, 및 자가면역 질환(들)을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 신규 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 상기 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0021] 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 화학식 I 및 II의 화합물은 당해 화합물을 수용하는 개체에서의 IL-6 및/또는 VCAM-1의 발현을 억제함으로써 작용하는 것으로 간주된다. 그러나, 작용 메카니즘과 무관하게, 하나 이상의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물을 투여하면 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1의 수준을 감소시키고, 그 결과로써 심혈관 및/또는 염증성 질환을 치료하거나 이의 발병률을 감소시킨다.

[0022] 본 발명의 하나의 측면은, IL-6 및/또는 VCAM-1의 감소를 필요로 하는 개체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성체, 토우토머, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 투여함을 포함하는, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0023] 화학식 I



[0024]

[0025] 상기 화학식 I에서,

[0026]

Q는 N 및 CR₃으로부터 선택되고;

[0027]

V는 N 및 CR₄로부터 선택되고;

[0028]

W는 N 및 CH로부터 선택되고;

[0029]

U는 C=O, C=S, SO₂, S=O 및 SR₁로부터 선택되고;

[0030]

X는 OH, SH, NH₂, S(O)H, S(O)₂H, S(O)₂NH₂, S(O)NH₂, NHAc 및 NHSO₂Me로부터 선택되고;

[0031]

Ra₁, Ra₃ 및 Ra₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0032]

Ra₂는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 아미노, 아미드, 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0033]

Rb₂ 및 Rb₆은 독립적으로 수소, 메틸 및 불소로부터 선택되고;

[0034]

Rb₃ 및 Rb₅는 독립적으로 수소, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되고;

- [0035] Rb₂와 Rb₃ 및/또는 Rb₅와 Rb₆은 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고,
- [0036] 단, Ra₁, Ra₂, Ra₃ 및 Ra₄ 중의 하나 이상은 수소가 아니다.
- [0037] 특정 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물 또는 이의 임체이성체, 토우토며, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 투여함을 포함한다.
- [0038] 화학식 II
-
- [0039]
- [0040] 상기 화학식 II에서,
- [0041] P는 N 및 CRa₁로부터 선택되고;
- [0042] V는 N 및 CRa₄로부터 선택되고;
- [0043] W는 N 및 CH로부터 선택되고;
- [0044] U는 C=O, C=S, SO₂, S=O 및 SR₁로부터 선택되고;
- [0045] X는 O, S, CH₂ 및 NH로부터 선택되고;
- [0046] Ra₁, Ra₃ 및 Ra₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 및 할로겐으로부터 선택되고;
- [0047] Ra₂는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 헤테로사이클, 아미드, 아미노, 플루오로, 및 브로모로부터 선택되고;
- [0048] Rb₂ 및 Rb₆은 독립적으로 수소, 메틸, 및 플루오라이드로부터 선택되고;
- [0049] Rb₃ 및 Rb₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 및 아미노로부터 선택되고;
- [0050] Rb₂와 Rb₃ 및/또는 Rb₅와 Rb₆은 연결되어 사이클로알킬, 페닐, 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0051] Rd는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서, Rd는 Rb₃ 또는 Rb₅에 연결되어 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0052] 단, Ra₁, Ra₂, Ra₃ 및 Ra₄ 중의 하나 이상은 수소가 아니고;
- [0053] -XRd가 -OCH₂CH₂OH이면, Rb₃은 피롤리딘이 아니고;
- [0054] -XRd가 -OMe이면, Ra₂는 -CH₂모르폴리노가 아니다.
- [0055] 정의
- [0056] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 다음의 단어들, 구들 및 기호들은 일반적으로 이들이 사용되는 문맥이 다르게 기술되는 정도를 제외하고는 이하 제시된 의미를 갖는 것으로 간주된다. 다음 약어들 및 용어들은 전반에 걸쳐 지시된 의미를 갖는다:
- [0057] 용어 "화학식 I의 화합물" 및 "화학식 II의 화합물"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 임의의 임체이성체, 토우토며 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것으로 의도된다. 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 또한, 예를 들면, 이들 화합물의 다형체, 유사다형체, 용매화물, 수화물, 용매화되지 않은 다형체(무수물 포함), 구조적 다형체 및 무정형 형태 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는, 이들 화합물의 결정질 및 무정형 형태를 포함한다. "결정질 형태", "다형체" 및 "신규한 형태"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있고, 특정한 결정질 또는 무정형 형태가 언급되지 않는 경우, 예를 들면, 다형체, 유사다형체, 용매화물, 수화물, 용

매화되지 않은 다형체(무수물 포함), 구조적 다형체 및 무정형 형태 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 화합물의 모든 결정질 및 무정형 형태가 포함됨을 의미한다. 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물은 또한 킬레이트, 비-공유 착물, 전구약물 및 이들의 혼합물을 포함하는 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 형태를 포함한다.

[0058] 상기 기재된 바와 같이, 전구약물은 또한 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 범위에 속한다. 몇몇 양태에서, 본 명세서에 기재된 "전구약물"은 환자에게 투여되는 경우, 예를 들면, 전구약물의 대사 처리시 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물이 되는 임의의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물에서 카복실산 그룹과 같은 작용성 그룹의 유도체를 포함한다. 카복실산 그룹의 전구약물의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 카복실산 에스테르, 예를 들면, 알킬 에스테르, 하이드록시알킬 에스테르, 아릴알킬 에스테르 및 아릴옥시알킬 에스테르를 포함한다.

[0059] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 용어 "화학식 I의 화합물" 및 "화학식 II의 화합물"은 화합물의 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게는, "염"은 염의 용매화물을 포함한다. 적합한 용매화물은 약제학적으로 허용되는 용매화물, 예를 들면, 일수화물 및 반수화물을 포함하는 수화물이다.

[0060] "킬레이트"는 2개(또는 그 이상)의 위치에서 금속 이온에 대한 화합물의 배위에 의해 형성된다. 용어 "화합물"은 화합물의 킬레이트를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게는, "염"은 염의 킬레이트를 포함한다.

[0061] "비공유 착물"은 화합물과 또 다른 분자의 상호작용에 의해 형성되고, 여기서, 공유 결합은 화합물과 분자 사이에서 형성되지 않는다. 예를 들면, 착화는 반 데르 빌스 상호작용, 수소 결합 및 정전기적 상호작용(또한 이온 결합이라고도 불린다)을 통해 발생할 수 있다. 이러한 비공유 착물은 용어 "화합물"에 포함된다.

[0062] 본 명세서에 사용된 "심혈관 질환"은 VCAM-1 및/또는 IL-6에 의해 매개되는 심장 및 순환계의 질환, 장애 및 상태를 의미한다. 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애를 포함하는 예시적인 심혈관 질환으로는 급성 관상동맥 증후군, 협심증, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 경동맥 아테롬성 동맥경화증, 뇌혈관 질환, 뇌경색, 울혈성 심부전, 선천성 심장 질환, 관상 심장 질환, 관상 동맥 질환, 관상동맥 동맥경화반 안정화, 이상지질혈증(dyslipidemias), 이상지단백혈증(dyslipoproteinemias), 내피세포 기능부전, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 복합 고지혈증, 고알파지방단백혈증, 파트리글리세라이드혈증, 고베타지방단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지혈증, 간헐성 과행증, 허혈, 허혈성 재판류 손상, 허혈성 심장 질환, 심장 허혈, 대사 증후군, 다발성 경색 치매, 심근경색, 비만, 말초 혈관 질환, 재판류 손상, 재협착, 신동맥 아테롬성 동맥경화증, 류마티스성 심장 질환, 뇌졸중, 혈전 장애, 일파성 뇌허혈 발작, 및 알츠하이머병과 관련된 지단백질 이상(lipoprotein abnormalities), 비만과 관련된 지단백질 이상, 진성 당뇨병과 관련된 지단백질 이상, 증후군 X와 관련된 지단백질 이상, 발기부전과 관련된 지단백질 이상, 다발성 경화증과 관련된 지단백질 이상, 파킨슨병과 관련된 지단백질 이상 및 염증성 질환과 관련된 지단백질 이상을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0063] 본 명세서에 사용된 "염증성 질환"은 VCAM-1 및/또는 IL-6에 의해 매개되는 질환, 장애 및 상태를 의미한다. 예시적인 염증성 질환은 관절염, 천식, 피부염, 건선, 낭성 섬유증, 이식후 말기 및 만성 고형 장기 이식 거부, 다발성 경화증, 전신 홍반성 낭창, 염증성 장 질환, 자가면역 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 혈관병증, 눈 염증, 포도막염, 비염, 허혈-재판류 손상, 혈관성형후 재협착, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 사구체신염, 그레이브스병, 위장관 알레르기, 결막염, 아테롬성 동맥경화증, 관상 동맥 질환, 협심증 및 소동맥 질환을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0064] "개체"는 치료, 관찰 또는 실험의 개체였거나 이러한 개체일 수 있는 동물, 예를 들어, 포유동물을 의미한다. 본 발명에 기술된 방법은 사람 치료 및 수의 분야 모두에 유용할 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 개체는 사람이다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 인식 가능한 증후군의 완화를 의미한다. 또 다른 양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 환자가 필수적으로 인식 가능하지는 않는 하나 이상의 측정 가능한 물리적 매개변수의 완화를 의미한다. 또 다른 양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 진행의 감소, 물리적으로는, 예를 들면, 인식할 수 있는 증상의 안정화, 생리적으로는, 예를 들면, 물리적 매개변수의 안정화, 또는 둘 다를 의미한다. 또 다른 양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 발병을 지연시킴을 의미한다. 예를 들면, 콜레스테롤 장애를 치료하는 것은 혈액 콜레스테롤 수준을 감소 시킴을 포함할 수 있다.

[0066] 본 명세서에 사용된 "예방" 또는 "예방하는"은 소정의 질환 또는 장애가 발병될 위험을 감소시킴을 의미한다.

- [0067] 두 문자 또는 기호 사이에 존재하는 것이 아닌 대시("-")를 사용하여 치환체에 대한 결합점을 지시한다. 예를 들어, -CONH_2 는 탄소 원자를 통해 결합된다.
- [0068] "임의의" 또는 "임의로"는 이어서 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 설명이 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 이하 기술되는 바와 같은 "아릴" 및 "치환된 아릴" 둘 다를 포함한다. 당해 분야의 숙련가는 하나 이상의 치환체를 함유하는 임의의 그룹과 관련하여, 이러한 그룹이 입체적으로 비실용적이고, 합성적으로 불가능하고/하거나 본질적으로 불안정한 치환 또는 치환 패턴을 도입하지 않는 것을 의도함을 이해한다.
- [0069] 본 명세서에 사용된 용어 "아실"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴에 부착된 카보닐 라디칼을 의미한다. 예시적인 아실 그룹은 아세틸, 포르밀, 프로피오닐, 벤조일 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0070] 본 명세서에 사용된 용어 "알데히드" 또는 "포르밀"은 $-\text{CHO}$ 를 의미한다.
- [0071] 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 본 명세서에서 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_{22})\text{알케닐}$, $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_8)\text{알케닐}$ 및 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)\text{알케닐}$ 로 각각 칭명되는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화된 직쇄 또는 측쇄 탄화수소, 예를 들어, 2개 내지 22개, 2개 내지 8개, 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 측쇄 그룹을 의미한다. 예시적인 알케닐 그룹은 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0072] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시"는 산소에 부착된 알킬 그룹(-0-알킬)을 의미한다. "알콕시" 그룹은 또한 산소에 부착된 알케닐 그룹("알케닐옥시") 또는 산소에 부착된 알키닐 그룹("알키닐옥시")을 포함한다. 예시적인 알콕시 그룹은 본 명세서에서 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{22})\text{알콕시}$, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)\text{알콕시}$ 및 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)\text{알콕시}$ 로 각각 칭명되는 1개 내지 22개, 1개 내지 8개, 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹을 갖는 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 알콕시 그룹은 메톡시 및 에톡시를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0073] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 본 명세서에서 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{22})\text{알킬}$, $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)\text{알킬}$ 및 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)\text{알킬}$ 로 각각 칭명되는 포화된 직쇄 또는 측쇄 탄화수소, 예를 들어, 1개 내지 22개, 1개 내지 8개, 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 측쇄 그룹을 의미한다. 예시적인 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 햅틸, 옥틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0074] 본 명세서에 사용된 용어 "알키닐"은 본 명세서에서 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_{22})\text{알키닐}$, $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_8)\text{알키닐}$ 및 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)\text{알키닐}$ 로 각각 칭명되는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화된 직쇄 또는 측쇄 탄화수소, 예를 들어, 2개 내지 22개, 2개 내지 8개, 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 측쇄 그룹을 의미한다. 예시적인 알키닐 그룹은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐, 4-메틸-1-부티닐, 4-프로필-2-펜티닐, 및 4-부틸-2-헥시닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0075] 본 명세서에 사용된 용어 "아미드"는 형태 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{R}_b)-$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_c$ (여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 수소로부터 선택된다)를 의미한다. 아미드는 탄소, 질소, R_b 또는 R_c 를 통해 또 다른 그룹에 부착될 수 있다. 아미드는 또한 사이클릭일 수 있고, 예를 들면 R_b 및 R_c 는 결합되어 3원 내지 12원 환, 예를 들어, 3원 내지 10원 환 또는 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있다. 용어 "아미드"는 그룹, 예를 들어, 살폰아미드, 우레아, 우레이도, 카바메이트, 카bam 산 및 이의 사이클릭 변형물을 포함한다. 용어 "아미드"는 또한 카복시 그룹에 부착된 아미드 그룹, 예를 들면, -아미드-COOH 또는 염, 예를 들어, -아미드-COONa, 카복시 그룹에 부착된 아미노 그룹(예를 들면, -아미노-COOH 또는 염, 예를 들어, -아미노-COONa)을 포함한다.
- [0076] 본 명세서에 사용된 용어 "아민" 또는 "아미노"는 형태 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_e-$ (여기서, R_d 및 R_e 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴 및 수소로부터 독립적으로 선택된다)를 의미한다. 아미노는 질소를 통해 모분자 그룹에 부착될 수 있다. 아미노는 또한 사이클

력일 수 있고, 예를 들면 R_d 및 R_e 중 임의의 2개는 함께 또는 N과 결합하여 3원 내지 12원 환(예를 들면, 모르풀리노 또는 피페리디닐)을 형성할 수 있다. 용어 아미노는 또한 임의의 아미노 그룹의 상응하는 4급 암모늄염을 포함한다. 예시적인 아미노 그룹은 알킬아미노 그룹(여기서, R_d 또는 R_e 중 하나 이상은 알킬 그룹이다)을 포함한다.

[0077] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 모노-, 바이- 또는 다른 다중-카보사이클릭, 방향족 환 시스템을 의미한다. 아릴 그룹은 임의로 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 하나 이상의 환에 융합될 수 있다. 본 발명의 아릴 그룹은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 살파이드, 살피닐, 살포닐, 살폰산, 살폰아미드 및 티오케톤으로부터 선택된 그룹으로 치환될 수 있다. 예시적인 아릴 그룹은 폐닐, 툴릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐 및 나프틸 뿐만 아니라, 벤조-융합된 카보사이클릭 잔기, 예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 아릴 그룹은 또한 본 명세서에서 "(C_6)아릴"이라 칭명되는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 상기 환은 6개의 탄소 원자를 포함한다)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0078] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 치환기를 갖는 알킬 그룹(예를 들면, -아릴-알킬-)을 의미한다. 예시적인 아릴알킬 그룹으로는 본 명세서에서 "(C_6)아릴알킬"이라 칭명되는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 상기 환은 6개의 탄소 원자를 포함한다)을 갖는 아릴알킬을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0079] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴옥시"는 산소 원자에 부착된 아릴 그룹을 의미한다. 예시적인 아릴옥시 그룹은 본 명세서에서 "(C_6)아릴옥시"라 칭명되는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 상기 환은 6개의 탄소 원자를 포함한다)을 갖는 아릴옥시를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0080] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴티오"는 황 원자에 부착된 아릴 그룹을 의미한다. 예시적인 아릴티오 그룹은 본 명세서에서 "(C_6)아릴티오"라 칭명되는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 상기 환은 6개의 탄소 원자를 포함한다)을 갖는 아릴티오를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0081] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴설포닐"은 살포닐 그룹에 부착된 아릴 그룹, 예를 들면, -S(O)₂-아릴-을 의미한다. 예시적인 아릴설포닐 그룹은 본 명세서에서 "(C_6)아릴설포닐"이라 칭명되는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 상기 환은 6개의 탄소 원자를 포함한다)을 갖는 아릴설포닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0082] 본 명세서에 사용된 용어 "벤질"은 그룹 -CH₂-페닐을 의미한다.

[0083] 본 명세서에 사용된 용어 "바이사이클릭 아릴"은 또 다른 방향족 또는 비방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환에 융합된 아릴 그룹을 의미한다. 예시적인 바이사이클릭 아릴 그룹은 나프틸 또는 이의 부분적으로 환원된 형태, 예를 들어, 디-, 테트라-, 또는 헥사하이드로나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0084] 본 명세서에 사용된 용어 "바이사이클릭 헤테로아릴"은 또 다른 방향족 또는 비방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환에 융합된 헤테로아릴 그룹을 의미한다. 예시적인 바이사이클릭 헤테로아릴은 5,6-융합 또는 6,6-융합 시스템(여기서, 하나의 환 또는 둘 다의 환은 헤테로원자를 함유한다)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 "바이사이클릭 헤테로아릴"은 또한 융합된 방향족 시스템(여기서, 하나의 환 또는 둘 다의 환은 헤테로원자를 함유한다)의 환원되거나 부분적으로 환원된 형태를 포함한다. 환 시스템은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 바이사이클릭 시스템은 임의로 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 케톤, 니트로, 포스페이트, 살파이드, 살피닐, 살포닐, 살폰산, 살폰아미드 및 티오케톤으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다. 예시적인 바이사이클릭 헤테로아릴은 퀴나졸리닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아졸릴, 벤조페리디닐 및 벤조푸라닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0085] 본 명세서에 사용된 용어 "카바메이트"는 -R_gOC(O)N(R_h)-, -R_gOC(O)N(R_h)R_j- 또는 -OC(O)NR_hR_j(여기서, R_g, R_h 및 R_j는 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로

사이클릴 및 수소로부터 선택된다)를 형성한다. 예시적인 카바메이트는, 예를 들면, 아릴카바메이트 또는 헤테로아릴카바메이트(여기서, R_g , R_h 및 R_j 중 하나 이상은 아릴 또는 헤테로아릴, 예를 들어, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 독립적으로 선택됨)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0086] 본 명세서에 사용된 용어 "카보닐"은 $-C(O)-$ 를 의미한다.

[0087] 본 명세서에 사용된 용어 "카복시"는 $-COOH$ 또는 이의 상응하는 카복실레이트 염(예를 들면, $-COONa$)을 의미한다. 용어 카복시는 또한 "카복시카보닐," 예를 들면, 카보닐 그룹에 부착된 카복시 그룹, 예를 들면, $-C(O)-COOH$ 또는 염, 예를 들어, $-C(O)-COONa$ 를 포함한다.

[0088] 본 명세서에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 의미한다.

[0089] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알콕시"는 산소에 부착된 사이클로알킬 그룹을 의미한다.

[0090] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 사이클로알칸으로부터 유도된 본 명세서에서 "(C_3-C_8)사이클로알킬"이라 칭명되는 3개 내지 12개의 탄소, 또는 3개 내지 8개의 탄소의 포화되거나 불포화된 사이클릭, 바이사이클릭 또는 브릿징된 바이사이클릭 탄화수소 그룹을 의미한다. 예시적인 사이클로알킬 그룹은 사이클로헥산, 사이클로헥센, 사이클로펜탄 및 사이클로펜텐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 사이클로알킬 그룹은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설폰산, 설폰아미드 및 티오케톤으로 치환될 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 다른 사이클로알킬 포화되거나 불포화된 아릴 또는 헤테로사이클릴 그룹에 융합될 수 있다.

[0091] 본 명세서에 사용된 용어 "디카복실산"은 2개 이상의 카복실산 그룹, 예를 들어, 포화된 및 불포화된 탄화수소 디카복실산 및 이들의 염을 함유하는 그룹을 의미한다. 예시적인 디카복실산은 알킬 디카복실산을 포함한다. 디카복실산은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 수소, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설폰산, 설폰아미드 및 티오케톤으로 치환될 수 있다. 디카복실산은 석신산, 글루타르산, 아디프산, 수베르산, 세박산, 아젤라산, 말레산, 프탈산, 아스파르트산, 글루탐산, 말론산, 푸마르산, (+)/(-)-말산, (+)/(-) 타르타르산, 이소프탈산, 및 테레프탈산을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 디카복실산은 추가로 이들의 카복실산 유도체, 예를 들어, 무수물, 이미드, 하이드라지드(예를 들면, 석신산 무수물 및 석신아미드)를 포함한다.

[0092] 용어 "에스테르"는 구조 $-C(O)O-$, $-C(O)O-R_j-$, $-R_kC(O)O-R_j-$ 또는 $-R_kC(O)O-$ (여기서, 0는 수소에 결합되지 않고, R_j 및 R_k 는 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 에테르, 할로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다)를 의미한다. R_k 는 수소일 수 있지만, R_j 는 수소일 수 없다. 에스테르는 사이클릭일 수 있고, 예를 들면, 탄소 원자 및 R_j , 산소 원자 및 R_k 또는 R_j 및 R_k 는 결합되어 3원 내지 12원 환을 형성할 수 있다. 예시적인 에스테르는 알킬 에스테르(여기서, R_j 또는 R_k 중 하나 이상은 알킬, 예를 들어, $-O-C(O)-$ 알킬, $-C(O)-O-$ 알킬- 및 -알킬- $C(O)-O-$ 알킬-이다)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 에스테르는 또한, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴 에스테르(여기서, R_j 또는 R_k 중 하나 이상은 헤테로아릴 그룹, 예를 들어, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진, 예를 들어, 니코티네이트 에스테르이다)를 포함한다. 예시적인 에스테르는 또한 구조 $-R_kC(O)O-$ 를 갖는 역 에스테르(reverse ester)(여기서, 상기 산소는 모분자에 부착된다)를 포함한다. 예시적인 역 에스테르는 석시네이트, D-아르기니네이트, L-아르기니네이트, L-리시네이트 및 D-리시네이트를 포함한다. 에스테르는 또한 카복실산 무수물 및 산 할라이드를 포함한다.

[0093] 용어 "에테르"는 구조 $-R_lO-R_m-$ (여기서, R_l 및 R_m 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 에테르일 수 있다)을 의미한다. 에테르는 R_l 및 R_m 을 통해 모분자 그룹에 부착될 수 있다. 예시적인 에테르는 알콕시알킬 및 알콕시아릴 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 에테르는 또한, 예를 들면, 폴리에테르(여기서, R_l 및 R_m 중 하나 또는 둘 다는 에테르이다)를 포함한다.

[0094] 본 명세서에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐" 또는 "Hal"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

- [0095] 본 명세서에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 그룹을 의미한다. "할로알킬"은 또한 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알케닐 또는 알키닐 그룹을 포함한다.
- [0096] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들면, 1개 내지 3개의 헤테로원자, 예를 들어, 질소, 산소, 및 황을 함유하는 모노-, 바이- 또는 다중-사이클릭, 방향족 환 시스템을 의미한다. 헤테로아릴은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 케톤, 니트로, 포스페이트, 살파이드, 살피닐, 살포닐, 살폰산, 살폰아미드 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤�테로아릴은 또한 비방향족 환에 융합될 수 있다. 헤�테로아릴 그룹의 예시적인 예로는 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 피라질, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, (1,2,3)-트리아졸릴, (1,2,4)-트리아졸릴, 피라지닐, 피리미딜릴, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 폐닐, 이속사졸릴, 및 옥사졸릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 헤�테로아릴 그룹은 본 명세서에서 "(C₂-C₅)헤테로아릴"이라 칭명되는 모노사이클릭 방향족 환(여기서, 상기 환은 2개 내지 5개의 탄소 원자 및 1개 내지 3개의 헤�테로원자를 포함한다)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0097] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로사이클," "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤�테로원자를 함유하는 포화되거나 불포화된 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 환을 의미한다. 헤�테로사이클은 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있다. 헤�테로사이클은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 살파이드, 살피닐. 살포닐, 살폰산, 살폰아미드 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤�테로사이클은 또한 바이사이클릭, 트리사이클릭 및 테트라사이클릭 그룹(상기 헤�테로사이클릭 환 중 어느 것은 아릴, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 환에 융합된다)을 포함한다. 예시적인 헤�테로사이클은 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 바이오티닐, 신놀리닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로인돌릴, 디하이드로페라닐, 디하이드로티에닐, 디티아졸릴, 푸릴, 호모페리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리미딜, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-오닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살로일, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 티오모르폴리닐, 티오피라닐 및 트리아졸릴을 포함한다.
- [0098] 본 명세서에 사용된 용어 "하이드록시" 및 "하이드록실"은 -OH를 의미한다.
- [0099] 본 명세서에 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 알킬 그룹에 부착된 하이드록시를 의미한다.
- [0100] 본 명세서에 사용된 용어 "하이드록시아릴"은 아릴 그룹에 부착된 하이드록시를 의미한다.
- [0101] 본 명세서에 사용된 용어 "케톤"은 구조 -C(O)-R_n(예를 들면, 아세틸, -C(O)CH₃ 또는 -R_n-C(O)-R₀-)를 의미한다. 케톤은 R_n 또는 R₀를 통해 또 다른 그룹에 부착될 수 있다. R_n 또는 R₀는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 아릴일 수 있거나, 또는 R_n 또는 R₀는 결합되어 3원 내지 12원 환을 형성할 수 있다.
- [0102] 본 명세서에 사용된 용어 "모노에스테르"는 디카복실산의 유사체(여기서, 카복실산 중 하나는 에스테르로서 작용화되고, 다른 카복실산은 유리 카복실산 또는 카복실산의 염이다)를 의미한다. 모노에스테르의 예로는 석신산, 글루타르산, 아디프산, 수베르산, 세박산, 아젤라산, 옥살산 및 말레산의 모노에스테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0103] 본 명세서에 사용된 용어 "니트로"는 -NO₂를 의미한다.
- [0104] 본 명세서에 사용된 용어 "퍼플루오로알콕시"는 수소 원자 모두가 불소 원자로 대체된 알콕시 그룹을 의미한다.
- [0105] 본 명세서에 사용된 용어 "퍼플루오로알킬"은 수소 원자 모두가 불소 원자로 대체된 알킬 그룹을 의미한다. 예시적인 퍼플루오로알킬 그룹은 C₁-C₅ 퍼플루오로알킬, 예를 들어, 트리플루오로메틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

- [0106] 본 명세서에 사용된 용어 "퍼플루오로사이클로알킬"은 수소 원자 모두가 불소 원자로 대체된 사이클로알킬 그룹을 의미한다.
- [0107] 본 명세서에 사용된 용어 "페닐"은 6원 카보사이클릭 방향족 환을 의미한다. 페닐 그룹은 또한 사이클로헥산 또는 사이클로펜탄 환에 융합될 수 있다. 페닐은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설폰산, 설폰아미드 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0108] 본 명세서에 사용된 용어 "포스페이트"는 구조 $-OP(O)O_2-$, $-R_xOP(O)O_2-$, $-OP(O)O_2R_y-$ 또는 $-R_xOP(O)O_2R_y-$ (여기서, R_x 및 R_y 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 수소일 수 있다)를 의미한다.
- [0109] 본 명세서에 사용된 용어 "설파이드"는 구조 $-R_zS-$ (여기서, R_z 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴일 수 있다)를 의미한다. 설파이드는 3원 내지 12원 환을 형성하는 사이클릭일 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "알킬설파이드"는 황 원자에 부착된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0110] 본 명세서에 사용된 용어 "설피닐"은 구조 $-S(O)O-$, $-R_pS(O)O-$, $-R_pS(O)OR_q-$ 또는 $-S(O)OR_q-$ (여기서, R_p 및 R_q 는 알킬, 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴 및 하이드록실일 수 있다)를 의미한다. 예시적인 설피닐 그룹은 알킬설피닐(여기서, R_p 또는 R_q 중 하나 이상은 알킬, 알케닐 또는 알키닐이다)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0111] 본 명세서에 사용된 용어 "설폰아미드"는 구조 $-(R_r)-N-S(O)_2-R_s-$ 또는 $-R_t(R_r)-N-S(O)_2-R_s$ (여기서, R_t , R_r 및 R_s 는, 예를 들면, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴일 수 있다)를 의미한다. 예시적인 설폰아미드는 알킬설폰아미드(예를 들면, R_s 는 알킬이다), 아릴설폰아미드(예를 들면, R_s 는 아릴이다), 사이클로알킬 설폰아미드(예를 들면, R_s 는 사이클로알킬이다) 및 헤�테로사이클릴 설폰아미드(예를 들면, R_s 는 헤테로사이클릴이다)를 포함한다.
- [0112] 본 명세서에 사용된 용어 "설포네이트"는 $-OSO_3-$ 를 의미한다. 설포네이트는 염, 예를 들어, $-OSO_3Na$, $-OSO_3K$ 및 산 $-OSO_3H$ 를 포함한다.
- [0113] 용어 "설폰산"은 $-SO_3H-$ 및 이의 상응하는 염(예를 들면, $-SO_3K-$, $-SO_3Na-$)를 의미한다.
- [0114] 본 명세서에 사용된 용어 "설포닐"은 구조 R_uSO_2- (여기서, R_u 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴일 수 있다)(예를 들면, 알킬설포닐)를 의미한다. 본 명세서에 사용된 용어 "알킬설포닐"은 설포닐 그룹에 부착된 알킬 그룹을 의미한다. "알킬설포닐" 그룹은 임의로 알케닐 또는 알키닐 그룹을 함유할 수 있다.
- [0115] 용어 "티오케톤"은 구조 $-R_v-C(S)-R_w-$ 를 의미한다. 케톤은 R_v 또는 R_w 를 통해 또 다른 그룹에 부착될 수 있다. R_v 또는 R_w 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 아릴일 수 있거나, 또는 R_v 또는 R_w 는 결합되어 3원 내지 12원 환을 형성할 수 있다.
- [0116] "알킬" 그룹은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설폰산, 설폰아미드, 티오케톤, 우레이도 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되거나 또는 차단되거나 또는 분지화될 수 있다. 치환기는 분지화되어 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성할 수 있다.
- [0117] "알케닐", "알키닐", "알콕시", "아미노" 및 "아미드" 그룹은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카바메이트, 카보닐, 카복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설폰산, 설폰아미드, 티오케톤, 우레이도 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환되거나 또는 차단되거나 또는 분지될 수 있다. 치환기는 분지되어 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클 또는 사

이클로알킬을 형성할 수 있다.

- [0118] 본 명세서에 사용된 "적합한 치환기"는 본 발명의 화합물 또는 이를 제조하는데 유용한 중간체의 합성 또는 약제학적 유용성을 무효로 하지 않는 그룹을 의미한다. 적합한 치환기의 예로는 C₁₋₂₂, C₁₋₈ 및 C₁₋₆ 알킬, 알케닐 또는 알키닐; C₁₋₆ 아릴, C₂₋₅ 헤테로아릴; C₃₋₇ 사이클로알킬; C₁₋₂₂, C₁₋₈ 및 C₁₋₆ 알콕시; C₆ 아릴옥시; -CN; -OH; 옥소; 할로, 카복시; 아미노, 예를 들어, -NH(C₁₋₂₂, C₁₋₈ 또는 C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₂₂, C₁₋₈ 및 C₁₋₆ 알킬)₂, -NH((C₆)아릴) 또는 -N((C₆)아릴)₂; 포르밀; 케톤, 예를 들어, -CO(C₁₋₂₂, C₁₋₈ 및 C₁₋₆ 알킬), -CO((C₆ 아릴) 에스테르, 예를 들어, -CO₂(C₁₋₂₂, C₁₋₈ 및 C₁₋₆ 알킬) 및 -CO₂(C₆ 아릴)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 화합물의 안정성 및 약리학적 및 합성 활성을 기초로 하여 적합한 치환기를 용이하게 선택할 수 있다.
- [0119] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적 투여에 혼화성인 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 피복물, 등장성 및 흡수 지연 제제 등을 의미한다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 용도는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 상기 조성물은 또한 보조적, 추가적 또는 향상된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수도 있다.
- [0120] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 조성물"은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0121] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 프로드럭"은 합당한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비율을 보상하고, 이의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드럭 뿐만 아니라, 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 쓰비터이온 형태를 말한다. 논의는 문헌(참조: Higuchi et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems" ACS Symposium Series, Vol. 14.) 및 문헌(참조: Roche, E.B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에 기재되어 있고, 이를 둘 다 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다.
- [0122] 용어 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은 본 발명의 조성물에서 사용된 화합물 중에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 그룹의 염을 의미한다. 자연에서 염기성인 본 발명의 조성물 중에 함유된 화합물은 다양한 무기 및 유기 산과 함께 많은 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하기 위해 사용할 수 있는 산은, 비독성 산 부가염, 즉, 설페이트, 시트레이트, 마테이트(matate), 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탠네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이다. 아미노 잔기를 포함하는 본 발명의 조성물 중에 포함된 화합물은 상기 언급한 산 이외에 다양한 아미노산과 함께 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 자연에서 산성인 본 발명의 조성물 중에 포함된 화합물은 다양한 약리학적으로 허용되는 양이온과 함께 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염 및, 특히, 칼슘염, 마그네슘염, 나트륨염, 리튬염, 아연염, 칼륨염 및 철염을 포함한다.
- [0123] 또한, 본 명세서에 개시된 화합물이 산 부가 염으로서 수득되는 경우, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화하여 수득할 수 있다. 반대로, 상기 생성물이 유리 염기인 경우, 부가 염, 특히 약제학적으로 허용되는 부가 염은, 유리 염기를 적합한 유기 용매에 용해시키고, 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하는 통상의 절차에 따라 용액을 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은 약제학적으로 허용되는 무독성 부가 염을 제조하는데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인식할 것이다.
- [0124] 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서, 입체이성체, 예를 들어, 기하 이성체, 에난티오머 또는 부분입체이성체로서 존재한다. 본 명세서에서 사용될 때 용어 "입체이성체"는 모든 기하이성체, 에난티오머 또는 부분입체이성체로 이루어진다. 이러한 화합물은 입체생성 탄소 원자 주위의 치환기의 배열에 따라 기호 "R" 또는 "S"로 칭할 수 있다. 본 발명은 이러한 화합물의 다양한 입체이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 입체이성체는 에난티오머 및 부분입체이성체를 포함한다. 에난티오머 또는 부분입

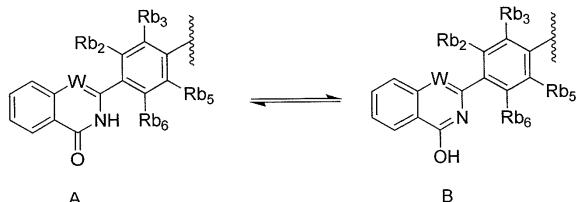
체이성체의 혼합물은 명명법에서 "(±)"로 지정할 수 있지만, 숙련가는 구조가 키랄 중심 함축성을 나타낼 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0125] 본 발명의 화합물의 개별적인 입체이성체는 비대칭 또는 입체생성 중심을 함유하는 시판되는 출발 물질로부터, 또는 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 분할(resolution) 방법에 따른 라세미체 혼합물의 제조에 의해 합성하여 제조할 수 있다. 이러한 분할 방법은 (1) 키랄 보조체에 대한 에난티오머의 혼합물의 부착, 생성되는 부분입체이성체의 혼합물의 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 분리, 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학 활성 분할제(resolving agent)를 이용하는 염 형성, 또는 (3) 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서 광학 에난티오머의 혼합물의 직접 분리로 예시된다. 입체이성체 혼합물은 또한, 예를 들어, 키랄상 가스 크로마토그래피, 키랄상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 착물로서 화합물을 결정화시키는 것 또는 키랄 용매 중에서 당해 화합물을 결정화시키는 것과 같은 널리 공지된 방법에 의해 이들의 성분 입체이성체로 분리할 수 있다. 입체이성체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 입체이성체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 수득할 수 있다.

[0126] 기하 이성체는 또한 본 발명의 화합물 중에 존재할 수 있다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기의 배열 또는 카보사이클릭 환 주위의 치환기의 배열로부터 수득된 다양한 기하 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "Z" 또는 "E" 배열(여기서, 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준법에 따라 사용된다)로 존재한다고 지시된다. 달리 기재되지 않은 한, 이중 결합을 나타내는 구조는 E 및 Z 이성체 둘 다를 포함한다.

[0127] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"(여기서, "시스"는 상기 이중 결합의 동일한 면 상의 치환기들을 나타내고 "트랜스"는 상기 이중 결합의 반대 면들 상의 치환기들을 나타낸다)라 칭명될 수 있다. 카보사이클릭 환 주위의 치환기의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"라 지정한다. 용어 "시스"는 상기 환 평면의 동일한 면 상의 치환기들을 나타내고, 용어 "트랜스"는 상기 환 평면의 반대 면들 상의 치환기들을 나타낸다. 치환기들이 환 평면의 동일한 면 및 반대 측면 둘 다에 배치되는 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"라 칭명된다.

[0128] 본 명세서에 기재된 화합물은 토우토며로서 존재할 수 있고, 하나의 토우토며 구조만이 묘사된 경우에도, 2개 토우토며 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 이하 화합물 A에 대한 임의의 청구 항은, 토우토며 구조 B를 포함하고, 이의 반대 경우를 포함하고, 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다.



[0129]

예시적 양태

[0130] 화학식 I 방법 및 화합물

[0131] 특정 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

[0132] Q가 CR₃으로부터 선택되고;

[0133] V가 N 및 CR₄로부터 선택되고;

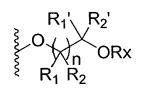
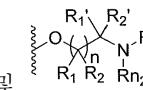
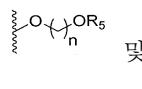
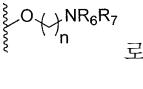
[0134] W가 N 및 CH로부터 선택되고;

[0135] U가 C=O이고;

[0136] X가 OH, NH₂, S(O)₂NH₂, NHAc 및 NHSO₂Me로부터 선택되고;

[0137] Ra₁이 수소 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되고;

[0138] Ra₂가 수소, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 아미드 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

- [0140] Ra_3 및 Ra_4 가 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되고;
- [0141] Rb_2 및 Rb_6 이 모두 수소이고;
- [0142] Rb_3 및 Rb_5 가 독립적으로 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택되는, 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 임체이성체, 토우토머, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 투여함을 포함한다.
- [0143] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0144] U가 $C=O$ 이고;
- [0145] Q가 CRa_3 으로부터 선택되고;
- [0146] Ra_3 이 수소, 메톡시,  및 로부터 선택되고, 여기서,
- [0147] $n \geq 0, 1$ 또는 3 이고;
- [0148] R_1, R_1', R_2 및 R_2' 가 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, 사이클로프로필 및 할로겐으로부터 선택되고, 여기서, $n \geq 1$ 이면, R_2 와 R_2' , R_1 과 R_1' , R_1 과 R_2' , 또는 R_2 와 R_1' 는 이중 결합을 형성할 수 있고, 상기 이중 결합은 시스, 트랜스, 또는 이들의 조합일 수 있고;
- [0149] R_x 가 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되고;
- [0150] Rn_1 및 Rn_2 가 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되고;
- [0151] V, W, X, Ra_1 , Ra_2 , Ra_4 , Rb_2 , Rb_3 , Rb_5 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0152] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0153] U가 $C=O$ 이고;
- [0154] Ra_3 이 수소, 메톡시,  및 로부터 선택되고, 여기서,
- [0155] $n \geq 1, 2$ 또는 3 이고;
- [0156] R_5 가, 메틸, 페닐 및 피리디닐로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0157] R_6 및 R_7 이 독립적으로, 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0158] Q, V, W, X, Ra_1 , Ra_2 , Ra_4 , Rb_2 , Rb_3 , Rb_5 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0159] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0160] U가 $C=O$ 이고;
- [0161] Ra_3 이 수소, 메톡시, 2-메톡시-에톡시, 2-디메틸아미노-에톡시, 2-벤질옥시-에톡시, 및 2-(피리딘-3-일메톡시)에톡시로부터 선택되고,
- [0162] Q, V, W, X, Ra_1 , Ra_2 , Ra_4 , Rb_2 , Rb_3 , Rb_5 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0163] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법

은

[0164] U가 C=O이고;

[0165] V가 N 및 CR₄로부터 선택되고,

[0166] Ra₄가 수소 및 치환되지 않은 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되고;

[0167] Q, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0168] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

[0169] U가 C=O이고;

[0170] Ra₄가 수소 및 메톡시로부터 선택되고;

[0171] Q, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0172] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

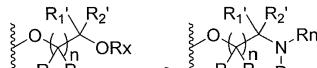
[0173] U가 C=O이고;

[0174] X가 OH이고;

[0175] Q, V, W, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0176] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

[0177] U가 C=O이고;

[0178] Ra₁이 수소, 메톡시,  및 로부터 선택되고, 여기서,

[0179] n이 0, 1 또는 3이고;

[0180] R₁, R₁', R₂ 및 R₂'가 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬, 사이클로프로필 및 할로겐으로부터 선택되고, 여기서, n이 1이면, R₂와 R₂', R₁과 R₁', R₁과 R₂', 또는 R₂와 R₁'는 이중 결합을 형성할 수 있고, 상기 이중 결합은 시스, 트랜스, 또는 이들의 조합일 수 있고;

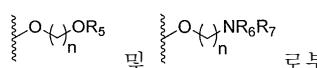
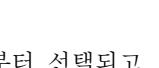
[0181] R_x가 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되고;

[0182] Rn₁ 및 Rn₂가 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되고;

[0183] Q, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0184] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

[0185] U가 C=O이고;

[0186] Ra₁이 수소, 메톡시,  및 로부터 선택되고, 여기서,

- [0187] $n=1, 2$ 또는 3 이고;
- [0188] R_5, R_6 및 R_7 이 독립적으로, 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0189] Q, V, W, X, Ra_2 , Ra_3 , Ra_4 , Rb_2 , Rb_3 , Rb_5 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0190] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0191] U가 $C=O$ 이고;
- [0192] Ra_1 이 수소, 메톡시, 2-메톡시-에톡시 및 2-디메틸아미노-에톡시로부터 선택되고,
- [0193] Q, V, W, X, Ra_2 , Ra_3 , Ra_4 , Rb_2 , Rb_3 , Rb_5 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0194] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0195] U가 $C=O$ 이고;
- [0196] Ra_2 가 수소, 치환되지 않은 C_1-C_6 알콕시, NHR₉, 및 헤테로사이클 또는 아미노로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0197] R_9 가 아실 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0198] Q, V, W, X, Ra_1 , Ra_3 , Ra_4 , Rb_2 , Rb_3 , Rb_5 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0199] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0200] U가 $C=O$ 이고;
- [0201] Ra_2 가 수소, 메톡시, 아세트아미도, 모르폴린-4-일메틸, 피리딘-2-일아미노, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 및 메탄설폰아미도로부터 선택되고;
- [0202] Q, V, W, X, Ra_1 , Ra_3 , Ra_4 , Rb_2 , Rb_3 , Rb_5 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0203] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0204] U가 $C=O$ 이고;
- [0205] Rb_3 및 Rb_5 가 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;
- [0206] Q, V, W, X, Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 , Ra_4 , Rb_2 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0207] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0208] U가 $C=O$ 이고;
- [0209] Rb_3 및 Rb_5 가 메틸, 3급-부틸, 불소 및 염소로부터 선택되고;
- [0210] Q, V, W, X, Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 , Ra_4 , Rb_2 및 Rb_6 이 식별번호 <0022>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다.

- [0211] 특정 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은;
- [0212] 3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-5-메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0213] 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0214] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0215] 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온;
- [0216] 2-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0217] 2-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0218] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0219] N-(2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)아세트아미드;
- [0220] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0221] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온;
- [0222] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시-6-(모르폴리노메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0223] 5-(2-디메틸아미노-에톡시)-2(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0224] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-7-메톡시-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0225] 7-(2-아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0226] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-7-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0227] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0228] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-7-[2-(피리딘-3-일메톡시)에톡시]-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0229] 7-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0230] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0231] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(피리딘-2-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0232] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온; 및
- [0233] N-((2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)메탄설폰아미드로부터 선택된 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 토우토머, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 투여함을 포함한다.
- [0234] 본 발명의 또 다른 측면은
- [0235] 5-(2-디메틸아미노-에톡시)-2(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0236] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-7-메톡시-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0237] 7-(2-아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0238] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-7-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0239] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0240] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-7-[2-(피리딘-3-일메톡시)에톡시]-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0241] 7-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0242] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0243] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(피리딘-2-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온;

- [0244] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온; 및
- [0245] N-((2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)메탄설폰아미드로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 및 이의 토우토머, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 및 수화물을 제공한다.
- [0246] 화학식 II 방법 및 화합물
- [0247] 특정 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0248] P가 CR_{a1}이고;
- [0249] V가 N 및 CR_{a4}로부터 선택되고;
- [0250] W가 N 및 CH로부터 선택되고;
- [0251] U가 C=O이고;
- [0252] X가 O, S, CH₂ 및 NH로부터 선택되고;
- [0253] Ra₁이 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 및 할로겐으로부터 선택되고;
- [0254] Ra₂가 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 헤테로사이클, 아미드, 및 아미노로부터 선택되고;
- [0255] Ra₃ 및 Ra₄가 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 및 할로겐으로부터 선택되고;
- [0256] Rb₂ 및 Rb₆이 독립적으로 수소, 메틸, 및 플루오라이드로부터 선택되고;
- [0257] Rb₃ 및 Rb₅가 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 및 아미노로부터 선택되고, 여기서, Rb₂와 Rb₃ 및/또는 Rb₅와 Rb₆은 연결되어 페닐 환을 형성할 수 있고;
- [0258] Rd가 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서, Rd는 Rb₃ 또는 Rb₅에 연결되어 헤테로사이클을 형성할 수 있는 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체이성체, 토우토머, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 투여함을 포함한다.
- [0259] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0260] U가 C=O이고;
- [0261] Ra₁이 수소, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알콕시, 및 할로겐으로부터 선택되고;
- [0262] P, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0263] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0264] U가 C=O이고;
- [0265] Ra₁이 수소, 메틸, 메톡시, 염소 및 불소로부터 선택되고;
- [0266] P, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0267] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0268] U가 C=O이고;
- [0269] Ra₂가 수소, 헤�테로사이클릴로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 및 헤�테로사이클로부터

선택되고;

- [0270] P, V, W, X, Ra₁, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0271] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0272] U가 C=O이고;
- [0273] Ra₂가 수소, 메톡시, 아세트아미도, 모르폴리노, 모르폴린-4-일메틸, 및 (4-메틸피페라진-1-일)메틸로부터 선택되고;
- [0274] P, V, W, X, Ra₁, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0275] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0276] U가 C=O이고;
- [0277] Ra₃이 수소, 메톡시, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 할로겐 및 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_5$ 로부터 선택되고;
- [0278] n이 1, 2 또는 3이고;
- [0279] R₅가, 폐닐 또는 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0280] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0281] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0282] U가 C=O이고;
- [0283] Ra₃이 수소, 메톡시, 염소, 불소, 이소프로포시, 메틸, 2-벤질옥시-에톡시, 및 2-(피리딘-3-일메톡시)에톡시로부터 선택되고;
- [0284] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0285] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0286] U가 C=O이고;
- [0287] Ra₄가 수소, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알콕시, 및 할로겐으로부터 선택되고;
- [0288] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0289] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0290] U가 C=O이고;
- [0291] Ra₄가 수소, 메톡시, 및 염소로부터 선택되고;
- [0292] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의

하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0293] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

U가 C=O이고;

[0295] Rb₃ 및 Rb₅가 독립적으로 수소, 메틸, 헤테로사이클릴로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 치환되지 않은 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되고, 여기서, Rb₂와 Rb₃ 및/또는 Rb₅와 Rb₆은 연결되어 페닐 환을 형성할 수 있고;

[0296] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0297] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

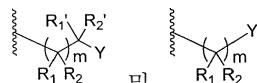
U가 C=O이고;

[0299] Rb₃ 및 Rb₅가 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시 및 모르폴리노메틸로부터 선택되고, 여기서, Rb₂와 Rb₃ 및/또는 Rb₅와 Rb₆은 연결되어 페닐 환을 형성할 수 있고;

[0300] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₆ 및 Rd가 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0301] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

U가 C=O이고;



[0303] Rd가 C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 및 R₁ R₂로부터 선택되고;

[0304] m이 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

[0305] R₁, R₁', R₂ 및 R₂'가 독립적으로 수소, 불소, C₁-C₆ 알킬, 하이드록실, -NH₂, 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되고, 여기서, R₂ 및 R₂'는 제거되어 이중 결합을 형성할 수 있고;

[0306] Y가 OH, SH, NH₂, -O알킬, -O아릴, -CH₂아릴, -C(O)NH알킬, -C(O)N(알킬)₂, -C(O)NH아릴, -NH아실, -NH알킬, -NHS(O)₂알킬, -N(알킬)₂, -NHS(O)₂N(알킬)₂, -NHCN, 및 -NHC(O)N(알킬)₂, -NH헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0307] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같고;

[0308] Rd가 Rb₃ 또는 Rb₅에 연결되어 헤�테로사이클을 형성할 수 있고;

[0309] 단, -N(알킬)₂의 경우, 상기 알킬 쇄들은 아릴 또는 헤�테로사이클릭 환을 형성하도록 결합할 수 없는 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0310] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은

U가 C=O이고;

[0312] Rd가 Rb₃ 또는 Rb₅에 연결되어, 치환된 푸라닐 또는 치환된 피롤릴로부터 선택된 헤�테로사이클을 형성하고,

[0313] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.

- [0314] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은;
- [0315] U가 C=O이고;
- [0316] Rd가 Rb₃ 또는 Rb₅에 연결되어, 2-하이드록시메틸-푸란-5-일 또는 2-(4,5-디하이드로-1H-피롤-2-일)에탄올로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;
- [0317] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0318] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은;
- [0319] U가 C=O이고;
- [0320] X-Rd가 2-하이드록시-2-메틸프로포시, 2-하이드록시에톡시, 메톡시, 벤질옥시에톡시, 2,3-디하이드록시프로포시, 아미노카보닐에톡시, 메틸아미노카보닐에톡시, (4-메톡시페닐)아미노카보닐에톡시, 벤질아미노카보닐에톡시, 4-하이드록시부톡시, (5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)에톡시, (3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)에톡시, 메틸카보닐아미노에톡시, 메틸카보닐아미노메틸, (2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)에톡시, 메탄설포닐아미노에톡시, 이소부티릴아미노에톡시, 메틸아미노에톡시, 이소프로필설포닐아미노에톡시, 메틸카보닐아미노에톡시, 디메틸아미노에톡시, N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸아세트아미드, 포름아미드-N-2-에톡시, 메틸포름아미드-N-2-에톡시, 디메틸설포닐아미노에톡시, 시아노아미노에톡시, (5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시, (파리미딘-2-일아미노)에톡시, (이속사졸-3-일아미노)에톡시, (4,6-디메톡시파리미딘-2-일아미노)에톡시, 3-하이드록시프로필, 및 2-하이드록시에틸로부터 선택되고;
- [0321] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0322] 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은;
- [0323] U가 C=O이고;
- [0324] X-Rd가 하이드록시에톡시, 메틸카보닐아미노에톡시, (4-메톡시페닐)아미노카보닐에톡시, 및 이소부티릴아미노에톡시로부터 선택되고;
- [0325] P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ 및 Rb₆이 식별번호 <0037>에 정의된 바와 같은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0326] 특정 양태에서, 몇몇 양태에서, 개체에서 IL-6 및/또는 VCAM-1을 감소시키는 방법 및 염증성 또는 심혈관 질환을 치료하는 방법은
- [0327] 3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로포시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0328] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0329] 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0330] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0331] 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0332] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
- [0333] N-(2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)아세트아미드;
- [0334] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-모르폴리노퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0335] 2-(4-(2-(벤질옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
- [0336] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메틸파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;

- [0337] 5,7-디플루오로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0338] 5,7-디클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0339] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디이소프로포시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0340] 2-[4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0341] 2-[4-(2,3-디하이드록시-프로포시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0342] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-6-모르풀린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0343] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0344] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0345] 2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0346] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0347] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0348] 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-아세트아미드;
- [0349] 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-메틸-아세트아미드;
- [0350] 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-(4-메톡시-페닐)-아세트아미드;
- [0351] N-벤질-2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]아세트아미드;
- [0352] 2-[4-(4-하이드록시-부톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0353] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0354] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0355] 7-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0356] 8-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0357] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-8-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0358] 5-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0359] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0360] 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0361] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3-메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0362] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0363] 5,7-디메톡시-2-{3-메틸-4-[2-(5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-에톡시]-페닐}-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0364] 2-{3,5-디메틸-4-[2-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0365] N-{2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3>4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-아세트아미드;
- [0366] N-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸벤질)아세트아미드;
- [0367] N-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-벤질]-아세트아미드;
- [0368] 2-{3,5-디메틸-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0369] N-{2-[4-(6,8-디메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-포름아미드;
- [0370] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-메탄설휘아미드;

- [0371] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤즈아미드;
- [0372] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드;
- [0373] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드;
- [0374] 2-(3,5-디메틸-4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0375] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)프로판-2-설폰아미드;
- [0376] 2-(4-(2-(으)소프로필아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0377] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)아세트아미드;
- [0378] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드;
- [0379] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)메탄설폰아미드;
- [0380] 2-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0381] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0382] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)포름아미드;
- [0383] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸포름아미드;
- [0384] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)디메틸아미노-N-설폰아미드;
- [0385] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)시안아미드;
- [0386] 2-(3,5-디메틸-4-(2-(5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0387] 2-(3,5-디메틸-4-(2-(파리미딘-2-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0388] 2-(4-(으)속사졸-3-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0389] 2-(4-(2-(4,6-디메톡시파리미딘-2-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0390] 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3,5-디메톡시페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0391] 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3-메톡시-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온; 및
- [0392] 2-[2-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온으로부터 선택된 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 II의 화합물, 또는 이들의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 투여함을 포함한다.
- [0393] 본 발명의 또 다른 측면은
- [0394] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-모르폴리노퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0395] 2-(4-(2-(벤질옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
- [0396] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메틸파리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온;
- [0397] 5,7-디플루오로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0398] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디이소프로록시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0399] 2-[4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0400] 2-[4-(2,3-디하이드록시-프로록시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0401] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-6-모르풀린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0402] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0403] 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;

- [0404] 2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0405] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0406] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0407] 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-메틸-아세트아미드;
- [0408] 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-(4-메톡시-페닐)-아세트아미드;
- [0409] N-벤질-2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]아세트아미드;
- [0410] 2-[4-(4-하이드록시-부톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0411] 7-클로로-2-{4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐}퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0412] 8-클로로-2-(4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0413] 2-(4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐)-8-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0414] 5-클로로-2-(4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0415] 2-(4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0416] 2-(4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0417] 5,7-디메톡시-2-{3-메틸-4-[2-(5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-에톡시]-페닐}-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0418] 2-{3,5-디메틸-4-[2-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0419] N-{2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-아세트아미드;
- [0420] N-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸벤질)아세트아미드;
- [0421] N-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-파리도[2,3-d]파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-벤질]-아세트아미드;
- [0422] 2-{3,5-디메틸-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0423] N-{2-[4-(6,8-디메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-포름아미드;
- [0424] 2-(3,5-디메틸-4-(2-(메틸아미노)-에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0425] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)-에틸)프로판-2-설휠아미드;
- [0426] 2-(4-(이소프로필아미노)-에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0427] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)-에틸)아세트아미드;
- [0428] 2-(4-(2-(디메틸아미노)-에톡시)-3J5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0429] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)-에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0430] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)-에틸)포름아미드;
- [0431] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)-에틸)-N-메틸포름아미드;
- [0432] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)-에틸)디메틸아미노-N-설휠아미드;
- [0433] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)-에틸)시안아미드;
- [0434] 2-(3,5-디메틸-4-(2-(5-메틸이속사졸-3-일아미노)-에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0435] 2-(3,5-디메틸-4-(2-(파리미딘-2-일아미노)-에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0436] 2-(4-(2-(이속사졸-3-일아미노)-에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

- [0437] 2-(4-(2-(4,6-디메톡시파리미딘-2-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0438] 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3,5-디메톡시페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온;
- [0439] 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3-메톡시-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온; 및
- [0440] 2-[2-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온으로부터 선택된 화학식 II의 화합물 및 이들의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 및 수화물을 제공한다.
- [0441] 약제학적 조성물
- [0442] 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이들의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 이들 제형은 경구, 직장, 국소, 볼내 및 비경구(예를 들면, 피하, 근육내, 피내 또는 정맥내) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 투여 형태는 치료하고자 하는 상태의 정도 및 중증도 및 사용된 특정 화합물의 특성에 의존한다.
- [0443] 경구 투여에 적합한 제형은 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중유 또는 유중수 에멀젼으로서 본 발명의 화합물의 소정량을 각각 함유하는 별개 단위, 예를 들어, 캡슐, 카세제, 로렌지제, 또는 정제로 제시될 수 있다. 기술된 바와 같이, 이러한 제형은 활성 화합물로서 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 담체 또는 (하나 이상의 보조 성분을 구성할 수 있는) 부형제와 회합시키는 단계를 포함하는 임의의 적합한 약학 방법으로 제조할 수 있다. 담체는 제형의 다른 성분과 혼화성이라는 점에서 허용가능해야 하고, 수용자에게 유해하지 않아야 한다. 담체는 고체 또는 액체, 또는 둘 다일 수 있고, 활성 화합물로서 본 명세서에 기술된 하나 이상의 화합물과 약 0.05중량% 내지 약 95중량%의 하나 이상의 활성 화합물을 함유할 수 있는 단위-용량 제형, 예를 들면, 정제로 제형화될 수 있다. 다른 화합물을 포함하는 다른 약리학적 활성 물질이 또한 존재할 수 있다. 본 발명의 제형은 필수적으로 성분을 혼합하는 단계로 이루어지는 널리 공지된 임의의 의학 기술로 제조할 수 있다.
- [0444] 고체 조성물의 경우, 통상의 무독성 고체 담체는, 예를 들면, 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로즈, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등을 포함한다. 액체의 약리학적으로 투여가능한 조성물은, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 본 발명의 활성 화합물 하나 이상 및 부형제 중의 임의의 약제학적 보조제, 예를 들면, 물, 식염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등을, 예를 들면 용해시키거나 분산시켜 제조할 수 있고, 따라서 용액 또는 혼탁액을 형성한다. 일반적으로, 적합한 제형은 본 발명의 하나 이상의 활성 화합물을 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하게 그리고 밀접하게 혼합한 다음, 필요하다면, 상기 생성물을 성형하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 정제는 본 발명의 하나 이상의 화합물의 분말 또는 과립을 압축 또는 성형하여 제조할 수 있고, 이는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 배합할 수 있다. 압축 정제는 압축에 의해 적합한 기계 내에서 본 발명의 화합물 하나 이상을 자유 유동 형태, 예를 들어, 분말 또는 과립으로 압축시켜 제조할 수 있고, 이는 결합제, 윤활제, 불활성 회석제 및/또는 표면 활성제/분산제(들)와 임의로 혼합될 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계 내에서 성형함으로써 제조할 수 있고, 여기서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 분말화 형태는 불활성 액체 회석제로 습윤된다.
- [0445] 볼내(설하) 투여에 적합한 제형은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 향미 기제(flavored base), 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함하는 로렌지제, 및 하나 이상의 화합물을 불활성 기재, 예를 들어, 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함하는 향정을 포함한다.
- [0446] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 의도된 수용자의 혈액과 대략 등장성인 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이들의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 및 수화물의 무균 수성 제제를 포함한다. 투여는 또한 피하, 근육내, 또는 피내 주사에 의해 수행할 수 있지만, 이러한 제제는 정맥내로 투여한다. 이러한 제제는, 본 명세서에 기술된 하나 이상의 화합물을 물과 혼합하고, 수득된 용액을 무균성이 되도록 하고 혈액과 등장성이 되게 함으로써 편리하게 제조할 수 있다. 본 발명에 따라 주사가능한 조성물은 약 0.1 내지 약 5% w/w의 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0447] 직장 투여에 적합한 제형은 단위-용량 좌제로서 제시된다. 이들은 본 발명에 기술된 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들면, 코코아 버터와 혼합한 다음, 생성되는 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다.
- [0448] 피부에 국소 도포하기에 적합한 제형은 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일의 형태

를 취할 수 있다. 사용할 수 있는 담체 및 부형제는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올, 및 이들 2개 이상의 배합물을 포함한다. 활성 화합물(즉, 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이들의 토우토머, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 및 수화물)은 일반적으로 상기 조성물의 약 0.1% 내지 약 15% w/w, 예를 들면, 약 0.5 내지 약 2%의 농도로 존재한다.

[0449] 활성 화합물의 투여량은 치료하고자 하는 개체, 개체의 체중, 투여 방식 및 처방의의 판단에 의존할 수 있다. 예를 들면, 투약 일정은 약 $1\mu\text{g}$ 내지 약 1000mg의 지각 용량에서 캡슐화된 화합물의 1일 또는 반일 투여를 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 캡슐화된 화합물의 용량의 매달 또는 매년 기준과 같은 간헐 투여를 이용할 수 있다. 캡슐화는 활동 부위로의 접근을 촉진시키고, 동시에 이론적으로 상승 효과를 생성하는 활성 성분의 투여를 허용한다. 표준 투약 용법에 따라, 전문의는 최적 용량을 용이하게 결정할 것이고, 이러한 용량을 달성하기 위해 투여를 용이하게 변경할 것이다.

[0450] 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량은 당해 화합물의 치료학적 효율에 의해 측정할 수 있다. 그러나, 용량은 환자의 요건, 치료하고자 하는 상태의 중증도, 및 사용된 화합물에 따라 변할 수 있다. 하나의 양태에서, 개시된 화합물의 치료학적 유효량은 최대 혈장 농도를 달성하기에 충분하다. 예를 들면, 동물 시험에 따라 측정된 예비 용량, 및 사람 투여용 용량의 확대는 당해 분야에 허용된 관행에 따라 수행한다.

[0451] 독성 및 치료학적 효율은, 예를 들면, LD₅₀(개체군의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀(개체군의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량)을 측정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 측정할 수 있다. 독성과 치료학적 효과 사이의 용량비는 치료학적 지수이고, 이는 비 LD₅₀/ED₅₀으로서 표현될 수 있다. 큰 치료학적 지수를 나타내는 조성물이 바람직하다.

[0452] 세포 배양 검정 또는 동물 연구로부터 수득된 데이터는 사람에게 사용하기 위한 범위의 용량을 제형화하는데 사용할 수 있다. 하나의 동물 모델에서 달성된 치료학적으로 효과적인 용량은 당해 분야에 공지된 전환 인자를 사용하여 사람을 포함하는 또 다른 동물에 사용하기 위해 전환시킬 수 있다(문헌(Freireich et al., Cancer Chemother. Report 50(4): 219-244 (1966)) 및 등등한 표면적 용량 인자에 대한 표 1을 참조한다).

표 1

동등한 표면적 용량 인자

:로 :로부터	마우스 (20 g)	래트 (150 g)	원숭이 (3.5 kg)	개 (8 kg)	사람 (60 kg)
마우스	1	1/2	1/4	1/6	1/12
래트	2	1	1/2	1/4	1/7
원숭이	4	2	1	3/5	1/3
개	6	4	3/5	1	1/2
사람	12	7	3	2	1

[0453]

[0454] 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 상기 용량은 사용된 투여형 및 사용된 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 변할 수 있다. 일반적으로, 치료학적 유효량은 개체의 나이, 상태 및 성별 뿐만 아니라, 개체의 의학 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다. 용량은 주치의가 결정하고, 필요에 따라, 조정하여 치료의 관찰되는 효과에 적합하게 할 수 있다.

[0455]

하나의 양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이들의 토우토머, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물은 또 다른 치료제와 병용 투여된다. 다른 치료제는 본 발명의 화합물 단독 투여에 비해 상가적 값 또는 상승적 값을 제공할 수 있다. 상기 치료제는, 예를 들면, 스타틴; PPAR 효능제, 예를 들면, 티아졸리딘디온 또는 피브레이트; 니아신, RVX, FXR 또는 LXR 효능제; 담즙산 재흡수 억제제; 콜레스테롤 흡수 억제제; 콜레스테롤 합성 억제제; 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질(CETP), 이온 교환 수지; 항산화제; 아실CoA 콜레스테롤 아실트랜스페라제의 억제제(ACAT 억제제); 티로포스틴; 설포닐우레이아제 약물; 비구아나이드; 알파-글루코시다제 억제제; 아포지단백질 E 조절제; HMG-CoA 리덕타제 억제제, 마이크로솜 트리글리세라이드 전이 단백질; LDL-저

하 약물; HDL-상승 약물; HDL 향상제; 아포지단백질 A-IV 및/또는 아포지단백질 유전자의 조절제; 또는 임의의 심혈관 약물일 수 있다.

[0456] 또 다른 양태에서, 화학식 I, II, III, IV, V의 화합물 또는 이들의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물은 하나 이상의 소염제와 병용 투여된다. 소염제는 면역억제제, TNF 억제제, 코르티코스테로이드, 비-스테로이드성 소염제(NSAID), 질환 조절 항-류마티스 약물(DMARDs) 등을 포함할 수 있다. 예시적 인 소염제는, 예를 들어, 프레드니손; 메틸프레니솔론(Medrol®), 트리암시놀론, 메토트렉세이트(Rheumatrex®, Trexall®), 하이드록시클로로퀸(Plaquenil®), 살파살진(Azulfidine®), 레플루노미드(Arava®), 에타네르셉트(Enbrel®), 인플릭시마브(Remicade®), 아달리무마브(Humira®), 리툭시마브(Rituxan®), 아바타셉트(Orencia®), 인터류킨-1, 아나킨라(Kineret™), 이부프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 나프록센, 아스피린, 아세토미노펜, 인도메타신, 셀린닥, 멜록시캄, 피록시캄, 테녹시캄, 로르녹시캄, 케토롤락, 에토돌락, 메펜암산, 메클로펜암산, 플루펜암산, 톨펜암산, 디클로페낙, 옥사프로진, 아파존, 니메설리드, 나부메톤, 테니답, 에타네르셉트, 톨메틴, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진 또는 살파살라진을 포함한다.

치료학적 방법

[0458] 본 발명은 염증의 마커, 예를 들어, IL-6 및/또는 VCAM-1의 변경된 수준을 특징으로 하는, 심혈관 및 염증성 질환 및 관련 질환 상태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 방법은 개체(예를 들면, 포유동물, 예를 들어, 사람)에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을, 즉 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이들의 토우토며, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물을 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로서 투여될 수 있다.

[0459] 하나의 양태에서, 염증성 질환 및 관련 질환 상태는 IL-6 및/또는 VCAM-1의 억제가 바람직한 것들이다.

[0460] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 예를 들어, 아테롬성 동맥경화증, 천식, 관절염, 암, 다발성 경화증, 건선 및 염증성 장 질환과 같은 심혈관 및 염증성 질환들 및 관련 질환 상태들, 및 자가면역 질환(들)에 대한 예방 수단으로서, 사람과 같은 개체에게 하나 이상의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0461] 하나의 양태에서, 하나 이상의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 심혈관 및 염증성 질환 및 관련 질환 상태, 예를 들어, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 복합 고지혈증, 아테롬성 동맥경화증, 이상지질단백혈증, 관절염, 암, 다발성 경화증 또는 알츠하이머병에 대한 유전적 소인을 갖는 사람과 같은 개체에게 예방 수단으로서 투여한다.

[0462] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 심혈관 질환 또는 염증성 장애를 포함하는 질환에 대한 비유전적 소인을 갖는 사람과 같은 개체에게 예방 수단으로서 투여한다. 이러한 비유전적 소인의 예로는 심장 바이패스 수술 및 PTCA(재협착을 유도할 수 있음), 아테롬성 동맥경화증의 가속화 형태, 여성의 당뇨병(다낭성 난소 질환을 유발할 수 있음) 및 심혈관 질환(발기부전을 유도할 수 있음)을 포함한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 상기 질환 또는 장애를 예방하는 동시에 다른 질환을 치료(예를 들면, 다낭성 난소 질환을 예방하면서 당뇨병을 치료; 발기부전을 예방하면서 심혈관 질환 치료)하기 위해 사용할 수 있다.

[0463] 혈관성형술 및 심장절개수술, 예를 들어, 관상동맥 바이패스 수술이 심혈관 질환, 예를 들어, 아테롬성 동맥경화증을 치료하는데 필요할 수 있다. 이러한 수술 절차는 침습적 수술 장치 및/또는 이식물을 사용하는 것을 포함하고, 재협착 및 혈전증의 높은 위험과 관련된다. 따라서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 심혈관 질환의 치료에 사용된 침습 절차와 관련된 재협착 및 혈전증의 위험을 감소시키기 위해 수술 장치(예를 들면, 카테터) 및 이식물(예를 들면, 스텐트) 상에 피복물로서 사용할 수 있다.

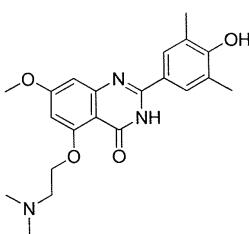
[0464] 또 다른 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 하나의 질환 또는 장애를 예방하는 동시에 또 다른 질환 또는 장애를 치료(예를 들면, 다낭성 난소 질환을 예방하면서 당뇨병을 치료; 발기부전을 예방하면서 심혈관 질환을 치료)하기 위해 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0465] 본 발명은 다음 비제한적인 실시예에 의해 추가로 예시되고, 여기서, 다음 약어는 다음과 같은 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않으면, 이는 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.

[0466] AcOH = 아세트산

- [0467] BINAP = 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- [0468] Boc = N-3급-부톡시카보닐
- [0469] TBDMS = 3급-부틸디메틸실릴
- [0470] dba = 디벤질리덴 아세톤
- [0471] DCM = 디클로로메탄
- [0472] DMAP = 디메틸아미노파리딘
- [0473] DMF = 디메틸포름아미드
- [0474] DMSO = 디메틸설폐사이드
- [0475] EDCI = 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카보디이미드
- [0476] EtOH = 에탄올
- [0477] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [0478] IBX = 2-요오독시벤조산
- [0479] MeOH = 메탄올
- [0480] HOBr = N-[하이드록시 벤조트리아졸]
- [0481] THF = 테트라하이드로푸란
- [0482] TEA = 트리에틸아민
- [0483] p-TSA = p-톨루엔설폰산
- [0484] TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0485] DMA = N,N-디메틸아세트아미드
- [0486] DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄 하이드라이드
- [0487] TPAP = 테트라프로필암모늄 페루테네이트
- [0488] NMO = N-메틸모르폴린 N-옥사이드
- [0489] DDQ = 2,3-디시아노-5,6-디클로로-파라벤조퀴논
- [0490] DME = 1,2-디메톡시에탄
- [0491] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0492] DPPF = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
- [0493] Pd(OAc)₂ = 팔라듐(II) 아세테이트
- [0494] Pd(PPh₃)₄ = 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
- [0495] 실시예 1. 5-(2-디메틸아미노-에톡시)-2(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



- [0496]
- [0497] 무수 DMF(20ml) 중의 3,5-디메틸-4-하이드록시벤즈알데히드(10.0g, 66.6mmol)의 용액에 NaH(4.00g, 99.9mmol)

를 분량으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드(9.5ml, 80mmol)를 적가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 아세트산으로 pH 4 내지 5로 산성화시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 분리하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400메쉬; 용출제로서 2 내지 5% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-벤질옥시-3,5-디메틸-벤즈알데히드를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 15.2g (95%).

[0498] N,N-디메틸아세트아미드(20ml) 중의 2-아미노-4,6-디플루오로벤즈아미드(2.13g, 12.4mmol), 4-벤질옥시-3,5-디메틸벤즈알데히드(2.98g, 12.4mmol), NaHSO₃(2.50g, 13.6mmol) 및 p-톨루엔 살폰산(0.236g, 1.24mmol)의 혼합물을 110-120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 물을 첨가하고, 침전된 고체를 여과 제거하고, 물 및 에테르로 세척하여 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.99g (41%).

[0499] 0°C에서 DMF(2ml) 중의 2-디메틸아미노에탄올(180mg, 2.03mmol)의 용액에 NaH(61mg, 1.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디플루오로-3H-퀴나졸린-4-온(200mg, 0.510mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 생성물 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸 페닐)-5-(2-디메틸아미노-에톡시)-7-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하였다. 수율: 220mg (93%).

[0500] DMF(3ml) 중의 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-5-(2-디메틸아미노에톡시)-7-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온(220mg, 0.470mmol)의 용액에 메탄올 중의 25%(w/w) 나트륨 메톡사이드(205mg, 3.81mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400메쉬; 용출제로서, 메탄올/CH₂Cl₂ 중의 5% NH₃)로 정제하여 순수한 생성물 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-5-(2-디메틸아미노-에톡시)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하였다. 수율: 110mg (49%).

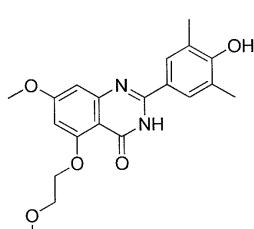
[0501] 메탄올(5ml) 및 THF(5mL) 중의 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-5-(2-디메틸아미노에톡시)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(110mg, 0.23mmol)의 용액에 Pd/C(50mg, 목탄 상 10%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 50psi에서 2시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400메쉬; 용출제로서 메탄올/CH₂Cl₂ 중의 5% NH₃)로 정제하여 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 70mg (78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (s, 2H), 6.80

(s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s,

3H). MS (ES⁺) m/z: 384.09 (M+1).

[0503] 실시예 2. 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-7-메톡시-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0504]

[0505] 무수 DMF(2mL) 중의 2-메톡시-에탄올(2mL)의 용액에 0°C에서 NaH(0.276g, 6.90mmol)를 분량으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 화합물 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-5,7-디플루오로-3H-퀴나졸린-4-온(0.25g, 0.64mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 아세트산으로 pH 약 4 내지 5로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과 제거하고, 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-7-플루오로-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.28g (98%).

[0506] 무수 DMF(3mL) 중의 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-7-플루오로-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온(0.28g, 0.62mmol)의 용액에 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드의 25% 용액(1.5mL, 7.0mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 80 내지 90°C로 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 아세트산으로 pH 약 4 내지 5로 산성화하였다. 침전된 고체를 여과 제거하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400매쉬; 용출제로서 20 내지 50% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-7-메톡시-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.1g (35%).

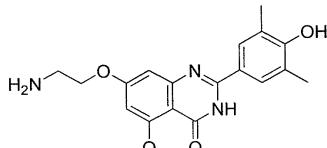
[0507] 화합물 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-7-메톡시-5-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온(0.1g, 0.22mmol)을 실온에서 Pd/C(10중량%, 0.05g)를 사용하여 4시간 동안 THF/메탄올(20/20mL) 중에서 수소화하였다. 셀라이트를 통해 여과한 후, 용매를 진공하에 증발시키고, 조물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400매쉬; 용출제로서 20 내지 50% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.05g (61.7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.81 (s, 2H), 6.70

(s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). MS (ES⁺) m/z: 371.11 (M+1).

[0508]

[0509] 실시예 3. 7-(2-아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0510]

[0511] N,N-디메틸아세트아미드(5mL) 중의 2-아미노-4,6-디플루오로-벤즈아미드(0.400g, 2.32mmol) 및 4-벤질옥시-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.560g, 2.32mmol)의 용액에 NaHSO₃(0.450g, 2.55mmol) 및 p-TSA(44mg, 0.23mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 115 내지 120°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. N,N-디메틸아세트아미드를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물로 희석하고, 고체를 수집하고, 혼합하고, 0.5시간 동안 메탄올(20mL)과 교반하였다. 고체를 여과하여 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-5,7-디플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하였다. 수율: 0.41g (45%).

[0512]

DMF(1.5mL) 중의 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-5,7-디플루오로-3H-퀴나졸린-4-온(0.39g, 1.0mmol) 및 메탄올 중의 25% 나트륨 메톡사이드(0.70g, 3.2mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 아세트산(1.0mL)을 첨가하고, 혼합물을 물(20mL)에 붓고, 0.5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물(30mL)로 추가로 세정하고, 건조시켜 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-7-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하였다. 수율: 0.39g (92%).

[0513]

DMF(1.5mL) 중의 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-7-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(0.390g, 0.960mmol) 및 2-디메틸아민-에탄올(0.258g, 2.89mmol)의 용액에 수소화나트륨(0.135g, 2.97mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 유지시킨 다음, 물(20mL)에 부어 넣었다. 수성 층을 pH 9.0으로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조 생성물을 용출제로서 1% 트리에틸아민과 함께 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 사용하여 실리카 겔(230 내지 400매쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-(2-아미노-에톡시)-2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하였다. 수율: 0.25g (58%).

[0514]

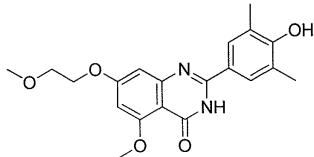
메탄올(15mL) 중의 7-(2-아미노-에톡시)-2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(0.25g, 0.56mmol)의 용액에 습윤된 10% 팔라듐 목탄(0.17g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 수소 별류하에 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 제거하였다. 생성되는 물질을 에틸 아세테이트 및 에테르 혼합물(20mL/20mL)로 추가로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.13g (75%).

¹H NMR

(400 Hz, DMSO-d₆): δ 11.70 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.24 (s, 6H). MS (ES⁺) m/z: 384.14 (M+1).

[0515]

[0516] 실시예 4. 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-7-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0517]

[0518] 수소화나트륨(0.340g, 8.62mmol)을 무수 DMF(5ml)에 용해시켰다. 무수 2-메톡시-에탄올(1.64g, 21.6mmol)을 질소하에 0°C에서 15분 동안 적가하였다. 0°C에서 5분 동안 계속 교반하였다. 빙욕을 제거하고, 실온에서 10분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-7-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(0.436g, 1.08mmol)을 첨가하였다. 색상이 그린색으로 변했고, 100°C에서 4시간 동안 계속 교반하였다(반응의 진행은 TLC로 모니터하였다). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 빙초산(2ml)으로 급냉시켰다. 물(75ml)을 첨가하였다. 백색 침전이 형성되고, 이를 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 230 내지 400매쉬; 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 0 내지 3% 메탄올)로 정제하여 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-7-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.09g (18%).

[0519]

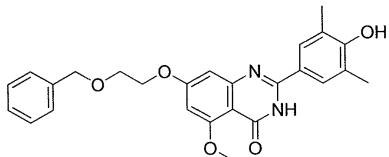
메탄올(15ml) 및 THF(5ml) 중의 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-7-(2-메톡시-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온(0.083g, 0.18mmol)의 용액에 목탄상 팔라듐(75mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 50psi에서 수소화한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 조화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.043g (45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 2H),

7.00 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 2.22 (s, 6H).

[0520]

[0521] 실시예 5. 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0522]

[0523] 0°C에서 무수 DMF(30ml) 중의 수소화나트륨(2.00g, 50.0mmol)의 혼탁액에 무수 DMF(20ml) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸-벤즈알데히드(5.00g, 33.3mmol)의 용액을 질소하에 30분 동안 적가하였다. 실온에서 30분 동안 계속 교반하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 클로로메톡시메탄(5.06mL, 66.6mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2×50mL)로 추출시키고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트/헥산 = 1:3)로 정제하여 4-메톡시메톡시-3,5-디메틸-벤즈알데히드를 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 5.97g (92%).

[0524]

N,N-디메틸아세트아미드(20mL) 중의 4-메톡시메톡시-3,5-디메틸-벤즈알데히드(4.00g, 20.6mmol) 및 2-아미노-4,6-디플루오로-벤즈아미드(3.55g, 20.6mmol)의 용액에 아황산수소나트륨(58.5중량%)(5.45g, 30.9mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.20g, 1.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 질소하에 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 메탄올(50mL) 및 물(200mL)을 첨가하고, 분리된 고체를 여과하고, 물(30mL), 메탄올(30mL) 및 헥산(100mL)으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 5,7-디플루오로-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.40g (20%).

[0525]

무수 DMF(20mL) 중의 5,7-디플루오로-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(1.40g, 4.04mmol)의 용액에 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드 용액(25중량%, 5.0mL, 24mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 16시간 동안 교반하고, 물(100mL)로 회석하고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 7-플루오로-5-메톡시-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.1g (76%).

[0526]

무수 DMF(20ml) 중의 수소화나트륨(0.176g, 4.40mmol)의 혼탁액에 실온에서 질소하에 벤질옥시에탄올(1.02g,

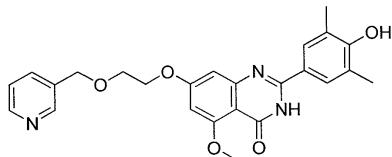
6.70mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 30분 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 7-플루오로-5-메톡시-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(0.200g, 0.559mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 105°C에서 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(100mL)로 회석하고, 에틸 아세테이트(100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 오일상 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸아세테이트/메탄 = 6:2:1)에 투여하여 극성이 매우 유사한 두 성분의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 50% 수성 아세트산(60mL)에 용해시키고, 진한 HCl(3mL)과 혼합하였다. 생성되는 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하고, 회전 증발기 상에서 농축 건조시켰다. 잔사를 중탄산나트륨 포화 수용액(50mL)으로 회석하고, 에틸 아세테이트(150mL)로 추출시키고, 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트/메탄 = 7:2:1)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 45mg (18%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (br s, 1H),

7.69 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 2.33 (s, 6H). MS (ES⁺) m/z: 447.59 (M+1).

[0527]

[0528] 실시예 6. 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5-메톡시-7-[2-(파리딘-3-일메톡시)에톡시]-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0529]

[0530] 무수 DMF(10mL) 중의 5,7-디플루오로-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(1.04g, 3.00mmol)의 교반된 용액에 실온에서 메탄을 중의 나트륨 메톡사이드(25중량%) 용액(3.9mL, 18.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 물(100mL)을 첨가하고, 백색 침전된 고체를 여과 제거하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 고체를 에테르 중의 10% 메탄올(20mL)에 이어, 에테르(20mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 수율: 0.95g (88%).

[0531]

[0531] 수소화나트륨(광유 중의 60%; 1.00g, 25.0mmol)을 에틸렌 글리콜(1.48g, 239mmol)에 서서히 첨가하고, 질소하에 0°C로 냉각시켰다. 냉각후를 제거하고, 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 3-(브로모메틸)파리딘 하이드로브로마이드(2.53g, 10.0mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2.5일 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(5×100mL)로 추출시키고, 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 용출제로서 CH₂Cl₂/MeOH(95:5)를 사용하여 실리카 젤 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(파리딘-3-일메톡시)-에탄올을 무색 액체로서 수득하였다. 수율: 0.90g, 59%.

[0532]

[0532] DMF(2.0mL) 중의 7-플루오로-5-메톡시-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(0.30g, 0.86mmol) 및 2-(파리딘-3-일메톡시)에탄올(0.20g, 1.3mmol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중의 60%)(0.30g, 6.9mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 3시간 동안 교반한 다음, 오일욕에서 95°C에서 2.5일 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물(약 50mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄(3×50mL)으로 추출시켰다. 디클로로메탄 용액을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 용출제로서 CH₂Cl₂/MeOH(95:5)를 사용하여 실리카 젤 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-메톡시-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸페닐)-7-[2-(파리딘-3-일메톡시)-에톡시]-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하였다. 수율: 150mg (35%).

[0533]

[0533] 아세트산(10mL) 및 물(10mL) 중의 5-메톡시-2-(4-메톡시메톡시-3,5-디메틸페닐)-7-[2-(파리딘-3-일메톡시)에톡시]-3H-퀴나졸린-4-온(0.10g, 0.20mmol)의 용액에 황산(0.5mL)을 첨가하였다. 용액을 75°C 오일 욕에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올에 용해시키고, 2M Na₂CO₃을 pH 8에 달할 때까지 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 침전을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 중에서 건조시켰다. 침전을 메탄올로 추가로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 67mg (74%).

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 11.69 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.79 (dt, *J* = 7.6 and 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 6H). MS (ES) *m/z*: 446.52 (M-1).

[0534]

실시예 7. 7-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0536]

N,N-디메틸아세트아미드(20m1) 중의 2-아미노-4-플루오로-벤즈아미드(0.77g, 5.00mmol) 및 4-벤질옥시-3,5-디메틸-벤즈알데히드(1.20g, 5.00mmol)의 용액에 아황산수소나트륨(58.5중량%, 1.10g, 6.00mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.19g, 1.00mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 질소하에 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 물(100m1)을 첨가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 물(50m1)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 수율: 0.74g (39%).

[0538]

수소화나트륨(광유 중의 60% 혼탁액; 0.36g, 9.00mmol)을 무수 DMF(20m1)에 용해시켰다. 이어서, 2-디메틸아미노-에탄올(1.07g, 12.0mmol)을 실온에서 질소하에 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-7-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온 (0.56g, 1.50mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시켰다. 물(100m1)을 첨가하고, 혼합물을 수성 2N HCl로 pH 약 8로 중화시켰다. 분리된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 조화합물을 심플리플래시(Simpliflash) 시스템(용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 0 내지 5% 메탄올 및 CH₂Cl₂ 중의 5% 메탄올 중의 7N 암모니아)으로 정제하여 2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-7-(2-디메틸아미노-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.32g (48%).

[0539]

2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸페닐)-7-(2-디메틸아미노-에톡시)-3H-퀴나졸린-4-온(0.30g, 11.2mmol)을 메탄올 및 THF(1:1, 60m1)의 혼합물에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐(10중량%, 0.20g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45psi에서 6시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔사를 에테르 중의 10% 메탄올에 이어, 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.18g (75%).

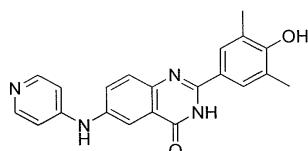
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.98 (br s,

1H), 8.94 (br s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.98 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.46 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 2.24 (s, 12H).

MS (ES+) *m/z* 354.16 (100%).

[0540]

실시예 8. 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0542]

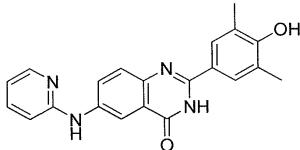
피리딘(3mL) 중의 6-아미노-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(300mg, 1.07mmol)의 용액에 4-브로모피리디늄 하이드로클로라이드(207mg, 1.07mmol), Pd₂(dba)₃(19mg, 0.02mmol), dppf(18mg, 0.03mmol) 및 NaO-t-Bu(328mg, 3.41mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 1시간 동안 140°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 조화합물을 심플리플래시 시스템(용출액으로서 메탄올 및 디클로로메탄 중의 5% 7N 암모니아)으로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 58mg (15%).

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ES) m/z: 359.26 (M+1) (100%).

[0544]

[0545] 실시예 9. 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-6-(파리딘-2-일아미노)-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0546]

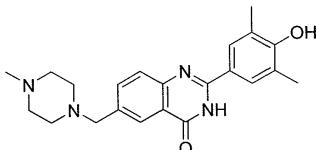
[0547] 파리딘(3.5ml) 중의 6-아미노-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온(300mg, 1.07mmol)의 용액에 2-브로모파리딘(202mg, 1.28mmol), Pd₂(dba)₃(20mg, 0.02mmol), dppf(18mg, 0.03mmol) 및 NaO-t-Bu(329mg, 3.42mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐(100W)에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400메쉬; 용출제로서 3% 메탄올, 37% 에틸 아세테이트 및 60% CH₂Cl₂)로 정제하였다. 화합물을 제조용 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다. 수율: 35mg (9%).

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 11.8 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.66 (m, 6H), 3.46 (t, 2H), 2.28 (s, 6H). MS (ES)

[0548]

[0549] 실시예 10. 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸파페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0550]

[0551] DMA(200ml) 중의 2-아미노-5-브로모벤즈아미드(12.0g, 55.8mmol) 및 4-하이드록시-3,5-디메틸벤즈알데히드(8.4g, 55.8mmol)의 용액을 NaHSO₃(7.7g, 72.5mmol) 및 p-TsOH(1.1g, 5.6mmol)로 처리하였다. 반응물을 135°C에서 2.5시간 동안 가열하고, 그 시간 동안 H₂O(10ml) 및 CH₂Cl₂(100ml)를 첨가하고, 고체를 여과 수집하였다. 고체를 CH₂Cl₂로 세척하고, 진공하에 건조시켜 6-브로모-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온(13.1g, 68%)을 수득하였다.

[0552]

DMF(20mL) 중의 6-브로모-2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온(2.0g, 5.8mmol)의 용액을 비닐트리부틸주석(2.6mL, 8.70mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.670g, 0.58mmol) 및 LiCl(0.730g, 17.4mmol)로 처리하였다. 반응물을 30분 동안 환류 교반한 다음, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂ 중의 30% 내지 100%의 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온(0.780g, 46%)을 수득하였다.

[0553]

THF(30mL) 및 H₂O(10mL) 중의 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온(0.500g, 1.70mmol)의 혼탁액에 NaIO₄(1.09g, 5.10mmol)에 이어 OsO₄(0.2mL, 0.017mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 92:7:1 내지 6:3:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-카브알데히드(0.475g, 95%)를 수득하였다.

[0554]

DCE/CH₂Cl₂(1:1, 15mL) 중의 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-카브알데히드

(0.115g, 0.40mmol)의 용액에 1-메틸피페라진(0.13mL, 1.20mmol) 및 NaBH(OAc)₃(0.250g, 1.20mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.036g, 25%)을 백색 고체로서 수득하였다.

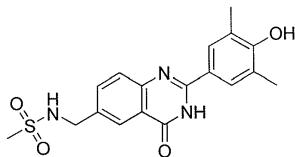
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ

11.63 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.15-2.39 (m, 17H); APCI MS m/z 377 [M-H]⁻.

[0555]

[0556]

실시예 11. N-((2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)메탄설폰아미드의 제조



[0557]

[0558]

CHCl₃(150mL) 중의 메틸-5-메틸-2-니트로벤조에이트(2.3g, 11.8mmol)의 용액에 NBS(5.3g, 30.0mmol) 및 벤조일 페옥사이드(0.285g, 1.2mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류 온도에서 가열하였다. 이어서, 생성되는 혼합물을 H₂O, Na₂CO₃ 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 5% 내지 20% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출시키는 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-(브로모메틸)-2-니트로벤조에이트(1.3g, 40%)를 수득하였다.

[0559]

DMF(15mL) 중의 메틸 5-(브로모메틸)-2-니트로벤조에이트(1.3g, 4.7mmol)의 용액에 칼륨 프탈이미드(1.0g, 5.2mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 15% 내지 70% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출시키는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-2-니트로벤조에이트(1.4g, 88%)를 수득하였다.

[0560]

EtOH(10mL) 중의 메틸 5-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-2-니트로벤조에이트(0.50g, 1.4mmol)의 용액을 하이드라진(0.14mL, 4.4mol)으로 처리하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, CH₂Cl₂ 중의 30% 내지 100%의 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-(아미노메틸)-2-니트로벤조에이트(0.23g, 78%)를 수득하였다.

[0561]

CH₂Cl₂(5ml) 중의 메틸 5-(아미노메틸)-2-니트로벤조에이트(0.23g, 1.1mmol)의 용액에 Et₃N(0.31ml, 2.2mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.08ml, 1.1mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 진공하에 농축시키고, 2% 내지 20% MeOH/CH₂Cl₂로 용출시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-(메틸설폰아미도메틸)-2-니트로벤조에이트(0.18g, 57%)를 수득하였다.

[0562]

EtOH(10mL) 중의 메틸 5-(메틸설폰아미도메틸)-2-니트로벤조에이트(0.18g, 0.62mmol)의 혼합물을 N₂로 풀려놓하였다. Pd/C(0.018g)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 H₂로 풀려놓하였다. 이어서, 생성되는 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. CH₂Cl₂ 중의 15% 내지 60%의 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-아미노-5-(메틸설폰아미도메틸)-벤조에이트(0.085g, 53%)를 수득하였다.

[0563]

THF(7mL) 및 H₂O(3mL) 중의 메틸 2-아미노-5-(메틸설폰아미도메틸)-벤조에이트(0.085g, 0.33mmol)의 용액에 LiOH · H₂O(0.028g, 0.65mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1N HCl로 중화시켰다. 생성되는 수용액을 EtOAc로 추출시켰다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 2-아미노-5-(메틸설폰아미도메틸)-벤조산(0.066g, 82%)을 수득하였다.

[0564]

THF(5mL) 중의 2-아미노-5-(메틸설폰아미도메틸)-벤조산(0.066g, 0.27mol)의 용액을 EDCI(0.062g, 0.32mmol), HOBT(0.044g, 0.32mol) 및 NMM(0.035mL, 0.32mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하

였다. 이어서, H₂O(0.03mL) 중의 NH₄OH(0.03mL, 0.35mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 92:7:1 내지 7:2.5:0.5 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-5-(메틸설폰아미도메틸)벤즈아미드(0.035g, 53%)를 수득하였다.

[0565] EtOH(5mL) 중의 2-아미노-5-(메틸설폰아미도메틸)벤즈아미드(0.035g, 0.14mmol), 4-하이드록시-3,5-디메틸 벤즈알데히드(0.022g, 0.14mmol) 및 CuCl₂(0.039g, 0.28mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음, 진공하에 농축시켰다. 92/7/1 CHCl₃:MeOH:진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피에 이어, 0.1% TFA와 함께 H₂O 중의 10% 내지 50% CH₃CN으로 용출시키는 역상 크로마토그래피에 이어, 최종적으로 7:2.5:0.5 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.030g, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다.

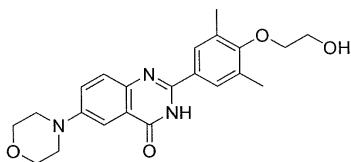
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (s, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H),

7.65-7.78 (m, 3H), 6.81-7.54 (m, 2H), 4.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.24

(s, 6H). ESI MS m/z 374 [M+H]⁺.

[0566]

[0567] 실시예 12. 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-모르폴리노퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0568]

[0569] DMF(150mL) 중의 3,5-디메톡시-4-하이드록시벤즈알데히드(10g, 66.67mmol), (2-브로모에톡시)-디메틸-3급-부틸실란(15mL, 70mmol), 요오드화칼륨(1.1g, 6.67mmol) 및 수소화나트륨(4g, 100mmol)의 혼합물을 가열하고, 70°C에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물(100mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 생성되는 잔사를 컬럼(SiO₂, 헥산/EtOAc, 6:1)으로 정제하여 4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(15.4g, 75%)를 수득하였다.

[0570]

파르(Parr) 보틀에서 MeOH(50mL) 및 DMF(150mL) 중의 5-모르폴린-4-일-2-니트로-벤즈아미드(2g, 7.96mmol)의 용액을 Pd/C(0.5g)와 혼합하고, 실온에서 14시간 동안 수소화하였다(35psi). 이어서, 혼탁액을 셀라이트 패드를 통해 통과시키고, 여액을 회전 증발기 상에서 농축시켜 2-아미노-5-모르폴린-4-일-벤즈아미드(1.69g, 96%)를 제공하였다.

[0571]

N,N-디메틸 아세트아미드(10mL) 중의 2-아미노-5-모르폴린-4-일-벤즈아미드(0.2g, 0.905mmol), 4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(0.28g, 0.905mmol), 아황산수소나트륨(0.162g, 0.905mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.224g, 1.177mol)의 혼합물을 150°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50L)로 희석하고, 중탄산나트륨으로 pH 약 8 내지 9로 염기성화하고, EtOAc(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 고체 잔사를 수득하였다. 컬럼 상(SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2)에서 추가로 정제하여 2-{4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-페닐}-6-모르폴린-4-일-3H-퀴나졸린-4-온(66mg, 14%)을 수득하였다.

[0572]

THF(10mL) 중의 상기 화합물(66mg, 0.129mmol)을 THF 중의 TBAF(2mL, 2mmol)와 혼합하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2)에 투여하여 표제 화합물을 담황색 고체(35mg, 68%)로서 수득하였다. MP 279.5 내지 281°C.

[0573] 실시예 13. 2-(4-(2-(벤질옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온의 제조



[0574]

[0575] 디옥산(200mL) 중의 디메틸 아세톤-1,3-디카복실레이트(200g, 1.148mol), 시안아미드(48.3g, 1.148mol) 및 Ni(acac)₂(14.75g, 0.0574mol)의 혼합물을 환류 응축기가 장착된 1L 플라스크에서 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 침전을 여과 제거하고, 고체를 메탄올(200mL)과 혼합하고, 30분 동안 교반하고, 다시 여과하여 메틸 2-아미노-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트(93g, 44%)를 수득하였다.

[0576] 환류 응축기가 장착된 1L 플라스크에 메틸 2-아미노-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트(93.0g, 0.505mol) 및 POCl₃(425mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 35분 동안 환류 가열하였다. 약 300mL의 POCl₃를 진공하에 증발시켰다. 잔사를 얼음 및 물(400mL)에 붓고, 이를 KOH를 사용하여 pH 약 6 내지 7로 추가로 중화시켰다. 침전을 여과 제거하고, 에틸 아세테이트(2×300mL)로 추출시켰다. 유기 용액을 농축시키고, 헥산:에틸 아세테이트 4:1로 용출시키는 컬럼을 통해 통과시켜 메틸 2-아미노-4,6-디클로로피리딘-3-카복실레이트(22.5g, 20.1%)를 수득하였다.

[0577] 환류 응축기가 장착된 500mL 플라스크에 메틸 2-아미노-4,6-디클로로피리딘-3-카복실레이트(22.5g, 0.101mol) 및 메탄올 중의 25중량% 나트륨 메톡사이드(88mL, 0.407mol)를 메탄올(20mL)과 함께 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 아세트산(15mL)을 혼합물에 첨가하고, pH를 약 7로 조정하였다. 메탄올을 제거하고, 잔사를 물(100mL)에 부었다. 침전된 고체를 여과하고, 추가로 물(3×200mL)로 세정하여 메틸 2-아미노-4,6-디메톡시피리딘-3-카복실레이트(18.5g, 86.4%)를 수득하였다.

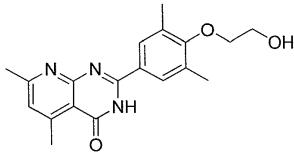
[0578] 환류 응축기가 장착된 500mL 플라스크에 물(80mL) 및 에탄올(100mL) 중의 메틸 2-아미노-4,6-디메톡시피리딘-3-카복실레이트(18.5g, 0.0872mol), 수산화칼륨(19.5g, 0.349mol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 용매를 제거하고, 수성 HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 물을 동결 건조시켜 제거하였다. 수득된 고체를 메탄올로 추출하여 2-아미노-4,6-디메톡시-니코틴산(17.2g, 100%)을 수득하였다.

[0579] 2-아미노-4,6-디메톡시-니코틴산(17.2g, 0.0872mol)을 THF(110mL)에 첨가하였다. 이어서, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(21.73g, 0.113mol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(12.96g, 0.0959mol) 및 4-메틸 모르폴린(9.7g, 0.0959mol)을 혼탁액에 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 50% v/v 수산화암모늄(18.3g, 0.262mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. THF를 제거하고, 잔사를 냉수(100mL)에 부었다. 침전을 여과 제거하고, 냉수로 세척하여 2-아미노-4,6-디메톡시-니코틴아미드(10.8g, 62.3%)를 수득하였다.

[0580] 무수 DMF(15mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸벤즈알데히드(6.84g, 0.0455mol)의 용액에 광유 중의 NaH(60%, 2.23g, 0.0558mol)를 첨가하였다. (2-브로모-에톡시메틸)-벤젠(10.0g, 0.0465mol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 밤새 정치시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출시켜 (4-(2-벤질옥시-에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(10.5g, 81%)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0581] N,N-디메틸 아세트아미드(20mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-니코틴아미드(2.55g, 12.9mmol) 및 4-(2-벤질옥시-에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(3.68g, 12.9mmol)의 용액에 NaHSO₃(2.52g, 14.2mmol) 및 p-TSA(1.98g, 10.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물로 회석하고, 고체를 수집하고, 메탄올로 추가로 세척하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400매쉬; 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 2% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.88g, 14.7%)로서 수득하였다. MP 204.5 내지 205.9°C.

[0582] 실시예 14. 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메틸피리도[2,3-d]파리미딘-4(3H)-온의 제조



[0583]

[0584] DMF(150mL) 중의 3,5-디메톡시-4-하이드록시벤즈알데히드(10g, 67mmol), (2-브로모에톡시)-디메틸-3급-부틸실란(15mL, 70mmol), 요오드화칼륨(1.1g, 6.7mmol) 및 수소화나트륨(4g, 100mmol)의 혼합물을 가열하고, 70°C에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물(100mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 생성되는 잔사를 컬럼(SiO₂, 헥산/EtOAc = 6:1)으로 정제하여 4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(15.4g, 75%)를 수득하였다.

[0585]

N,N-디메틸 아세트아미드(10mL) 중의 2-아미노-4,6-디메틸-니코틴아미드(0.25g, 1.5mmol), 4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(0.468g, 1.5mmol), 아황산수소나트륨(0.271g, 1.51mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.358g, 1.82mmol)의 혼합물을 150°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50mL)로 희석하고, 중탄산나트륨으로 pH 약 8 내지 9로 염기성화하고, EtOAc(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 고체 잔사를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2)로 정제하여 2-{4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-페닐}-5,7-디메틸-3H-피리도[2,3-d]파리미딘-4-온(56mg, 8%)을 수득하였다.

[0586]

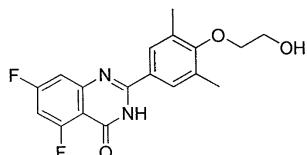
THF(10mL) 중의 2-{4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-페닐}-5,7-디메틸-3H-피리도[2,3-d]파리미딘-4-온(107mg, 0.234mmol)의 용액에 THF 중의 TBAF(3mL, 3mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2)에 투여하여 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메틸-3H-피리도[2,3-d]파리미딘-4-온(36mg, 45%)을 수득하였다.

[0587]

MeOH(5mL) 및 DCM(5mL) 중의 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메틸-3H-피리도-[2,3-d]파리미딘-4-온(36mg, 0.105mmol)의 용액을 에테르 중의 HCl(2mL, 2mmol)과 혼합하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 생성되는 고체 잔사를 최소 용적의 MeOH-DCM(1:1)에 재용해시키고 헥산으로 연마하였다. 고체를 여과 수집하고 MeOH-DCM(1:20)로 세척하여 표제 화합물을 황색 고체(16.6mg, 41%)로서 수득하였다.

[0588]

실시예 15. 5,7-디플루오로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0589]

[0590] DMF(150mL) 중의 3,5-디메톡시-4-하이드록시벤즈알데히드(10g, 66.67mmol), (2-브로모에톡시)-디메틸-3급-부틸실란(15mL, 70mmol), 요오드화칼륨(1.1g, 6.67mmol) 및 수소화나트륨(4.00g, 100mmol)의 혼합물을 가열하고, 70°C에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물(100mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 생성되는 잔사를 컬럼(SiO₂, 헥산/EtOAc = 6:1)으로 정제하여 4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(15.4g, 75%)를 수득하였다.

[0591]

THF(50mL) 중의 2-아미노-4,6-디플루오로벤조산(0.5g, 2.9mmol), EDCI · HCl(0.887g, 4.62mmol), HOEt(0.975g, 7.22mmol) 및 트리에틸아민(1.6mL, 11.552mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 수산화암모늄(50% 수성, 10mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(50mL)을 첨가하여 급냉시키고, DCM(3×100mL)으로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 2-아미노-4,6-디플루오로벤즈아미드(0.25g, 50%)를 수득하였다.

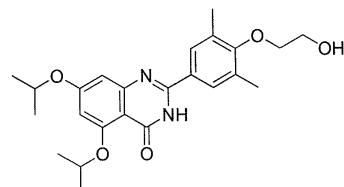
[0592]

N,N-디메틸 아세트아미드(10mL) 중의 2-아미노-4,6-디플루오로 벤즈아미드(0.25g, 1.45mmol), 4-[2-(3급-부틸-

디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(0.448g, 1.45mmol), 아황산수소나트륨(0.26g, 1.45mmol) 및 p-톨루엔설휘산(0.276g, 1.45mmol)의 혼합물을 155°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(50mL)로 희석하고 EtOAc(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 불순한 생성물을 수득하였다. 잔사를 THF(20mL)에 재용해시키고, THF 중의 TBAF(10mL, 10mmol)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 회전 증발기 상에서 농축시켜 오일상 잔사를 수득하였다. 컬럼(SiO₂, EtOAc/DCM = 3:1)으로 추가로 정제하여 담황색 고체를 수득하였다. 이 고체를 MeOH(10mL)로 희석시켜 슬러리를 제조하였다. 고체를 여과 수집하고, MeOH로 세척하여 표제 화합물을 담황색 고체(49mg, 5% 총 수율)로서 수득하였다.

[0593]

실시예 16. 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디이소프로포시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0594]

[0595] 무수 에탄올(100mL) 중의 3,5-디하이드록시벤조산(10.0g, 64.9mmol)의 용액에 실온에서 진한 황산(10mL)을 서서히 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 36시간 동안 환류 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(200mL)로 희석하고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 3,5-디하이드록시벤조산에틸 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 8.2g (69%).

[0596]

DMF(200mL) 중의 3,5-디하이드록시벤조산에틸 에스테르(6.0g, 33mmol) 및 2-요오도-프로판(9.9mL, 99mmol)의 용액을 탄산칼륨(13.7g, 98.9mmol)과 혼합하고, 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(300mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출시켰다. 농축시 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 = 3:1)에 투여하여 3,5-디이소프로포시벤조산 에틸 에스테르를 수득하였다. 수율: 8.80g (100%).

[0597]

물(100mL), 메탄올(50mL) 및 THF(50mL) 중의 3,5-디이소프로포시벤조산 에틸 에스테르(8.80g, 33.1mmol) 및 수산화리튬(3.18g, 132mmol)의 용액을 3시간 동안 환류 교반하였다. 이어서, 실온으로 냉각시키고, 물(200mL)로 희석하고, 2N 염산으로 pH 약 2로 산성화시키고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 3,5-디이소프로포시벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 7.60g (97%).

[0598]

1,4-디옥산(120mL) 및 3급-부탄올(30mL) 중의 3,5-디이소프로포시벤조산(7.60g, 31.9mmol), 트리에틸아민(5.3mL, 38mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(8.3mL, 38mmol)의 용액을 16시간 동안 환류 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 0.2N 수성 중탄산나트륨(200mL)으로 희석하고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 = 3:1)에 투여하여 3,5-디이소프로포시페닐)-카bam산 3급-부틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 5.60g (57%).

[0599]

트리플루오로아세트산(30mL) 중의 3,5-디이소프로포시페닐)-카bam산 3급-부틸 에스테르(5.60g, 18.2mmol)를 30분 동안 환류 교반하고, 회전 증발기 상에서 농축 건조시켜 3,5-디이소프로포시페닐아민 트리플루오로아세트산 염을 오일로서 수득하였다. 수율: 5.27g (90%).

[0600]

3,5-디이소프로포시페닐아민 트리플루오로아세트산 염(5.27g, 16.4mmol)이 함유된 환저 플라스크에 옥살릴 클로라이드(20mL)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류 교반하였다. 초과의 옥살릴 클로라이드를 중류 제거하고, 메탄올(100mL)을 잔사에 첨가하였다. 이어서, 실온에서 30분 동안 교반하고, 회전 증발기 상에서 농축 건조시켜 4,6-디이소프로포시-1H-인돌-2,3-디온을 반고체로서 수득하였다. 수율: 4.33g (100%).

[0601]

물(60mL) 중의 수산화칼륨(15.3g, 273mmol)의 용액을 4,6-디이소프로포시-1H-인돌-2,3-디온(4.33g, 16.4mmol)과 혼합하였다. 이 혼합물에 과산화수소를 서서히 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 70°C에서 30분 동안 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. 혼합물을 0°C에서 2N 염산으로 pH 약 4로 산성화시키고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 2-아미노-4,6-디이소프로포시-벤조산을 반고체로서 수득하였다. 수율: 2.91g (70%).

- [0602] THF(200ml) 중의 2-아미노-4,6-디이소프로포시벤조산(2.91g, 11.5mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(3.20g, 16.7mmol), HOBT(3.10g, 23.0mmol) 및 트리에틸아민(4.2ml, 30mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 50%(v/v) 수성 암모니아(20ml)를 첨가하였다. 생성되는 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 물(200ml)로 회석하고, CH₂Cl₂(3×100ml)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트/디클로로메탄/메탄올 = 6:2:1)에 투여하여 2-아미노-4,6-디이소프로포시벤즈아미드를 수득하였다. 수율: 1.2g (41%).
- [0603] 디메틸 아세트아미드(10ml) 중의 2-아미노-4,6-디이소프로포시벤즈아미드(0.30g, 1.2mmol), 4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.28g, 1.4mmol), 아황산나트륨(0.25g, 1.4mmol) 및 p-톨루엔설폰산(20mg, 0.11mmol)의 용액을 150°C에서 12시간 동안 교반하였다. 초과의 용매를 회전 증발기 상에서 증발시키고, 잔사를 중탄산나트륨 포화 수용액(100ml)으로 회석하고, CH₂Cl₂(3×100ml)로 추출시켰다. 농축시 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트/디클로로메탄/헥산/메탄올 = 4:4:4:1)에 투여하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 35mg (6.9%).
- [0604] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (br s, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.97 (t, 3H), 3.92 (t, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.45 (d, 3H), 1.41 (d, 3H). MS (ES⁺) m/z: 427.13 (M+1).
- [0605] 실시예 17. 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온의 제조
-
- [0606]
- [0607] 에탄올(200ml) 중의 5-메틸-2-니트로벤조산(25.0g, 138mmol)의 용액에 진한 황산(30ml)을 서서히 첨가하였다. 생성되는 용액을 48시간 동안 환류 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙수(300ml)에 끊고, CH₂Cl₂(3×100ml)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 5-메틸-2-니트로벤조산에틸 에스테르를 수득하였다. 수율: 28.9g (100%).
- [0608] 사염화탄소(400ml) 중의 5-메틸-2-니트로벤조산 에틸 에스테르(28.9g, 138mmol), N-브로모모석신이미드(24.6g, 138mmol) 및 벤조일 폐옥사이드(7.41g, 30.6mmol)의 용액을 중압 수은 램프로부터 조사하에 3시간 동안 80°C에서 교반하였다. 이어서, 램프를 제거하고, 반응물을 40°C로 냉각시켰다. 이 용액에 모르폴린(14.6ml, 168mmol) 및 트리에틸아민(43.0mL, 306mmol)을 서서히 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 40°C에서 14시간 동안 교반하고, 포화된 수성 중탄산나트륨(300mL)으로 회석하고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 에테르 = 1:2)에 투여하여 5-모르폴린-4-일메틸-2-니트로벤조산 에틸 에스테르를 오일로서 수득하였다. 수율: 20g (49%).
- [0609] 아세트산(100mL) 중의 5-모르폴린-4-일메틸-2-니트로벤조산 에틸 에스테르(20g, 68mmol)의 용액에 철 분말(13.0g, 231mmol)을 첨가하였다. 생성되는 혼탁액을 60°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(200mL) 및 CH₂Cl₂(200mL)로 회석시켰다. 고체를 여과 제거하고, 여액을 CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 모든 용매를 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂(400mL)에 재용해시키고, 2N 수성 수산화칼륨(2×200mL)으로 역세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 2-아미노-5-모르폴린-4-일메틸벤조산 에틸 에스테르를 오일로서 수득하였다. 수율: 17.7g (100%).
- [0610] THF(25mL), 메탄올(15mL) 및 물(10mL) 중의 2-아미노-5-모르폴린-4-일메틸벤조산 에틸 에스테르(3.82g, 15.3mmol) 및 수산화리튬(0.733g, 30.6mmol)의 용액을 2.5시간 동안 환류 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축 건조시키고, 고진공하에 24시간 동안 추가로 건조시켜 리튬 2-아미노-5-모르폴린-4-일메틸벤조에이트를 수득하였다. 완전한 전환을 가정하고, 수득된 고체를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.
- [0611] THF(200ml) 중의 리튬 2-아미노-5-모르폴린-4-일메틸벤조에이트(3.70g, 15.3mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-

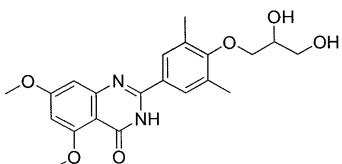
N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(5.87g, 30.6mmol), HOt(4.54g, 33.6mmol) 및 4-메틸모르폴린(5.0ml, 46mmol)의 용액을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 50%(v/v) 수성 암모니아(20ml)를 첨가하였다. 생성되는 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 물(200ml)로 희석하고, CH₂Cl₂(3×100ml)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 2-아미노-5-모르폴린-4-일메틸벤즈아미드를 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.2g (33%).

[0612] 디메틸 아세트아미드(10ml) 중의 2-아미노-5-모르폴린-4-일메틸벤즈아미드(0.60g, 2.6mmol), 4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.58g, 3.9mmol), 아황산나트륨(1.14g, 6.44mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.88g, 4.6mmol)의 용액을 150°C에서 12시간 동안 교반하였다. 초과의 용매를 회전 증발기 상에서 증발시키고, 잔사를 중탄산나트륨 포화 수용액(100ml)으로 희석하고, CH₂Cl₂(3×100ml)로 추출시켰다. 농축시 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트/디클로로메탄/메탄올 = 4:4:8:1)에 투여하여 2-[4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐]-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.15g (14%).

[0613] CH₂Cl₂(10ml) 중의 2-[4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐]-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온(0.15g, 0.37mmol)의 용액을 에틸 에테르 중의 1N HCl(3ml, 3mmol)과 혼합하고, 실온에서 10분 동안 교반하여 혼탁액을 형성하였다. 고체를 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 52mg (29%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.44 (s, 6H). MS (ES⁺) m/z: 410.05 (M+1).

[0614] 실시예 18. 2-[4-(2,3-디하이드록시-프로포시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



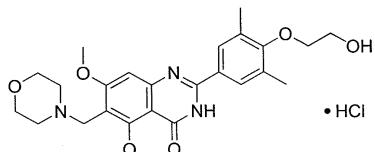
[0615] 무수 DMF(20mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸벤즈알데히드(1.50g, 10.0mmol)의 용액에 탄산세슘(6.52g, 20.0mmol) 및 4-클로로메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란(1.50g, 10.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 질소하에 4일 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 물(100mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 추출시켰다. 유기상을 분리하고, 1N NaOH 수용액(100mL), 물(2×100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 화합물을 심플리플래시 시스템(용출제로서 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트)을 사용하여 정제하여 4-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-3,5-디메틸-벤즈알데히드를 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.95g (36%).

[0616] N,N-디메틸 아세트아미드(10mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.35g, 1.8mmol)의 용액에 4-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-3,5-디메틸-벤즈알데히드(0.520g, 1.98mmol), 아황산수소나트륨(58.5중량%)(0.350g, 1.98mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.17g, 0.90mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 질소하에 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 물(50mL)을 첨가하고, 분리된 고체를 여과하고, 물에 이어, 디클로로메탄(10mL)으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.34g (47%).

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 11.8 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.66 (m, 6H), 3.46 (t, 2H), 2.28 (s, 6H). MS (ES) m/z: 401.04 (M+1) (100%).

[0617] 실시예 19. 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온 하이드로클로라이드의 제조



[0621]

[0622] 브롬(33.7mL, 657mmol) 및 1,4-디옥산(56.0mL, 657mmol)을 실온에서 혼합하여 새로운 디옥산 디브로마이드를 제공한 다음, 이를 에틸 에테르(900mL)로 희석시켰다. 에테르(450mL) 중의 2,6-디메톡시톨루엔(50.0g, 328mmol)의 용액에 에테르(900mL) 중의 새로 제조된 디옥산 디브로마이드를 30분 동안 첨가하면서 실온에서 교반하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하고, 물(500mL)을 함유하는 비이커에 붓고, 분배하였다. 수성을 경사 제거하고, 에테르성 층을 물(2×500mL), 포화된 수성 중탄산나트륨(2×500mL)으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 3-브로모-2,6-디메톡시톨루엔을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 76g (100%).

[0623]

[0623] 냉각 웰을 사용하여 -78°C에서 300mL의 암모니아를 수집한 다음, 0.5g의 칼륨 및 0.5g의 질산제2철과 혼합하였다. 초기 청색을 방출시킨 후, 칼륨(14.2g, 364mmol)을 -78°C에서 분량으로 첨가하여 청색이 각 첨가 전에 방출되도록 하였다. 칼륨 첨가 완료 후, 용액을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 이 용액에 THF(100mL) 중의 3-브로모-2,6-디메톡시톨루엔(42.0g, 182mmol)을 서서히 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(150mL)을 첨가하여 급냉시키고, CH₂Cl₂(3×200mL)로 추출시켜 조 생성물로서 갈색 오일을 수득하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 = 1:1)로 추가로 정제하여 3,5-디메톡시-4-메틸아닐린을 수득하였다. 수율: 22.1g (73%).

[0624]

[0624] 1,4-디옥산(380mL) 및 물(380mL) 중의 3,5-디메톡시-4-메틸아닐린(22.1g, 132mmol)의 용액을 탄산칼륨(45.6g, 331mmol) 및 (Boc)₂O(34.6g, 159mmol)와 혼합하고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 생성되는 고체 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 고체를 수득하였다. CH₂Cl₂-헥산(20mL/300mL)의 혼합 용매를 사용하여 슬리리를 제조하고, 고체를 여과 수집하고, 헥산으로 세척하여 (3,5-디메톡시-4-메틸페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 담황색 침상 고체로서 수득하였다. 수율: 28.6g (81%).

[0625]

[0625] 사염화탄소(450mL) 중의 (3,5-디메톡시-4-메틸페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르(28.6g, 107mmol)의 용액을 NBS(19.05g, 107.1mmol) 및 AIBN(1.55g, 9.37mmol)과 혼합하고, 중압 수은 램프로부터의 조사하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(150mL)을 첨가하여 급냉시키고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 고체 잔사를 수득하였다. 컬럼(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 = 2:1) 상에서 추가로 정제하여 (2-브로모-3,5-디메톡시-4-메틸페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다. 수율: 34.9g (94%).

[0626]

[0626] 사염화탄소(450mL) 중의 (2-브로모-3,5-디메톡시-4-메틸페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르(34.9g, 101mmol)의 용액을 N-브로모석신이미드(21.5g, 121mmol) 및 AIBN(1.55g, 9.37mmol)과 혼합하고, 중압 수은 램프로부터의 조사하에 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(150mL)을 첨가하여 급냉시키고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켜 고체 잔사를 수득하였다. 컬럼(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 = 2:1) 상에서 추가로 정제하여 (2-브로모-4-브로모메틸-3,5-디메톡시페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다. 수율: 39.0g (91%).

[0627]

[0627] THF(600mL) 중의 (2-브로모-4-브로모메틸-3,5-디메톡시페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르(39.0g, 91.8mmol)의 용액을 모르폴린(45.0mL, 515mmol)과 혼합하고, 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(300mL)로 희석하고, CH₂Cl₂(3×200mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올 = 20:1)으로 추가로 정제하여 (2-브로모-3,5-디메톡시-4-모르폴린-4-일메틸페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 제공하였다. 수율: 35g (88%).

[0628]

[0628] THF(150mL) 중의 (2-브로모-3,5-디메톡시-4-모르폴린-4-일메틸페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르(3.0g, 6.9mmol)의 용액을 수소화나트륨(0.333g, 8.33mmol)과 혼합하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성되는 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, nBuLi(3.33mL, 8.33mmol)과 혼합하였다. 반응물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, tBuLi(8.16mL, 13.9mmol)를 첨가하였다. tBuLi 첨가 후, 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한

다음, 이산화탄소 기체를 8시간 동안 발포시켜 온도를 실온으로 점차적으로 증가시켰다. 반응물을 물(0.50ml, 28mmol)을 첨가하여 급냉시키고, 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 고체 잔사를 최소량의 메탄을 중에서 슬러리로 만들고, 고체를 여과 제거하였다. 이어서, 여액을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 고체를 메탄을 중에서 다시 슬러리로 만들고 여과하였다. 3회 반복 후, 여액을 농축시켜 불순한 6-3급-부톡시카보닐아미노-2,4-디메톡시-3-모르폴린-4-일메틸-벤조산을 수득하였다. 수율: 1.80g (40%).

[0629] THF(50ml) 중의 조 6-3급-부톡시카보닐아미노-2,4-디메톡시-3-모르폴린-4-일메틸-벤조산(1.80g, 4.54mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(1.31g, 6.82mmol), HOEt(1.23g, 9.09mmol) 및 트리에틸아민(3.3ml, 24mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 50%(v/v) 수성 암모니아(20ml)를 첨가하였다. 생성되는 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 물(100ml)로 희석하고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔사를 추가로 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올/에틸 아세테이트 = 2:1:4)로 정제하여 (2-카바모일-3,5-디메톡시-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다. 수율: 0.90g (50%).

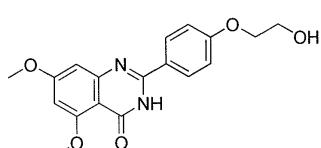
[0630] 아세트산(20mL) 및 12N 수성 HCl(20mL) 중의 (2-카바모일-3,5-디메톡시-4-모르폴린-4-일메틸페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.90g, 2.7mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 회전 증발기 상에서 농축 전조시켰다. 잔사를 포화된 수성 중탄산나트륨(40mL)과 혼합하고, CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올/에틸 아세테이트 = 3:2:3) 상에서 추가로 정제하여 6-아미노-2,4-디메톡시-3-모르폴린-4-일메틸벤즈아미드를 제공하였다. 수율: 0.6g (89%).

[0631] 디메틸 아세트아미드(15ml) 중의 6-아미노-2,4-디메톡시-3-모르폴린-4-일메틸벤즈아미드(0.50g, 1.7mmol), 4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.50g, 2.5mmol), 아황산나트륨(0.90g, 5.1mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.80g, 4.2mmol)의 용액을 150℃에서 14시간 동안 교반하였다. 초과의 용매를 회전 증발기 상에서 증발시키고, 잔사를 중탄산나트륨 포화 수용액(100ml)으로 희석하고, CH₂Cl₂(3×100ml)로 추출시켰다. 농축시 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트/디클로로메탄/메탄올 = 1:2:5:1)에 투여하여 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.12g (15%).

[0632] CH₂Cl₂(10mL) 중의 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸페닐]-5,7-디메톡시-6-모르폴린-4-일메틸-3H-퀴나졸린-4-온(0.12g, 0.26mmol)의 용액을 에틸 에테르 중의 1N HCl(3ml, 3mmol)과 혼합하고, 실온에서 10분 동안 교반하여 혼탁액을 형성하였다. 고체를 여과시키고, CH₂Cl₂로 세척하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 32mg (23%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.70 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 2.40 (s, 6H). MS (ES⁺) m/z: 470.17 (M+1).

[0633] 실시예 20. 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0634]

[0635] 자기 교반기가 장착된 플라스크(250mL)에 4-하이드록시벤즈알데히드(10.0g, 81.8mmol), 2-클로로에탄올(26.3g, 327mmol), 탄산칼륨(22.6g, 163mmol) 및 에탄올(80mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨을 여과시키고, 에탄올을 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(200ml)로 희석하고, 5% 수산화나트륨(100ml), 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 조 생성물을 헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 용출제로서 사용하여 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 230 내지 400매쉬)로 정제하여 4-(2-하이드록시-에톡시)-벤즈알데히드를 수득하였다. 수율: 10.0g (73%).

[0636] N,N-디메틸아세트아미드(8ml) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(0.400g, 2.00mmol)와 4-(2-하이드록시-에톡시)-벤즈알데히드(0.340g, 2.00mmol)의 용액에 NaHSO₃(0.390g, 2.20mmol) 및 p-TSA(38mg, 0.20mmol)를 첨가

하였다. 반응 혼합물을 115 내지 120°C에서 5시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(40mL)로 희석하고, 고체를 수집하고, 메탄올(50mL)과 혼합하고 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 에테르(30mL)로 세정하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.42g (61%).

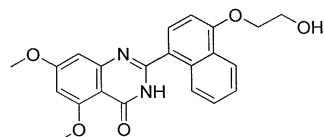
¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆): δ 11.98 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.08 (d, 2H),

6.78 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74

(t, 2H). MS (ES⁺) m/z: 343.13 (M+1).

[0638]

실시예 21. 2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0640]

N,N-디메틸포름아미드(3mL) 중의 4-하이드록시-나프탈렌-1-카브알데히드(1.0g, 5.8mmol) 및 탄산칼륨(2.40g, 17.4mmol)의 혼합물에 2-클로로에탄올(0.80mL, 12mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 환류 가열한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 0.2N 수성 수산화나트륨, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 조 오일(1.03g)을 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400메쉬; 메틸렌 클로라이드/EtOAc = 3/7)로 정제하여 4-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-카브알데히드를 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.6g (48%).

[0642]

N,N-디메틸아세트아미드(25mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(0.45g, 2.3mmol)의 용액에 질소하에 4-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-카브알데히드(0.50g, 2.3mmol)에 이어 아황산수소나트륨(0.26g, 2.5mmol) 및 p-톨루엔설휠산(0.22g, 1.1mmol)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 130°C에서 15시간 동안 가열하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 조 오렌지색 고체(0.37g)를 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤, 230 내지 400메쉬; 용출제로서 3/7 메틸렌 클로라이드/EtOAc에 이어, 9/1 메틸렌 클로라이드/MeOH)로 정제하고, 메틸렌 클로라이드 및 에테르로 연마하여 표제 화합물을 얇은 오렌지색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.16g (36%).

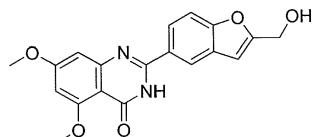
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ

8.34 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.01-4.03 (m, 2H), 9.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

MS (ES⁺) m/z: 393.27 (M+1).

[0643]

실시예 22. 2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0645]

50%(v/v) 수성 수산화암모늄(250mL) 중의 4-하이드록시-벤즈알데히드(3.66g, 30.0mmol)의 용액에 물(60mL) 중의 요오드화칼륨(24.9g, 150mmol) 및 요오드(7.62g, 30.0mmol)의 용액을 신속하게 첨가하였다. 짙은색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 색상은 황색으로 변하였다. 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 색은 회색으로 변하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진한 HCl로 pH 약 1로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(1×300mL)로 추출시켰다. 유기 상을 물(150mL) 및 염수(150mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 4-하이드록시-3-요오도-벤즈알데히드를 회백색 고체(출발 물질 및 생성물의 1:1 혼합물)로서 수득하였다. 수율: 5.34g (조).

[0647]

무수 DMF(100mL) 중의 4-하이드록시-3-요오도-벤즈알데히드(5.34g, 15.0mmol)의 탈기된 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(0.53g, 0.75mmol), 요오드화제1구리(0.14g, 0.75mmol), 1,1,3,3-테트라메틸 구아니딘(8.64g, 75.0mmol) 및 프로파길 알코올(1.18g, 21.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 24시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축 건조시켰다. 잔사를 2N 수성 HCl(150mL)로 희석하고, 에틸 아세테

이트($1\times 200\text{mL}$)로 추출시켰다. 유기 상을 물($2\times 100\text{mL}$), 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조화합물을 심플리플래시 시스템(용출제로서 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트)을 사용하여 정제하여 2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-카브알데히드를 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.36g (2개 단계에 대해 26%).

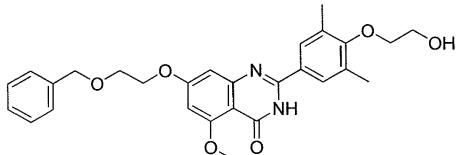
[0648] N,N-디메틸아세트아미드(5mL) 중의 2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-카브알데히드(0.450g , 2.55mmol) 및 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(0.500g , 2.55mmol)의 용액에 아황산수소나트륨(58.5중량\% ; 0.510g , 2.80mmol) 및 p-톨루엔설폰산(50mg , 0.25mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C 에서 질소하에 6시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르(30mL), 물(30mL) 및 에틸 아세테이트(20mL)로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.572g (64%).

^1H NMR (400 MHz),

DMSO-d₆): δ 12.07 (br s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.8$ 및 1.6 Hz , 1H), 7.67 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z : 353.20 (M+1).

[0649]

[0650] 실시예 23. 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0651]

[0652] DMF(20mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸-벤즈알데히드(1.00g , 6.70mmol)의 용액에 탄산세슘(8.70g , 26.6mmol)에 이어, (2-브로모-에톡시)-3급-부틸-디메틸-실란(2.9mL , 13mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 용매를 진공하에 증발시켜 4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드를 무색 오일로서 수득하였다. 이를 (2-브로모-에톡시)-3급-부틸-디메틸-실란으로 오염시키지만, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 수율: 2.5g (71%).

[0653]

N,N-디메틸아세트아미드(10mL) 중의 2-아미노-4,6-디플루오로-벤즈아미드(0.50g , 2.9mmol) 및 4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(1.3g , 2.9mmol)의 교반된 용액에 아황산수소나트륨(0.60g , 3.5mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.1g , 0.6mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 물을 첨가하고, 침전된 고체를 여과 제거하여 2-{4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-페닐}-5,7-디플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 수율: 0.490g (36%).

[0654]

DMF(3mL) 중의 2-{4-[2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-페닐}-5,7-디플루오로-3H-퀴나졸린-4-온(0.490g , 1.06mmol)의 혼탁액에 메탄을 중의 나트륨 메톡사이드(2.3mL , 11mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 아세트산으로 pH 약 4 내지 5로 산성화시키고, 침전된 고체를 여과 제거하여 7-플루오로-2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.21g (55%).

[0655]

THF(12mL) 중의 7-플루오로-2-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(0.21g , 0.59mmol)의 용액에 이미다졸(80mg , 1.2mmol)에 이어 3급-부틸디페닐실릴 클로라이드(0.20mL , 0.65mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화된 NH_4Cl 수용액을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤; 230 내지 400 메쉬; 5 내지 10% 에틸 아세테이트/ CH_2Cl_2 로 용출)로 정제하여 2-{4-[2-(3급-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에톡시]-3,5-디메틸-페닐}-7-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온을 수득하였다. 수율: 0.36g (정량적).

[0656]

디메틸 설록사이드(3mL) 중의 2-벤질옥시-에탄올(3mL)의 용액에 수소화나트륨(0.24g , 6.0mmol)을 분량으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 2-{4-[2-(3급-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에

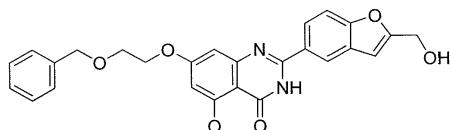
톡시]-3,5-디메틸-페닐}-7-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(0.36g, 0.60mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 아세트산으로 pH 약 4 내지 5로 산성화시키고, 침전된 고체를 여과 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.12g (42%).

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.83 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.37 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 9H), 2.31 (s, 6H). MS (ES⁺) m/z: 491.55 (M+1).

[0657]

[0658] 실시예 24. 7-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-일)-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0659]

[0660] 무수 CH₂Cl₂(25mL) 중의 2-하이드록시메틸-벤조푸란-5-카브알데히드(2.00g, 11.4mmol)의 교반된 용액에 실온에서 N,N-디이소프로필에틸 아민(5.17g, 40.0mmol) 및 클로로메틸 메틸 에테르(2.76g, 34.3mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 포스페이트 완충제(pH 7, 100mL)를 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄(100mL)으로 추출시켰다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 2-메톡시메톡시메틸-벤조푸란-5-카브알데히드를 오렌지색 오일로서 수득하였다. 수율: 2.41g (96%).

[0661]

N,N-디메틸 아세트아미드(15mL) 중의 2-메톡시메톡시메틸-벤조푸란-5-카브알데히드(2.31g, 10.5mmol) 및 2-아미노-4,6-디플루오로-벤즈아미드(1.20g, 7.00mmol)의 용액에 아황산수소나트륨(58.5중량%; 1.54g, 8.40mmol) 및 p-톨루엔설판산 일수화물(0.26g, 1.40mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 4시간 동안 질소하에 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 물(100mL)을 첨가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 물(50mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 5,7-디플루오로-2-(2-메톡시메톡시메틸-벤조푸란-5-일)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.96g (37%).

[0662]

무수 DMF(5mL) 중의 5,7-디플루오로-2-(2-메톡시메톡시메틸-벤조푸란-5-일)-3H-퀴나졸린-4-온(0.95g, 2.56mmol)의 혼탁액에 0°C에서 질소하에 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드 용액(25중량%)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C에서 6시간 동안 교반하였다. 물(20mL)을 첨가하고, 혼합물을 빙초산으로 pH 약 6으로 산성화시켰다. 분리된 고체를 여과하고, 물(20mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 7-플루오로-5-메톡시-2-(2-메톡시메톡시메틸-벤조푸란-5-일)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.94g (95%).

[0663]

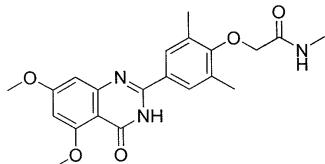
수소화나트륨(광유 중의 60% 혼탁액; 0.48g, 12.0mmol)을 무수 DMF(5mL)에 용해시켰다. 2-벤질옥시에탄올(3.65g, 24.0mmol)을 실온에서 질소하에 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 7-플루오로-5-메톡시-2-(2-메톡시메톡시메틸-벤조푸란-5-일)-3H-퀴나졸린-4-온(0.46g, 1.2mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(50mL)을 첨가하고, 혼합물을 빙초산을 사용하여 pH 약 6으로 산성화시키고, CH₂Cl₂(2×100mL)로 추출시켰다. 유기 상을 염수(100mL)로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매 제거 후, 심플리플래시 시스템(용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 0 내지 2% 메탄올)으로 정제하여 7-(2-벤질옥시-에톡시)-5-메톡시-2-(2-메톡시메톡시메틸-벤조푸란-5-일)-3H-퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.28g (45%).

[0664]

50% 수성 아세트산(15mL) 중의 7-(2-벤질옥시-에톡시)-5-메톡시-2-(2-메톡시메톡시메틸-벤조-푸란-5-일)-3H-퀴나졸린-4-온(0.27g, 0.53mmol)의 용액에 진한 H₂SO₄(0.3mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 물(50mL)을 첨가하고, 혼합물을 4N NaOH 수용액으로 pH 약 7로 중화시켰다. 분리된 고체를 여과하고, 물(20mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400메쉬; 용출제로서 2:20:78 메탄올/에틸 아세테이트(CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.13g (52%).

[0665] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.03 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.58 및 1.95 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.60 (t, J = 4.68 Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 3.90-3.83 (m, 5H). MS (ES+) *m/z* 473.48 (100%).

[0666] 실시예 25. 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-메틸-아세트아미드의 제조



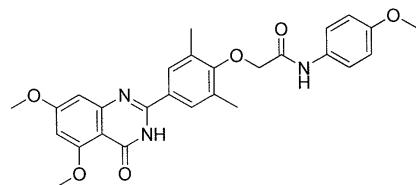
[0667]

[0668] 무수 DMF(8mL) 중의 [4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-아세트산 (0.20g, 0.52mmol)의 용액에 EDCI(0.12g, 0.62mmol) 및 HOBr(0.084g, 0.62mmol)를 첨가하였다. 이어서, N-메틸 아민(THF 중의 2.0M 용액, 1.3ml, 2.60mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 물(20ml)을 첨가하고, 분리된 고체를 여과하고, 물(30ml), 에테르(20mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.13g (63%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.86 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (s, 2H), 6.74 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.72 (d, J = 4.30 Hz, 3H), 2.30 (s, 6H). MS (ES) *m/z*: 398.53 (M+1) (100%).

[0669]

[0670] 실시예 26. 2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-N-(4-메톡시-페닐)-아세트아미드의 제조



[0671]

[0672] 에탄올(300mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸-벤즈알데히드(9.00g, 60.0mmol)의 용액에 탄산칼륨(24.9g, 180mmol) 및 메틸 브로모아세테이트(11.4mL, 120mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축 건조시켰다. 물(150mL) 및 1N NaOH 용액(90mL)을 잔사에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 에테르로 세척하였다. 진한 HCl을 다량의 백색 침전이 형성될 때까지 수용액에 서서히 첨가하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 (4-포르밀-2,6-디메틸-페녹시)-아세트산을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 11.1g (89%).

[0673]

N,N-디메틸아세트아미드(50mL) 중의 (4-포르밀-2,6-디메틸-페녹시)-아세트산(3.12g, 15.0mmol) 및 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(2.94g, 15.0mmol)의 용액에 아황산수소나트륨(58.5중량%, 3.02g, 16.5mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.285g, 1.50mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 질소하에 17시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 침전을 여과하고, 물에 이어, 메탄올로 세척하고, 공기 건조시켜 1.29g의 [4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-아세트산을 수득하였다. 여액을 농축 건조시키고, 물을 첨가하였다. 혼탁액을 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 물에 이어, 메탄올로 세척하였다. 공기 건조 후, 3.78g의 추가의 [4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-아세트산을 수득하였다. 수율: 5.07g (88%).

[0674]

DMF(10mL) 중의 [4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-아세트산 (0.400g, 1.04mmol), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI; 0.240g, 1.24mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(HOBt; 0.17g, 1.24mmol)의 혼합물에 4-메틸모르폴린(0.20mL, 1.8mmol)을 첨가하였다. 10분 후, p-아니시딘(0.26g, 2.08mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에

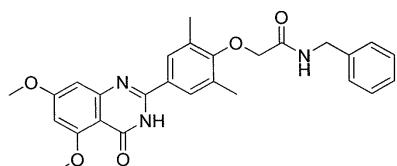
2.5일 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 물을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 230 내지 400메쉬; 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 5% MeOH)로 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켰다. 고체를 소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 에테르를 첨가하여 침전시켰다. 침전을 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.26g (51%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ

10.30 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.58 (dd, $J = 6.8$ 및 2.0 Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 6.8$ 및 2.0 Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). MS (ES^+) m/z :

[0675] 490.55 (M+1).

[0676] 실시예 27. N-벤질-2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]아세트아미드의 제조

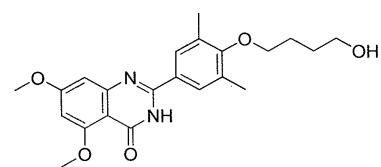


[0677] [0678] DMF(3ml) 중의 [4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시]아세트산(0.25g, 0.65mmol), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI; 0.137g, 0.715mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(HOBt; 0.110g, 0.715mmol)의 혼합물에 실온에서 4-메틸모르폴린(0.08ml, 0.715mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 벤질아민(0.142ml, 1.30mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 15시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400메쉬; 용출제로서 디클로로메탄 중의 3% 메탄올)로 정제한 다음, 에테르-헥산 혼합물로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 60mg (39%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

11.86 (s, 1H), 8.79 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.30 (s, 6H). MS (ES^+) m/z : 474.49 (M+1).

[0679] [0680] 실시예 28. 2-[4-(4-하이드록시-부톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0681] [0682] DMF(30ml) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸 벤즈알데히드(5.00g, 33.3mmol)의 용액에 4-브로모 부탄-1-올(6.11g, 39.9mmol) 및 CS_2CO_3 (16.24g, 50.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트($2 \times 200\text{ml}$)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 물(100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 조 화합물을 심플리플래시 시스템(용출제로서 헥산 중의 40% 에틸 아세테이트)을 사용하여 정제하여 4-(4-하이드록시부톡시)-3,5-디메틸 벤즈알데히드를 무색 액체로서 수득하였다. 수율: 0.66g (7%).

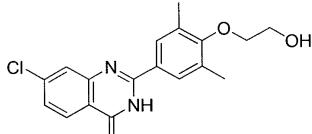
[0683] N,N-디메틸 아세트아미드(10ml) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(0.50g, 2.53mmol) 및 4-(4-하이드록시부톡시)-3,5-디메틸 벤즈알데히드(0.66g, 2.53mmol)의 용액에 NaHSO_3 (0.50g, 2.79mmol) 및 p-TSA(96mg, 0.50mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 115°C에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 물(100ml)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과하고 건조시켰다. 고체를 다시 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.69g (82%).

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). MS (ES) m/z: 399.12 (M+1) (100%).

[0684]

[0685] 실시예 29. 7-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



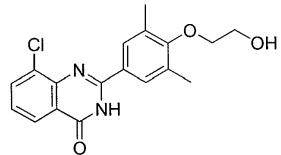
[0686]

[0687] 실시예 33에 기술된 방법에 따라, 표제 화합물은 2-아미노-4-클로로벤조산으로부터 출발하여 제조하고, 백색 고체로서 분리하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.46 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.77 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.49, 2.00 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.51 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 4.88 Hz, 2H), 3.76–3.69 (m, 2H), 2.32 (s, 6H). MS (APCI) m/z 345 [C₁₈H₁₇CIN₂O₃+H]⁺.

[0688]

[0689] 실시예 30. 8-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



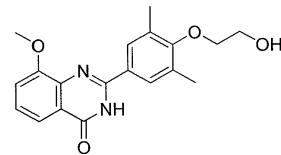
[0690]

[0691] 실시예 33에 기술된 절차에 따라, 표제 화합물은 2-아미노-3-클로로벤조산으로부터 출발하여 제조하고, 백색 고체로서 분리하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.55 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.88, 1.37 Hz, 1H), 8.00–7.93 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.54 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 4.90 Hz, 2H), 3.77–3.69 (m, 2H), 2.33 (s, 6H). MS (APCI) m/z 345 [C₁₈H₁₇CIN₂O₃+H]⁺.

[0692]

[0693] 실시예 31. 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-8-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0694]

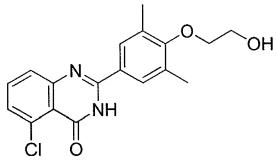
[0695] 실시예 33에 기술된 절차에 따라, 표제 화합물은 2-아미노-3-메톡시벤조산으로부터 출발하여 제조하고, 백색 고체로서 분리하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.34 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 7.63, 1.59 Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.53 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (t, J = 4.92 Hz, 2H), 3.77–3.69 (m, 2H), 2.33 (s, 6H). MS (APCI) m/z 341 [C₁₉H₂₀N₂O₄+H]⁺.

[0696]

[0697]

실시예 32. 5-클로로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0698]

아세토니트릴(50.0mL) 중의 2-아미노-6-클로로벤조산(5.00g, 29.1mmol)의 혼합물을 실온에서 질소하에 교반시켰다. 피리딘(4.72mL, 58.3mmol)을 첨가하고, CH_2Cl_2 (20.0mL) 중의 트리포스젠(2.85g, 9.60mmol)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 가열한 다음, 25°C로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 물(100mL)을 첨가하여 급냉시키고, 혼합물을 여과하고, 차거운 CH_2Cl_2 로 세척하여 5-클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온(3.54g, 62%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0700]

5-클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온(3.50g, 17.7mmol) 및 EtOH 중의 2M NH_3 (11.5mL, 23.0mmol) 및 EtOH(10.0mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(50mL)로 연마하고, 고체를 여과하여 2-아미노-6-클로로벤즈아미드(1.60g, 49%)를 황갈색 고체로서 제공하였다.

[0701]

DMA(10.0mL) 중의 2-아미노-6-클로로벤즈아미드(0.490g, 3.00mmol), 4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.925g, 3.00mmol), NaHSO_3 (94%, 0.468g, 4.50mmol) 및 $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.171g, 0.900mmol)의 혼합물을 140°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc (50mL)로 희석하고, 물(50mL)에 이어, 염수(50mL)로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5-클로로퀴나졸린-4(3H)-온을 회백색 고체로서 제공하였다. 조 물질을 특성화 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0702]

이하 실시예 33에서 TBAF를 사용하는 탈실릴화에 대해 기술된 방법에 따라, 표제 화합물은 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5-클로로퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 21% 수율로 제조하여 백색 고체로서 분리하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

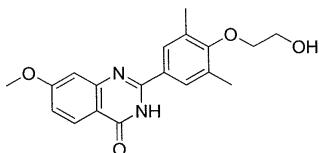
12.32 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.82–7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.54, 1.35$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 5.51$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 4.90$ Hz, 2H), 3.77–3.68 (m, 2H), 2.32 (s, 6H).

[0703]

MS (APCI) m/z 345 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3+\text{H}^+$].

[0704]

실시예 33. 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0705]

메탄올(10.0mL) 중의 2-니트로-4-메톡시벤조산(1.00g, 5.10mmol)의 혼합물을 실온에서 질소하에 교반시켰다. 탄소상 팔라듐(10%wt, 50% 습윤, 0.559g, 0.255mmol)을 첨가하였다. 환저 플라스크는 새로운 격막으로 뚜껑을 덮고, 진공하에 탈기시켰다. 플라스크에 수소를 충전시키고, 다시 탈기시켰다. 이를 2회 반복하고, 수소 충전된 벌룬을 플라스크에 부착시켰다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 질소를 혼합물을 통해 밸포시켜 임의 과량의 수소를 치환시켰다. 혼합물을 셀라이트 521를 통해 여과시키고, 여액을 감압하여 농축시켜 2-아미노-4-메톡시벤조산(0.890g, >99%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 특성화 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0707]

THF 중의 2-아미노-4-메톡시벤조산(0.490g, 3.00mmol), EDCI(1.12g, 5.83mmol), HOBr(0.788g, 5.83mmol), N-메틸모르폴린(0.590g, 5.83mmol) 및 14.8N NH_4OH (0.781mL, 10.6mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 다음, 잔사를 EtOAc (100mL)로 희석하고, 물(2×100 mL)에 이어, 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 2-아미노-4-메톡시벤즈아미드를 황갈색

고체로서 제공하였다.

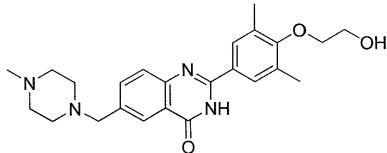
[0708] 벤젠(10.0mL) 중의 2-아미노-4-메톡시벤즈아미드(0.490g, 3.00mmol), 4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.925g, 3.00mmol), NaHSO₃(94%, 0.468g, 4.50mmol) 및 p-TsOH · H₂O(0.171g, 0.900mmol)의 혼합물을 80°C에서 36시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(50mL)로 희석하고, 물(50mL)에 이어 염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 풍크색 고체로서 제공하였다. 조 물질을 특성화 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0709] 1M TBAF(11.6mL, 11.6mmol) 중의 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(1.09g, 2.30mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100mL)로 희석하고, EtOAc(2×100mL)로 추출시켰다. 유기 층을 합하고, 포화된 수성 NH₄Cl(2×75mL)에 이어, 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 실리카 젤(12g, EtOAc/헥산) 상에서 정제하고, 에테르 중에서 연마하고, 생성물을 MeCN/H₂O로부터 동결 건조시켜 표제 화합물(0.0960g, 12%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.16 (d, J = 2.46 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.79, 2.46 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.53 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89–3.82 (m, 2H), 3.77–3.67 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.22 (d, J = 6.92 Hz, 1H). MS (APCI) m/z 341 [C₁₉H₂₀N₂O₄+H]⁺.

[0710]

[0711] 실시예 34. 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0712]

[0713] DMA(50mL) 중의 4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(7.5g, 24.4mmol)의 용액에 2-아미노-5-브로모벤즈아미드(5.2g, 24.4mmol), NaHSO₃(3.9g, 36.5mmol) 및 p-TsOH(0.46g, 2.4mmol)를 첨가하고, 반응물을 160°C에서 가열시켰다. 1시간 후, 생성 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 여과하여 6-브로모-2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온(6.7g, 55%)을 백색 고체(6.7g, 55%)로서 수득하였다.

[0714]

CH₃CN(150mL) 중의 6-브로모-2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온(5.0g, 9.9mmol), 비닐트리부틸주석(4.3mL, 14.9mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂(0.70g, 1.0mmol)의 혼합물을 밤새 환류교반시켰다. 이어서, 추가의 PdCl₂(PPh₃)₂(0.10g, 0.14mmol) 및 비닐트리부틸주석(2.0mL, 6.8mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 계속 환류시켰다. 생성 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카, 98:2 CH₂Cl₂/MeOH로 용출)로 정제하여 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온(2.0g, 45%)을 수득하였다.

[0715]

THF(50mL) 및 H₂O(5mL) 중의 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온(0.63g, 1.4mmol)의 용액에 NaIO₄(0.90g, 4.2mmol) 및 OsO₄(0.11mL, 0.014mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 젤, 98:2 대비 95:5 CH₂Cl₂/MeOH로 용출)로 정제하여 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-카브알데히드(0.52g, 82%)를 수득하였다.

[0716]

DCE/CH₂Cl₂(1:1, 15mL) 중의 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-카브알데히드(0.11g, 0.24mmol)의 용액을 1-메틸피페라진(0.05mL, 0.48mmol) 및 NaBH(OAc)₃(0.103g, 0.48mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 진공

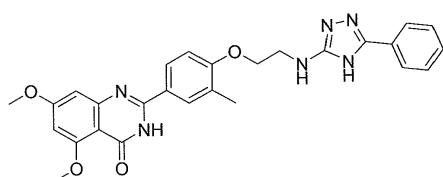
하에 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 젤, CH_2Cl_2 중의 60%의 92:7:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{진한 NH}_4\text{OH}$ 로 용출)로 정제하여 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온(0.14g, 98%)을 수득하였다.

[0717] 1M TBAF/THF 용액(1.3mL, 1.3mmol) 중의 2-(4-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6-((4-메틸페라진-1-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온(0.087g, 0.16mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 생성 혼합물을 진공하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(실리카 젤, CH_2Cl_2 중의 70%의 92:7:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{진한 NH}_4\text{OH}$ 로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.070g, 100%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.56-7.79 (m, 2H), 4.92 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.77-3.93 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.21-2.45 (m, 14H), 2.15 (s, 3H). APCI MS m/z 423

[$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0719] 실시예 35. 5,7-디메톡시-2-{3-메틸-4-[2-(5-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-에톡시]-페닐}-3H-퀴나졸린-4-온의 제조

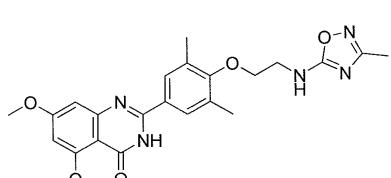


[0720] 무수 디클로로에탄(20mL) 중의 2-[4-(2-아미노-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(0.37g, 1.00mmol)의 용액에 벤질 이소티오시아네이트(0.18g 1.10mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 제거하고, 에테르(30mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시키고, 고체를 여과하고, 건조시켜 1-벤조일-3-{2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2-메틸-페녹시]-에틸}-티오우레아를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.53g (99%).

[0722] 클로로포름(20mL) 중의 1-벤조일-3-{2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-2-메틸-페녹시]-에틸}-티오우레아(0.42g, 0.785mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(1.30mL, 26.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하에 교반시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 35mg (29%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.26 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62(m, 2H), 2.29 (s, 6H). MS (ES^+) m/z 513.53 (M+1).

[0723] 실시예 36. 2-{3,5-디메틸-4-[2-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0726] [0281] 아세트아미드 옥심(5.00g, 67.5mmol) 및 트리클로로아세트산 무수물(49.3mL, 270mmol)을 120 내지 130 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 진공하에 증류시켰다. 약 50 내지 70°C/약 5mmHg에서의 분획을 수집하였다. 수집된 분획을 차가운 포화 수성 NaHCO_3 에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 3-메틸-5-트리클로로메틸-[1,2,4]옥사디아졸을 무색 액체로서 수득하였다. 수율: 7.69g (52%).

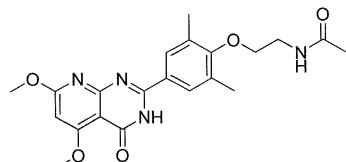
[0727] DMF(3ml) 중의 3-메틸-5-트리클로로메틸-[1,2,4]옥사디아졸(56mg, 0.28mmol), 2-[4-(2-아미노-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(92mg, 0.25mmol) 및 탄산세슘(179mg, 0.55mmol)의 혼합물을 실온에서 질소하에 3.5일 동안 교반시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 MeOH/CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다. 수율: 75mg (60%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

9.68 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z: 452.57 (M+1).

[0728]

[0729] 실시예 37. N-{2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-아세트아미드



[0730]

[0731] 무수 DMF(30ml) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸-벤즈알데히드(15.0g, 0.10mol)의 용액에 60% 수소화나트륨(4.80g, 0.12mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반하에 유지시켰다. 무수 DMF(30ml) 중의 2-(2-브로모-에틸)-이소인돌-1,3-디온(25.4g, 0.10mol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 65°C로 5시간 동안 가열시켰다. 아세트산(3ml)을 첨가하고, DMF를 제거하고, 잔사를 물(150ml)에 붓고, 디클로로메탄(200ml)으로 추출하였다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 230 내지 400메쉬; 에틸 아세테이트 및 헥산 1:1로 용출)로 정제하여 4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드를 수득하였다. 수율: 11.0g (34%).

[0732]

N,N-디메틸아세트아미드(30ml) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-니코틴아미드(0.40g, 2.02mmol) 및 4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-에톡시]-3,5-디메틸-벤즈알데히드(0.65g, 2.02mmol)의 용액에 NaHSO₃(58.5중량%, 0.40g, 2.20mol) 및 p-TSA(0.12g, 6.00mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 145°C로 16시간 동안 가열시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 중탄산나트륨 수용액(50ml)을 첨가하고, 분리된 고체를 여과하고, 에테르(50ml)로 세척하였다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 230 내지 400메쉬; 메탄올, 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄 5:20:75)로 정제하여 2-{2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-이소인돌-1,3-디온을 연황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.43g (43%).

[0733]

하이드라진 수화물(0.2ml, 4.1mmol)을 에탄올(10ml) 중의 2-{2-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-파리미딘-2-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-이소인돌-1,3-디온(0.43g, 0.86mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 4시간 동안 가열하고, 용매를 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 230 내지 400메쉬; 메탄올 및 디클로로메탄 중의 5% 7N 암모니아로 용출)로 정제하여 2-[4-(2-아미노-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-파리미딘-4-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.22g (69%).

[0734]

파리딘(4mL) 및 디클로로메탄(10mL) 중의 2-[4-(2-아미노-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-파리미딘-4-온(0.21g, 0.56mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(51mg, 0.65mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(50mL)에 붓고, 30분 동안 교반시켰다. 분리된 고체를 여과하고, 냉수 및 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.19g (81%).

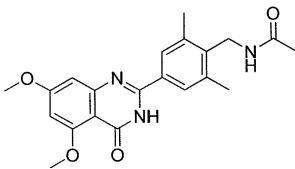
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (s, 1H),

7.90 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.42 (q, J = 5.6Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.84 (s, 3H). MS (ES) m/z: 411.15 (M-1).

[0735]

[0736]

실시예 38. N-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸벤질)아세트아미드의 제조



[0737]

[0738]

4-브로모-2,6-디메틸아닐린(4.49g, 22.4mmol), 물(25mL) 및 진한 HCl(8.0mL)을 초음파 처리하고, 0°C로 냉각시켰다. 물(5mL) 중의 아질산나트륨(1.67g, 24.2mmol)을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반시키고, 고체 Na₂CO₃를 첨가하여 pH를 약 7로 조정하였다. 액체 일부를 분량으로, 물(25mL) 중의 시안화구리(I)(2.42g, 27.0mmol) 및 시안화칼륨(3.65g, 56.1mmol)에 70°C에서 25분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 45분 동안 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 틀루엔(2×150mL)으로 추출하였다. 유기 상을 물(100mL), 이어서 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 230 내지 400매쉬; 용출제로서 혁산 중의 25% 디클로로메탄)로 정제하여 4-브로모-2,6-디메틸벤조니트릴을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 수율: 2.3g (49%).

[0739]

무수 THF(95mL) 중의 4-브로모-2,6-디메틸벤조니트릴(1.84g, 8.75mmol)에 질소하에 -78°C에서 n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M; 3.85mL, 9.63mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반시키고, 무수 DMF(1.00mL, 12.91mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 및 0°C에서 25분 동안 교반시켰다. 반응물을 1M HCl로, pH 약 3으로 급냉시켰다. 용액을 물(370mL)에 붓고, CHCl₃(7×100mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 4-포르밀-2,6-디메틸벤조니트릴을 황색-오렌지색 고체(1.20g, 86%)로서 수득하였다.

[0740]

4-포르밀-2,6-디메틸벤조니트릴(1.20g, 7.53mmol), 무수 MeOH(80mL), 트리메틸오르토포르메이트(18.0mL, 164.5mmol) 및 캄포르설폰산(0.050g, 0.215mmol)을 실온에서 질소하에 23시간 동안 교반시켰다. 트리에틸아민(7.5mL)을 첨가하고, 용액을 오일로 증발시켰다. 오일을 NaHCO₃(100mL)로 회석하고, CHCl₃(5×75mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 4-(디메톡시메틸)-2,6-디메틸벤조니트릴을 금적색 오일로서 수득하였다. 수율: 1.40g (90%).

[0741]

무수 THF(40mL) 중의 4-(디메톡시메틸)-2,6-디메틸벤조니트릴(0.86g, 4.18mmol)에 0°C에서 질소하에 고체 수소화알루미늄리튬(0.34g, 8.94mmol)을 분량으로 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 고체 Na₂SO₄·10H₂O로 급냉시키고, 10분 동안 교반시킨 다음, 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 고체를 여과하여 제거하고, THF(100mL)로 세척하였다. 여액을 증발시켜 (4-(디메톡시메틸)-2,6-디메틸페닐)메탄아민을 금갈색 반고체로서 수득하였다. 수율: 0.87g (100%).

[0742]

(4-(디메톡시메틸)-2,6-디메틸페닐)메탄아민(0.87g, 4.18mmol), 무수 CH₂Cl₂(20mL), Et₃N(5.84mL, 41.89mmol)에 0°C에서 질소하에 아세트산 무수물(0.44mL, 4.65mmol)을 첨가한 다음, DMAP(0.018g, 0.147mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 23시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 고체로 증발시켰다. 고체를 NaHCO₃(100mL) 및 CHCl₃(50mL)과 함께 15분 동안 교반시켰다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 CHCl₃(4×50mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(75mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 N-(4-(디메톡시메틸)-2,6-디메틸벤질)아세트아미드를 연한 오렌지색 고체(1.00g, 95%)로서 수득하였다.

[0743]

CHCl₃(65mL) 중의 N-(4-(디메톡시메틸)-2,6-디메틸벤질)아세트아미드(0.83g, 3.30mmol)에 0°C에서 트리플루오로아세트산/물(1:1, 10mL)을 적가하였다. 용액을 0°C에서 1.75시간 동안 교반시켰다. 용액을 물(200mL)로 회석하고, 유기 상을 분리하였다. 수성 상을 CHCl₃(4×75mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 NaHCO₃(200mL)로 세척하였다. 수성 상을 CHCl₃(3×30mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 N-(4-포르밀-2,6-디메틸벤질)아세트아미드를 갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.56g (82%).

[0744]

2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.334g, 1.70mmol), N-(4-포르밀-2,6-디메틸벤질)아세트아미드(0.35g, 1.70mmol), 무수 N,N-디메틸아세트아미드(10mL), 중아황산나트륨(58.5중량%, 0.343g, 1.87mmol) 및 p-TsOH ·

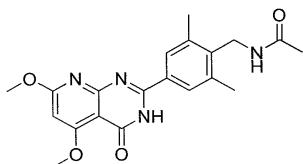
H_2O (0.065g, 0.341mmol)를 120°C에서 19.5시간 동안 가열시켰다. 용액을 진공하에 증발시키고, 잔사를 물(50mL)로 연마하였다. 황색 고체를 여과 제거하고, 물(50mL)로 세척하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 230 내지 400메쉬; 용출제로서 디클로로메탄 중의 6% 메탄올)로 정제하고, Et_2O (6mL)로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.202g (31%).

^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 11.89 (s, 1H), 7.93 (t, J = 4.49 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.74 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 4.69 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 1.80 (s, 3H). MS (ES+) m/z : 382.18 (100%), 383.19.

[0745]

[0746] 실시예 39. N-[4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-페리도[2,3-d]페리미딘-2-일)-2,6-디메틸-벤질]-아세트아미드의 제조



[0747]

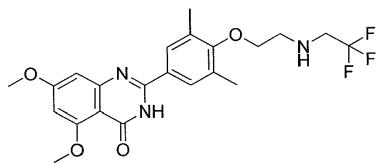
[0748] N,N-디메틸아세트아미드(5mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-니코틴아미드(300mg, 1.52mmol), N-(4-포르밀-2,6-디메틸-벤질)-아세트아미드(342mg, 1.67mmol)의 용액에 아황산수소나트륨(58.5 중량%, 300mg, 1.68mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(60mg, 0.32mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 17시간 동안 질소하에 교반시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 증발 건조시켰다. 물(50mL)을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 230 내지 400메쉬; 디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 78mg (13%).

^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD): δ 7.79 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 1.95 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z : 383.13 (M+1).

[0749]

[0750] 실시예 40. 2-{3,5-디메틸-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-에톡시]-페닐}-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0751]

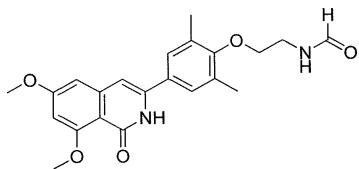
[0752] DMF:THF(10:5mL) 중의 2-[4-(2-브로모-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(500mg, 1.15mmol) 및 2,2,2-트리플루오로-에틸 아민(1.14g, 11.53mmol) 및 TEA(5mL)의 용액을 40°C에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 물(100mL)을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트($2\times250\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 이어서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용출제로서 디클로로메탄 중의 2% 메탄올을 사용하는 심플리플래시 시스템으로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 81mg (15%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.83

(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, br, 2H), 3.33 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 6 H). MS (ES) m/z : 450.07 (M-1) (100%).

[0753]

[0754] 실시예 41. N-{2-[4-(6,8-디메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-포름아미드의 제조



[0755]

[0756] THF(30mL) 중의 3-[4-(2-하이드록시-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6,8-디메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온(0.80g, 2.16mmol), 이소인돌-1,3-디온(0.35g, 2.38mmol) 및 트리페닐 포스핀(0.85g, 3.25mmol)의 혼탁액에 디에틸 아조디카복실레이트(0.56g, 3.25mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 에테르로 세척하여 2-{2-[4-(6,8-디메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-이소인돌-1,3-디온을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.11g (조).

[0757]

하이드라진 수화물(0.29mL, 6.07mmol)을 에탄올(20mL) 중의 2-{2-[4-(6,8-디메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸-페녹시]-에틸}-이소인돌-1,3-디온(1.01g, 2.03mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 5시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사를, 용출제로서 디클로로메탄과 함께 메탄을 중의 5% 7N 암모니아를 사용하여, 심플리플래시 시스템으로 정제하여 3-[4-(2-아미노-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6,8-디메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.59g (80.2%).

[0758]

포름산(20mL) 중의 3-[4-(2-아미노-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6,8-디메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온(0.30g, 0.8mmol)의 용액에 환류하에 72시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물(100mL)을 잔사에 첨가하고, 고체 NaHCO₃로 중화시켰다. 생성물을 디클로로메탄(2×200mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄과 함께 메탄을 중의 5% 7N 암모니아를 사용하여, 심플리플래시 시스템으로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 97mg (30%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.70 (s, 1H),

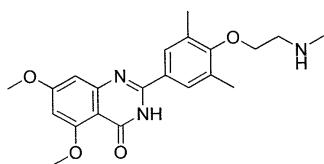
8.31 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H),

6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.48 (m, 3H),

2.25 (s, 6H). MS (ES) m/z: 397.11 (M+1) (100%).

[0759]

[0760] 실시예 42. 2-(3,5-디메틸-4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0761]

[0762] CH₂Cl₂(27.0mL) 중의 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(2.00g, 5.40mmol) 및 Et₃N(0.977mL, 7.02mmol)의 혼합물에 MsCl(0.543mL, 7.02mmol)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 1일 후, 추가의 Et₃N(0.977mL, 7.02mmol) 및 MsCl(0.543mL, 7.02mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 다음, EtOAc(300mL)로 흡석하고, 10% 수성 시트르산(3×75mL), 포화 수성 NaHCO₃(75mL) 및 염수(75mL)로 세척하였다. 불용성 백색 고체를 여과 수집하여 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시)-에틸 메탄설포네이트(0.890g, 37%)를 수득하였다.

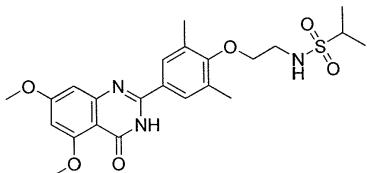
[0763]

EtOH(5.00mL) 중의 화합물 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸-페녹시)-에틸 메탄설포네이트(0.200g, 0.446mmol) 및 33% CH₃NH₂의 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 실리카 겔(12g, CH₂Cl₂/CH₃OH)로 정제하고, 생성물을 MeCN/H₂O로부터 동결 건조시켜 표제 화합물(0.0968g, 57%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.90 (s, 2H), 6.73 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 8H), 2.98 (t, J = 5.46 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 8H). MS (APCI) m/z 384 [C₂₁H₂₅N₃O₄+H]⁺.

[0764]

실시예 43. N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)프로판-2-설폰아미드의 제조



[0766]

DMF(40.0ml) 중의 3,5-디메틸-4-하이드록시벤즈알데히드(0.600g, 4.00mmol), N-(2-브로모에틸)-프탈이미드(1.22g, 4.80mmol), K₂CO₃(0.829g, 6.00mmol), NaI(3.00g, 20.0mmol)의 혼합물을 80℃에서 2.5시간 동안 가열시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(200ml)로 희석하고, 1M NaOH(2×100ml), 1M HCl(2×100ml), 염수(75ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(40g, 헥산/EtOAc) 상에서 크로마토그래피하여 예상된 에테르(0.300g, 23%)를 황색 고체로서 제공하였다. DMA(11.3ml) 중의 당해 에테르(0.293g, 0.907mmol), 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.178g, 0.907mmol), NaHSO₃(94%, 0.100g, 0.907mmol) 및 p-TsOH · H₂O(0.0173g, 0.0907mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류 교반시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc(250ml)로 희석하고, 포화 수성 염화암모늄(3×75ml), 이어서 염수(75ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(40g, CH₂Cl₂/CH₃OH) 상에서 크로마토그래피하여 예상된 생성물(0.075g, 17%)을 담황색 고체로서 수득하였다. THF(25.0ml) 중의 상기 화합물(0.213g, 0.426mmol) 및 2M 메틸아민의 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 백색 고체로서 분리하였다(0.036g, 23%).

[0768]

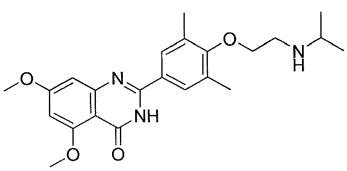
THF(2.5ml) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.125g, 0.338mmol), 2-프로필설포닐 클로라이드(0.040mL, 0.36mmol) 및 DBU(0.100ml, 0.67mmol)의 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 혼합물을 0.1% TFA와 함께 H₂O 중의 10% 내지 90% CH₃CN으로 용출시키는 역상 HPLC로 추가로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. 생성물을 CH₃CN/H₂O로부터 동결 건조시켜 표제 화합물(0.080g, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.85

(s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 5H), 3.21-3.39 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H). APCI MS m/z 476 [M+H]⁺.

[0769]

실시예 44. 2-(4-(2-(이소프로필아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0771]

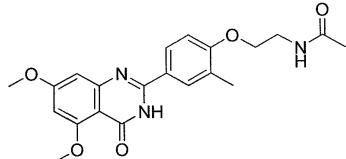
EtOH(10ml) 및 아세톤(0.198ml, 2.71mmol) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.200g, 0.54mmol)의 용액을 PtO₂(0.050g)로 처리하였다. 반응 혼합물을 수소 1기압하에 48시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 에탄올 세척물과 함께 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고, 실리카겔 크

로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.155g, 70%)을 수득하였다. 생성물을 0.1% TFA와 함께 H₂O 중의 10% 내지 90% CH₃CN으로 용출시키는 역상 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (s, J = 2.3 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 8H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 6H); APCI MS m/z 412 [M+H]⁺.

[0773]

[0774] 실시예 45. N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2-메틸페녹시)에틸)아세트아미드의 제조



[0775]

[0776] 2-(4-(2-아미노에톡시)-3-메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온은 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온에 대해 기재한 바와 같이 3-메틸-4-하이드록시벤즈알데히드로부터 합성하였다 (실시예 43).

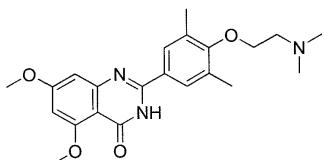
[0777]

CH₂Cl₂(5mL) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3-메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.12g, 0.33mmol)의 혼액을 Et₃N(0.05mL, 0.41mmol) 및 아세틸 클로라이드(0.026mL, 0.37mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 97:3 내지 90:10 CH₂Cl₂/MeOH 내지 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 0.05% TFA와 함께 H₂O 중의 10% 내지 90% CH₃CN으로 용출시키는 역상 C₁₈ 컬럼 상에서 추가로 정제하여 표제 화합물(0.080g, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 7.93-8.18 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); APCI MS m/z 398 [M+H]⁺.

[0778]

[0779] 실시예 46. 2-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0780]

[0781] MeOH(16mL) 및 CH₂Cl₂(5mL) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.150g, 0.41mmol)의 용액에 37% 수성 포름알데히드(0.300mL, 4.0mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, NaBH₄(0.078g, 2.05mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반시켰다. 추가의 37% 수성 포름알데히드(1.0mL)를 첨가하고, 1시간 동안 교반시키고, 이때 추가의 NaBH₄(0.100g, 2.63mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂에 재용해시키고, 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 9:1 CH₂Cl₂/MeOH 내지 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 수성 NH₄OH로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 잔사를 0.1% TFA와 함께 H₂O 중의 10% 내지 90% CH₃CN으로 용출시키는 역상 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.070g, 43%)로서 수득하였다.

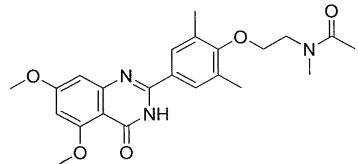
¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 8H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.24 (s, 6H).

[0782] APCI MS m/z 398 [M+H]⁺.

[0783]

실시예 47. N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸아세트아미드의 제조



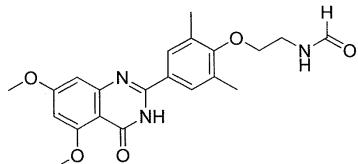
[0784]

[0785] CH₂Cl₂(10mL) 중의 2-(3,5-디메틸-4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.110g, 0.287mmol)의 용액에 Et₃N(0.080mL, 0.574mmol)을 첨가한 다음, 아세틸 클로라이드(0.022mL, 0.315mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 10분 동안 교반시키고, 농축시키고, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피, 이어서 0.1% TFA와 함께 H₂O 중의 10% 내지 90% CH₃CN으로 용출시키는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.078g, 64%)로서 수득하였다.

¹H NMR (아미드 로토머(rotomer)들의 혼합물, 300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.85 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.84-3.95 (m, 8H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.12 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 2.27 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 2.11 (s, 1.5H), 2.03 (s, 1.5H). APCI MS m/z 424 [M-H]⁺.

[0786]

[0787] 실시예 48. N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)포름아미드의 제조



[0788]

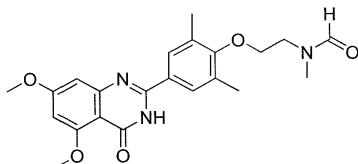
[0789] 에탄올(10mL) 및 메틸 포르메이트(0.028mL, 0.46mmol) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.086g, 0.23mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 이때, 메틸 포르메이트(5mL, 80.6mmol)의 추가 부분을 첨가하고, 혼합물을 4일 동안 환류 가열시켰다. 혼합물을 농축시키고, 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 CH₃CN/H₂O로부터 동결건조시켜 표제 화합물(0.065g, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.84 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 1H), 8.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.84 (m, 5H), 3.47-3.53 (m, 2H), 2.29 (s, 6H). APCI MS m/z 396 [M - H]⁺.

[0790]

[0791] 실시예 49. N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N-메틸포름아미드의 제조



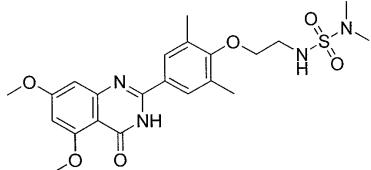
[0792]

[0793] EtOH(15ml) 중의 2-(3,5-디메틸-4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.080g, 0.21mmol)의 용액에 메틸 포르메이트(5ml)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 환류 가열시키고, 농축시키고, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH로 용출시키는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.080g, 93%)로서 수득하였다.

¹H NMR (아미드 로토머들의 혼합물, 300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.85 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.88-3.93 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.08 (s, 0.5H), 2.88 (s, 0.5H), 2.25-2.35 (m, 6H); APCI MS m/z 410 [M+H]⁺.

[0794]

[0795] 실시예 50. N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)디메틸아미노-N-설폰아미드의 제조



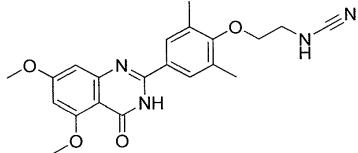
[0796]

[0797] CH₂Cl₂(10ml) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.150g, 0.41mmol)의 용액을 Et₃N(0.083g, 0.82mmol), 이어서 디메틸설파모일클로라이드(0.065g, 0.45mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, DBU(0.100ml)를 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 계속 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 18시간 동안 환류 가열시키고, 추가의 디메틸설파모일클로라이드(0.150ml)를 첨가하고, 추가로 2시간 동안 환류하에 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 100% CH₂Cl₂ 내지 100%(92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH)로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 생성되는 고체를 0.1% TFA와 함께 H₂O 중의 10% 내지 90% CH₃CN으로 용출시키는 역상 HPLC로 추가 정제하였다. 이어서, 고체를 CH₃CN으로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.20 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.5 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 8H), 3.46-3.56 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.38 (s, 6H); ESI MS m/z 477 [M+H]⁺.

[0798]

[0799] 실시예 51. N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)시안아미드의 제조



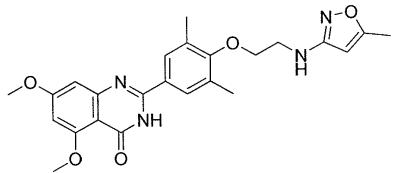
[0800]

[0801] MeOH(15ml) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.150g, 0.41mmol)의 용액에 BrCN(0.043g, 0.41mmol) 및 NaHCO₃(0.044g, 0.52mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축시켰다. 2% 내지 10% MeOH/CH₂Cl₂로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.120g, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.85 (s, 1H), 7.82-7.92 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 1H), 6.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.81-3.93 (m, 8H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.28 (s, 6H). APCI MS m/z 395 [M+H]⁺.

[0802]

[0803] 실시예 52. 2-(3,5-디메틸-4-(2-(5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0804]

[0805] CH_2Cl_2 중의 5-메틸이속사졸-3-아민(1.0g, 10.2mmol)의 용액에 Et_3N (1.03g, 10.2mmol) 및 브로모아세틸 클로라이드(1.60g, 10.2mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(100mL)에 이어, 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축시켜 2-브로모-N-(5-메틸이속사졸-3-일)아세트아미드를 백색 고체(1.2g, 55%)로서 수득하였다.

[0806] THF(10mL) 중의 2-브로모-N-(5-메틸이속사졸-3-일)아세트아미드(0.223g, 1.0mmol)의 용액에 질소하에 1.0M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (3.0mL, 3.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 1M NaOH로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(2×100mL)로 추출시키고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 1:1 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-브로모에틸)-5-메틸이속사졸-3-아민을 백색 고체(0.061g, 30%)로서 수득하였다.

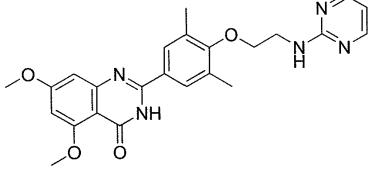
[0807] DMF(1.5mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.036g, 0.24mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.050g, 0.36mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소하에 30분 동안 교반하였다. 이 시간 후, DMF(1.5mL) 중의 N-(2-브로모에틸)-5-메틸이속사졸-3-아민(0.060g, 0.29mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 1:1 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3,5-디메틸-4-(2-(5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시)벤즈알데히드(0.028g, 26%)를 수득하였다.

[0808] DMA(3mL) 중의 3,5-디메틸-4-(2-(5-메틸이속사졸-3-일아미노)에톡시)벤즈알데히드(0.121g, 0.44mmol), 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.087g, 0.44mmol), NaHSO_3 (0.050g, 0.48mmol) 및 P-TsOH(0.008g, 0.044mmol)의 혼합물을 155°C에서 질소하에 9시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고, 물(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 100% CH_2Cl_2 내지 100% 92:7:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{진한 NH}_4\text{OH}$ 로 용출시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.129g, 65%)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.99 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.61 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.21 (s, 3H). APCI MS m/z 451 [M+H] $^+$.

[0809]

[0810] 실시예 53. 2-(3,5-디메틸-4-(2-(파리미딘-2-일아미노)에톡시)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0811]

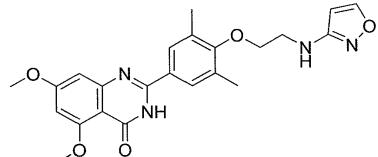
[0812] 3급-부탄올(10mL) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.145g, 0.40mmol)의 용액에 Et_3N (0.06mL, 0.47mmol) 및 2-클로로파리미딘(0.045g, 0.40mmol)을 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 환류 온도에서 밤새 환류 가열한 다음, 진공하에 농축시켰다. 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 로 용출시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.038g, 21%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.31 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.71 (m, 2H), 2.25 (s, 6H).

ESI MS m/z 448 [M+H]⁺.

[0813]

실시예 54. 2-(4-(2-(이속사졸-3-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0815]

CH₂Cl₂ 중의 이속사졸-3-아민(2.28g, 27.1mmol)의 용액에 0°C에서 질소하에 Et₃N(2.74g, 27.1mmol)에 이어, 브로모아세틸 클로라이드(4.26g, 27.1mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하고, 물(200mL) 및 염수(200mL)로 순차적으로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 2-브로모-N-(이속사졸-3-일)아세트아미드를 황갈색 고체(4.5g, 81%)로서 수득하였다.

[0817]

THF(50mL) 중의 2-브로모-N-(이속사졸-3-일)아세트아미드(1.0g, 4.9mmol)의 용액에 질소하에 1.0M BH₃ · THF(14.6mL, 14.6mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 추가 분량의 BH₃ · THF(5.0mL, 5.0mmol)를 첨가하였다. 실온에서 추가의 15분 후, 반응물을 1M NaOH로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(2×150mL)로 추출시키고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 1:1 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-브로모에틸)이속사졸-3-아민(0.133g, 14%)을 수득하였다.

[0818]

DMF(20mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.471g, 3.14mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.650g, 4.71mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 30분 동안 교반시켰다. 이어서, DMF(10mL) 중의 N-(2-브로모에틸)이속사졸-3-아민(0.600g, 3.14mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하고, 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헵탄 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-(이속사졸-3-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드를 백색 고체(0.260g, 32%)로서 수득하였다.

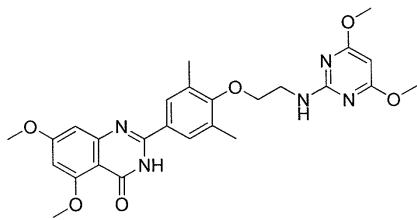
[0819]

DMA(10mL) 중의 4-(2-(이속사졸-3-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.253g, 0.97mmol), 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.190g, 0.97mmol), NaHSO₃(0.111g, 1.07mmol) 및 p-TsOH(0.018g, 0.097mmol)의 혼합물을 150°C에서 질소하에 44시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고, 물(150mL)에 이어, 염수(150mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 100% CH₂Cl₂ 내지 100% 92:7:1 CHCl₃/MeOH/진한 NH₄OH로 용출시키는 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.150g, 35%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.82 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.27 (s, 6H). APCI MS m/z 437 [M+H]⁺.

[0820]

실시예 55. 2-(4-(2-(4,6-디메톡시파리미딘-2-일아미노)에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0822]

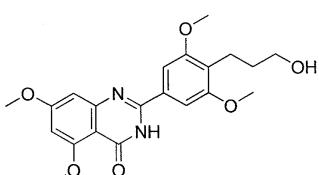
[0823] 상기 실시예 51에 기술된 방법에 따라, 표제 화합물은 2-클로로-4,6-디메톡시페리미딘(0.071g, 0.40mmol)으로부터 35% 수율로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.82 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.22 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.90-4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.59-3.72 (m, 2H), 2.27 (s, 6H). APCI

[0824]

MS m/z 506 [M-H]⁻.

[0825] 실시예 56. 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3,5-디메톡시페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0826]

[0827] CH₂Cl₂(50mL) 및 피리딘(8.6mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메톡실벤즈알데히드(5.87g, 32.2mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 트리플루오로메탄설폰산 무수물(10.0g, 35.4mmol)을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(150mL)로 희석하고, 물(3×100mL)로 세척하였다. 분리된 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물, 트리플루오로메탄설폰산 4-포르밀-2,6-디메톡시페닐 에스테르를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 수율: 10.0g (98.9%).

[0828]

무수 DMF(80mL) 중의 트리플루오로메탄설폰산 4-포르밀-2,6-디메톡시페닐 에스테르(8.00g, 25.4mmol)의 교반된 용액에 질소하에 실온에서 트리에틸아민(5.14g, 50.8mmol), 메틸 아크릴레이트(21.9g, 254.0mmol), 1,3-비스-(디페닐포스피노)-프로판(0.84g, 2.03mmol) 및 팔라듐 아세테이트(0.40g, 1.77mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 115°C에서 16시간 동안 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(200mL)에 용해시키고, 1N HCl 용액(2×50mL) 및 중탄산나트륨 포화용액(100mL)으로 세척하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 230 내지 400메쉬; 헥산/에틸 아세테이트 = 3:1로 용출)로 정제하여 3-(4-포르밀-2,6-디메톡시페닐)-아크릴산 메틸 에스테르를 수득하였다. 수율: 4.0g (62%).

[0829]

메탄올(80mL) 중의 3-(4-포르밀-2,6-디메톡시페닐)-아크릴산 메틸 에스테르(5.00g, 20.0mmol)의 용액에 1.5N 수산화나트륨(45mL)을 첨가하였다. 혼탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고, 아세트산(4.0mL)을 첨가하였다. 수성 층을 디클로로메탄(200mL)으로 추출시킨 후, 2N HCl로 pH 3으로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 냉수(100mL)로 추가로 세척하여 3-(4-포르밀-2,6-디메톡시페닐)-아크릴산을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 4.20g (89%).

[0830]

에탄올(80mL) 중의 3-(4-포르밀-2,6-디메톡시페닐)-아크릴산(4.20g, 17.7mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.5mL)의 용액에 Pd/C(400mg, 10중량%)를 첨가하였다. 혼탁액을 수소 압력 1bar 하에 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 냉각된 1N HCl(200mL)에 붓고, 고체를 여과하고, 냉수(100mL)로 추가로 세척하여 3-(4-포르밀-2,6-디메톡시페닐)-프로피온산 및 3-(4-하이드록시메틸-2,6-디메톡시페닐)-프로피온산의 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.30g.

[0831]

무수 THF(40mL) 중의 LiAlH₄(1.00g, 26.3mmol)의 혼탁액에 3-(4-포르밀-2,6-디메톡시페닐)-프로피온산 및 3-(4-하이드록시메틸-2,6-디메톡시페닐)-프로피온산의 혼합물(3.30g, 13.8mmol)의 용액을 적가하였다. 적가 완료 후, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 교반하였다. 혼탁액을 THF(20mL)로 희석하고, 또 다른 분량의

LiAlH_4 (0.60g, 15.8mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가의 1시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화된 NH_4Cl 수용액(8mL)으로 조심스럽게 급냉시키고, 2N HCl 을 사용하여 pH 1 내지 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(200mL)로 추출시켰다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3-(4-하이드록시메틸-2,6-디메톡시페닐)-프로판-1-올을 무색 결정색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.08g (98.7%).

[0832] 에탄올(50mL) 중의 3-(4-하이드록시메틸-2,6-디메톡시페닐)-프로판-1-올(3.08g, 13.6mmol)의 용액에 활성화 MnO_2 (4.15g, 47.6mmol)를 첨가하고, 생성되는 혼탁액을 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400메쉬; 2:1 헥산 및 에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 4-(3-하이드록시-프로필)-3,5-디메톡시벤즈알데히드를 수득하였다. 수율: 1.10g (36%).

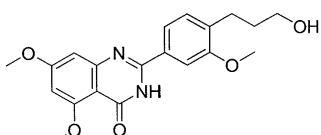
[0833] N,N-디메틸아세트아미드(8mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(0.35g, 1.78mmol) 및 4-(3-하이드록시-프로필)-3,5-디메틸벤즈알데히드(0.40g, 1.78mmol)의 용액에 NaHSO_3 (0.35g, 1.96mmol) 및 p-TSA(34mg, 0.18mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 115 내지 120°C에서 5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. N,N-디메틸아세트아미드를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(50mL)로 희석하고, 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH 7로 조정하였다. 고체를 수집하고, 에테르로 세척하고, 추가로 메탄올(30mL)과 혼합하고, 1시간 동안 교반하고, 여과하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.25g (35%).

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3): δ 11.13 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz 2H), 2.27 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.81(m, 2H). MS (ES^+) m/z : 401.49 (M+1).

[0834]

실시예 57. 2-[4-(3-하이드록시-프로필)-3-메톡시-페닐]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0836]

CH_2Cl_2 (50mL) 및 피리딘(8mL) 중의 4-하이드록시-3-메톡시-벤즈알데히드(5.00g, 32.8mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 트리플루오로메탄설휠산 무수물(10.19g, 36.1mmol)을 첨가하였다. 첨가 완료 후, 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고, 물(3×100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400메쉬; 용출제로서 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 트리플루오로메탄설휠산 4-포르밀-2-메톡시-페닐 에스테르를 수득하였다. 수율: 8.00g, (85%).

[0838]

무수 DMF(75mL) 중의 트리플루오로메탄설휠산 4-포르밀-2-메톡시-페닐 에스테르(5.00g, 17.5mmol)의 교반된 용액에 질소하에 실온에서 트리에틸아민(3.50g, 34.5mmol), 에틸 아크릴레이트(17.50g, 174.7mmol), 1,3-비스-(디페닐포스피노)-프로판(0.40g, 0.96mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(0.20g, 0.87mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(200mL)에 용해시키고, 1N HCl 용액(2×50mL) 및 중탄산나트륨 포화 용액(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230 내지 400메쉬; 용출제로서 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-(4-포르밀-2-메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르를 베이지색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.00g (73%).

[0839]

에탄올(100mL) 중의 3-(4-포르밀-2-메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(3.00g, 13.6mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.0mL)의 용액에 Pd/C(10중량%, 400mg)를 첨가하였다. 혼탁액을 25psi 압력하에서 5시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 냉각된 1N HCl (200mL)에 붓고, 고체를 여과하고, 냉수(100mL)로 추가로 세척하여 3-(4-하이드록시메틸-2-메톡시-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르를 베이지색 고체로서 수득하였다. 수율: 2.80g (93%).

[0840]

무수 THF(100mL) 중의 LiAlH_4 (0.51g, 26.3mmol)의 혼탁액에 THF(10mL) 중의

3-(4-하이드록시메틸-2-메톡시-페닐)-프로파온산 에틸 에스테르(2.5g, 11.1mmol)의 용액을 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화된 NH₄Cl 수용액(8mL)으로 조심스럽게 급냉시키고, 2N HCl을 사용하여 pH 약 1 내지 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(200mL)로 추출하였다. 유기 상을 횡산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(4-하이드록시메틸-2-메톡시-페닐)-프로판-1-올을 무색 결정색 고체로서 제공하였다. 수율: 1.80g (90%).

[0841] 에탄올(50mL) 중의 3-(4-하이드록시메틸-2-메톡시-페닐)-프로판-1-올(1.8g, 9.1mmol)의 용액에 활성화 MnO₂(2.79g, 32.0mmol)를 첨가하고, 생성되는 혼탁액을 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400매쉬; 용출제로서 2:1 헥산 및 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-(3-하이드록시-프로필)-3-메톡시-벤즈알데히드를 수득하였다. 수율: 1.2g (67%).

[0842] N,N-디메틸아세트아미드(10mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(0.48g, 2.44mmol) 및 4-(3-하이드록시-프로필)-3-메톡시-벤즈알데히드(0.40g, 2.05mmol)의 용액에 NaHSO₃(58.5중량%, 0.40g, 2.25mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(78mg, 0.41mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 115°C에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각 시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(50mL)로 희석하고, 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH 약 7로 조정하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하였다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400매쉬; 용출제로서 디클로로메탄 중의 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.35g (46%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.02(s, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 4.2 Hz, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (q, J = 6.6Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.4Hz 2H), 1.71-1.67 (m, 2H). MS (ES⁺) m/z: 371.51 (M+1).

[0843]

[0844] 실시예 58. 2-[2-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일]-5,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조



[0845]

[0846] 5:1 DMF-트리에틸아민의 혼합물(30ml) 중의 메틸-3-아미노-4-요오도벤조에이트(2.00g, 7.22mmol)의 탈기된 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(0.25g, 0.36mmol) 및 요오드화제1구리(0.41g, 2.16mmol)를 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 5:1 DMF-트리에틸아민의 혼합물(12ml) 중의 2-(3-부티닐옥시)테트라하이드로-2H-피란(1.7ml, 10.83mmol)의 탈기된 용액을 75°C에서 45분 동안 질소하에 적가하였다. 첨가 직후, TLC가 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(75mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출시켰다. 유기 상을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤 230 내지 400매쉬; 용출제로서 2:1 헥산 및 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-아미노-4-[4-(테트라하이드로피란-2-일옥시)-부트-1-이닐]벤조산메틸 에스테르를 갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.70g (78%).

[0847]

무수 피리딘(5mL) 중의 3-아미노-4-[4-(테트라하이드로피란-2-일옥시)-부트-1-이닐]벤조산 메틸 에스테르(1.68g, 5.55mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 질소하에 아세틸 클로라이드(0.43mL, 6.11mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 계속 교반하였다. 30분 후, TLC가 반응의 완료를 나타냈다. 피리딘을 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(100ml)로 희석시켰다. 생성되는 혼합물을 수성 2N HCl(20ml), 물(2×15ml) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 용매를 제거하여 3-아세틸아미노-4-[4-(테트라하이드로피란-2-일옥시)-부트-1-이닐]벤조산메틸 에스테르를 베이지색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.67g (87%). 조 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0848]

THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(9.67mL, 9.67mmol)의 1M 용액을 실온에서 무수 THF(20mL) 중의 3-아세틸아미노-4-[4-(테트라하이드로피란-2-일옥시)-부트-1-이닐]벤조산메틸 에스테르(1.67g, 4.83mmol)의 용액에 첨

가하였다. 생성되는 적갈색 용액을 2시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(50mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트($3\times50\text{mL}$)로 추출하였다. 유기 상을 물(25mL), 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 230 내지 400메쉬; 용출제로서 디클로로메탄)로 정제하여 2-[2-(테트라하이드로페란-2-일옥시)에틸]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스테르를 담갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.27g (87%).

[0849] 무수 THF(20mL) 중의 수소화리튬알루미늄(0.32g, 8.37mmol)의 혼탁액에 -30내지 -20°C에서 15분 동안 무수 THF(10mL) 중의 2-[2-(테트라하이드로페란-2-일옥시)에틸]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스테르(1.27g, 4.19mmol)의 용액을 적가하였다. 온도를 실온으로 가온시키고, 15시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 염화암모늄 수용액으로 0°C에서 급냉시키고, 에틸 아세테이트(50mL)로 회석하고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 상을 무수 MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 심플리플래시 시스템(용출제로서 3:2 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 {2-[2-(테트라하이드로페란-2-일옥시)에틸]-1H-인돌-6-일}-메탄올을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.61g (53%).

[0850] IBX(0.62g, 2.21mmol)를 DMSO(10mL) 중의 {2-[2-(테트라하이드로페란-2-일옥시)에틸]-1H-인돌-6-일}-메탄올(0.61g, 2.21mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 투명한 용액이 되었다. 실온에서 2시간 동안 계속 교반하고, 이 시간 동안 일부 고체가 침전되었다. 물(50mL)을 첨가하고, 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트(50mL)로 세척하였다. 여액을 수집하고, 에틸 아세테이트($3\times20\text{mL}$)로 세척하였다. 유기 상을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거하여 2-[2-(테트라하이드로페란-2-일옥시)에틸]-1H-인돌-6-카브알데히드를 담갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.60g (99%).

[0851] N,N-디메틸아세트아미드(20mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(0.48g, 2.42mmol) 및 2-[2-(테트라하이드로페란-2-일옥시)에틸]-1H-인돌-6-카브알데히드(0.60g, 2.20mmol)의 용액에 NaHSO_3 (58.5중량%, 0.60g, 3.30mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.17g, 0.88mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 20시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. N,N-디메틸아세트아미드를 감압하에 제거하였다. 잔사를 포화된 탄산나트륨 용액(50mL)으로 회석하고, 디클로로메탄($4\times25\text{mL}$)으로 추출시켰다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 230 내지 400메쉬; 용출제로서 디클로로메탄 중의 7% 메탄올)로 정제하였다. 수율: 0.45g (56%). 당해 화합물을 제조용 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 123mg.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.89 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H). MS (ES+) m/z 366.54 (100%, M+1).

[0852] 실시예 59. hIL-6 mRNA의 정량화

[0854] 당해 실시예에서, 조직 배양 세포 중의 hIL-6 mRNA를 정량화하여, 본 발명의 화합물로 처리되는 경우의 hIL-6의 전사 억제를 측정하였다.

[0855] 사람 백혈병 단핵구 립프종 세포주(U937)를 $100\mu\text{l}$ RPMI 1640 + 10% FBS 중의 96웰 플레이팅하고(세포 3.2×10^5 개/웰), PMA(60ng/mL)를 사용하여, 목적하는 화합물의 첨가 전 3일 동안 대식세포들로 분화시켰다. 상기 세포들을, $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 에쉐리키아 콜리(*Escherichia coli*)로부터의 지다당류로 자극하기 전에, DMSO 중의 시험 화합물로 1시간 동안 예비처리하였다. 상기 세포들을 3시간 동안 항온배양한 다음 수거하였다. 수거시, 상기 세포들을 $200\mu\text{l}$ PBS로 세정하였다. 세포 용해 용액(cell lysis solution)($70\mu\text{l}$)을 상기 세포들에 10분 동안 첨가한 다음, 공급된 프로토콜에 따라 "mRNA 캐처(Catcher) PLUS 플레이트"(Invitrogen)를 사용하여, mRNA를 제조하였다.

[0856] 이어서, 분리된 용출 mRNA를, 어플라이드 바이오시스템즈 프라이머-프로브 믹스(Applied Biosystems primer-probe mix)와 함께 울트라센스 키트(UltraSense Kit)의 성분들을 사용하여, 1단계 정량적 실시간 PCR 반응에 사용하였다. $10\mu\text{l}$ 의 템플레이트를 $1.75\mu\text{l}$ 의 IL-6 프라이머-프로브 및 $1\mu\text{l}$ 의 h사이클로필린 프라이머 프로브로 증폭시키고, 상기 반응을 다중으로 수행하였다. 실시간 PCR 데이터를 분석하여 h사이클로필린에 대한 hIL-6의

Ct 값을 표준화하고, 대조군에 대한 각각의 공지되지 않은 샘플의 폴드 유도(fold induction)를 측정하였다.

[0857] 표 2에서, 활성 화합물은 10 µM 이하의 농도에서 IL-6 mRNA에서 20% 이상의 억제를 야기하는 것이다.

표 2

실시 예	IL-6 발현의 억제
1	활성
2	활성
3	활성
4	활성
5	활성
6	활성
7	활성
8	활성
9	활성
10	활성
11	활성

[0858]

12	활성
13	활성
14	활성
15	활성
16	활성
17	활성
18	활성
19	활성
20	활성
21	활성
22	활성
23	활성
24	활성
25	활성
26	활성
27	활성
28	활성
29	활성
30	활성
31	활성
32	활성
33	활성
34	활성
35	활성
36	활성

[0859]

37	활성
38	활성
39	활성
40	활성
41	활성
42	활성
43	활성
44	활성
45	활성
46	활성
47	활성
48	활성
49	활성
50	활성
51	활성
52	활성
53	활성
54	활성
55	활성
56	활성
57	활성
58	활성

[0860]

[0861] 실시예 60. hVCAM-1 mRNA의 정량화

[0862]

당해 실시예에서, 조직 배양 세포 중의 hVCAM-1 mRNA를 정량화하여, 본 발명의 화합물로 처리되는 경우의 hVCAM의 전사 억제를 측정하였다.

[0863]

사람 제대 정맥 내피 세포주(HUV-EC-C)를 $100\mu\text{l}$ EGM 완전 배지 중의 96-웰 플레이트에 플레이팅하고(세포 5.0×10^3 개/웰), 목적하는 화합물을 첨가하기 전에 24시간 동안 항온배양하였다. 상기 세포들을, 종양 괴사 인자-α (10ng/mL)로 자극하기 전에, DMSO 중의 시험 화합물로 1시간 동안 예비처리하였다. 상기 세포들을 추가로 24시간 동안 항온배양한 다음 수거하였다. 수거시, 상기 세포들을 $200\mu\text{l}$ PBS로 세정한 다음, 상기 세포들에 세포 용해 용액($70\mu\text{l}$)을 10분 동안 첨가하였다. 이어서, mRNA를, 공급된 프로토콜에 따라 "mRNA 캐쳐 PLUS 플레이트"(Invitrogen)를 사용하여 제조하였다.

[0864]

이어서, 용출된 mRNA를, 어플라이드 바이오시스템즈 프라이머-프로브 믹스와 함께 울트라센스 키트의 성분들을 사용하여, 1단계 정량적 실시간 PCR 반응에 사용하였다. $10\mu\text{l}$ 의 템플레이트를 $1.75\mu\text{l}$ 의 hVCAM-1 프라이머-프로브 및 $1\mu\text{l}$ 의 h사이클로필린 프라이머 프로브로 증폭시키고, 상기 반응을 다중으로 수행하였다. 실시간 PCR 데이터를 분석하고, h사이클로필린에 대한 hVCAM-1의 Ct 값을 표준화하고, 대조군에 대한 각각의 공지되지 않은 샘플의 폴드 유도를 측정하였다.

[0865]

표 3에서, 활성 화합물은 $10\mu\text{M}$ 이하의 농도에서 VCAM-1 mRNA에서 20% 이상의 억제를 야기하는 것들이다.

표 3

실시예	VCAM-1 발현의 억제
3	활성
4	활성
5	활성
7	활성
9	활성
10	활성

[0866]

15	불활성
17	불활성
18	활성
20	활성
21	불활성
22	활성
23	활성
25	활성
26	활성
28	활성
29	활성
30	불활성
31	활성
32	활성
33	활성
34	활성
35	활성
36	활성
37	불활성
38	활성
39	활성
40	활성
42	활성
44	활성
47	활성
51	활성
58	활성

[0867]