(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/47

(11) 공개번호 10-2004-0007547
(43) 공개일자 2004년01월24일

(21) 출원번호 10-2003-7014579
(22) 출원일자 2003년11월10일
번역문 제출일자 2003년11월10일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2002/000875
(87) 국제공개번호 WO 2002/92571
(86) 국제출원출원일자 2002년05월06일
(87) 국제공개일자 2002년11월21일

(30) 우선권주장 0101675-7 2001년05월11일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 라르쏜,요아킴
스웨덴에스-22187룬트아스트라제네카알앤드디룬트

죄,페터
스웨덴에스-22187룬트아스트라제네카알앤드디룬트

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 신규한 4-아닐리노퀴놀린-3-카르복스아미드

요약

본 발명은 JAK3 키나아제 억제제인 화학식 IA의 신규한 화합물, 이들의 제조 방법 및 이들을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

색인어

JAK3 키나아제 억제제, 4-아닐리노퀴놀린-3-카르복스아미드

명세서

기술분야

본 발명은 JAK3 키나아제 억제제인 신규한 화합물, 이들의 제조 방법, 중간체 및 이들을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

야누스 키나아제 (Janus kinase) 3 (JAK3)은 야누스 과의 단백질 키나아제의 일원이다. 상기 과의 다른 일원들은 본질적으로 모든 조직에 의해 발현되지만, JAK3의 발현은 조혈세포로 국한된다. 이는 JAK3와 하기 다중사슬 수용체에 공통된 감마 사슬의 비공유 결합에 의한, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 및 IL-15에 대한 수용체를 통한 시그널링 (signaling)에 있어서의 필수적 역할에 부합하는 것이다. 이들 시토킨 모두는 이들이 림프구의 분화 및 증식에 관여한

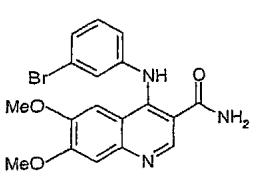
다는 점에서 공통된 기능을 가진다. XSCID 환자 집단은 매우 감소된 수준의 JAK3 단백질, 또는 공통된 감마 사슬에 대한 유전적 결함을 갖는 것으로 확인되었고, 이는 면역억제가 JAK3 경로를 통한 시그널링 차단에 기인함을 시사한다. 동물 연구는 JAK3가 B- 및 T-림프구의 성숙에 결정적인 역할을 할 뿐만 아니라, JAK3가 T-세포 기능을 유지하는데 있어서 필수적으로 요구된다는 것을 시사하였다. 이러한 신규한 기작을 통한 면역 활성의 조절은 이식 거부반응 및 자가면역성 질환과 같은 T-세포 증식 장애의 치료 에 유용함을 입증할 수 있다.

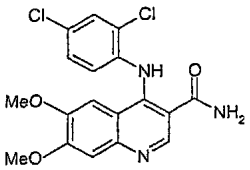
비만 세포에 있어서 JAK3의 역할은 넉아웃 (knockout) 마우스에서 기술되었다. 즉, IgE/항원 유도된 탈과립 및 매개체 방출은 실질적으로 JAK3가 결핍된 마우스로부터 생성된 비만 세포에서 유도되었다. JAK3 결핍은 비만 세포의 시험관내 증식에는 영향을 미치지 않으며, 또한 IgE 수용체 수준 및 매개체 함량은 JAK3 -/- 및 JAK3 +/+ 비만 세포에서 동일하게 나타났다. 따라서, JAK3는 IgE가 투여된 비만 세포의 완전한 반응에 필수적인 것으로 보인다. 비만 세포 활성에 있어서 JAK3의 역할은 쥐과 동물 계에서 잘 확립되었으나, AR-SCID 환자에 있어서 비만 세포의 기능에 대한 간행된 자료는 없다. JAK3를 공략하는 것은 비만 세포 매개 알레르기 반응의 새롭고 효과적인 치료의 기초를 제공한다.

지금까지, 많은 JAK3 억제제가 개시되었고, 이들 중 퀴나졸린 (문헌 [Sudbeck, E. A. 등, Clinical Cancer Res. 5(1999)1569-82], 국제특허공개 WO 00/0202) 및 피롤로[2,3-d]피리미딘 (Blumenkopf, T. A. 등의 국제특허공개 WO 99/65909)이 있다.

본 출원에서는, 화합물 4-아닐리노퀴놀린-3-카르복스아미드가 JAK3 억제제로서 청구되고 있다. 구조적으로 연관된 화합물이 키나아제 억제제로서 이미 기재되었으며, 예를 들어 국제특허공개 WO 00/18761 및 WO 98/43960에는 치환된 퀴놀린-3-카르보니트릴 유도체가 개시되어 있다. 최근의 간행물 (문헌 [Boschelli, D. H. 등, J. Med. Chem. 44(2001)822-23])에서는 본 발명의 화합물의 하나가 단백질 티로신 키나아제 Src의 활성에 대한 어떠한 억제 능력도 가지지 않음을 입증했다. 상기 문헌의 실시예의 어디에도 JAK3는 언급되어 있지 않다.

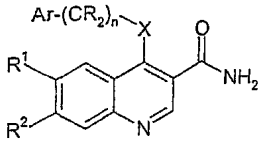
본 발명에 관한 두 가지 화합물 및 이들의 합성은 이미 기재되어 있다 (문헌 [Boschelli, D. H. 등, J. Med. Chem. 44(2001)822-33] 및 Wissner 등의 국제특허공개 WO 98/43960).





따라서, 본 발명은 JAK3에 의해 매개되는 질환의 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한, 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

X는 NR^3 또는 O이고;

Ar은 페닐, 테트라히드로나프테닐, 인돌릴, 피라졸릴, 디히드로인데닐, 1-옥소-2,3-디히드로인데닐 또는 인다졸릴로부터 선택되고, 이들 각각은 할로겐, 히드 록시, 시아노, C_1-C_8 알콕시, CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, C_1-C_8 알킬-O-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-NR^8-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-$CONR^8$-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-$CONR^9R^{10}$, NR^8COC_1-C_8 알킬, C_1-C_8 티오알킬, C_1-C_8 알킬 (이 자체가 하나 이상의 히드록시 또는 시아노기 또는 불소 원자에 의해 임의로 치환됨) 또는 C_1-C_8 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 기

에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R 기는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^1 및 R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 히드록시, 아릴, $Y(CR^{11}_2)_pNR^4R^5$, $Y(CR^{11}_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CR'_2)_pCO_2R^6$, $Y(CR^{11}_2)_pOR^6$, $Y(CR^{11}_2)_pR^6$ 으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^1 및 R^2 는 $-OCH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2O-$로서 함께 연결되고;

R^{11} 기는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, 히드록시 또는 할로겐이고;

p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

Y는 산소, CH_2 또는 NR^7 이고;

R^3 은 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬을 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 추가의 산소, 황 또는 NR^6 기를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계를 형성하거나, 또는 R^4 및 R^5 중 하나는 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고 다른 하나는 추가의 산소, 황 또는 질소 원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리계이고;

R^6 은 수소, C_1-C_8 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

R^7 은 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^8 은 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 알킬이다.

알킬이라는 용어는 단독으로 사용되든지 또는 알콕시기와 같은 다른 기의 일부로 사용되든지간에 임의의 직쇄형 또는 분지쇄형 사슬 알킬기를 의미한다. 아릴이라는 용어는 페닐 및 나프틸기를 포함한다.

적합하게는 R 기는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이고, 가장 바람직하게는 R 기는 둘 다 수소이다.

적합하게는 X는 NR^3 또는 O이다. 바람직하게는 X는 NR^3 (여기서, R^3 은 C_{1-4} 알킬임)이고, 보다 바람직하게는 X는 NH이다.

적합하게는 n은 0 또는 1이고, 바람직하게는 n은 0이다.

적합하게는 p는 0,1,2,3,4 또는 5이고, 바람직하게는 p는 1 내지 4이고, 보다 바람직하게는 p는 2 또는 3이다.

적합하게는 Ar은 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환된 페닐, 테트라히드로나프테닐, 인돌릴, 피라졸릴, 디히드로인데닐, 1-옥소-2,3-디히드로인데닐 또는 인다졸릴로부터 선택된다. 치환기는 상기 Ar 기의 임의의 적합한 위치에 존재할 수 있다. 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게는 Ar은 인돌릴 또는 페닐이고, 가장 바람직하게는 페닐이다.

보다 바람직하게는 상기 Ar 기는 비치환되거나, 본 명세서에 예시된 화합물의 치환기를 포함하는 하나 이상의 치환기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 티오메틸, 히드록시메틸, 브로모, 플루오로, 히드록시, CO_2H, $CONH_2$, CF_3, 메톡시메틸, 부톡시메틸, 시아노메틸, 에틸아미노메틸, 아미노메틸, 에틸아미노-2-옥소에틸, 히드록시에틸, 2-아미노-2-옥소에틸, CO_2CH_3, 메톡시 또는 에톡시를 갖는다. Ar이 페닐일 경우는 하나 또는 두 개의 치환기가 바람직하다. 보다 더 바람직한 치환기의 예로는 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 티오메틸, 아미노메틸, 브로모 및 CO_2H를 들 수 있다. 가장 바람직한 치환기는 메틸, 에틸 및 히드록시메틸이다.

적합하게는 R^1 및 R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 히드록시, $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$, $Y(CH_2)_pR^6$ 으로부터 독립

적으로 선택되거나; 또는 R^1 및 R^2 는 $-OCH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2O-$로서 함께 연결된다. 바람직하게는 R^1 및 R^2 는 수소, 클로로, 메톡시, 에톡시, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$, $NH(CH_2)_2NR^4R^5$ 또는 $NH(CH_2)_2NR^4R^5$ (여기서, R^4 및 R^5 는 수소 또는 메틸이거나, 또는 하나는 메틸이고 다른 하나는 피리딜이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 모르폴린, 3,5-디메틸모르폴린, 티오모르폴린, 피롤리딘, 피페라진 (임의로 치환됨), 피페리딘, 티아졸 또는 이미다졸 고리를 형성하거나, 또는 R^4 및 R^5 는 독립적으로 $O(CH_2)_3CO_2CH_3$, O-벤질, 1-벤질-4-피에리디닐아미노, $O(CH_2)_2NMe_2$, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2NHMe$, $O(CH_2)_3NH_2$, 니트로 또는 시아노임); 또는 R^1 및 R^2 는 $-OCH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2O-$로서 함께 연결된다.

R^4 및 R^5 가 4- 내지 7-원 포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계를 형성할 경우, 이러한 고리의 적합한 예로는 모르폴린, 3,5-디메틸모르폴린, 2,6-디메틸모르폴린, 티오모르폴린, 피롤리딘, 피페라진 (C_1-C_8 알킬에 의해 임의로 치환됨), 피페 리딘, 티아졸 또는 이미다졸릴을 들 수 있다.

R^4 및 R^5 중 하나가 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고 다른 하나가 추가의 산소, 황 또는 질소 원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리계일 경우, 이러한 고리의 예로는 티에닐, 푸릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 피리딜 및 피라졸을 들 수 있다.

가장 바람직하게는 R^1 은 메톡시, 에톡시, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$, $O(CH_2)_4NR^4R^5$ (여기서, R^4 및 R^5 는 모두 수소 또는 메틸이거나, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성함)이거나, 또는 R^1 은 $NH(CH_2)_3NR^4R^5$ (여기서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 이미다졸 고리를 형성함)이다.

가장 바람직하게는 R^2 는 메톡시, 에톡시, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$ 또는 $O(CH_2)_4NR^4R^5$ (여기서, R^4 또는 R^5 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 피리딜이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 수소 또는 메틸로부터 선택되거나, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 티오모르폴린, 피페리딘, 모르폴린, 이미다졸, 트리아졸 또는 2,6-디메틸모르폴린 기를 형성함)이다.

가장 바람직한 화합물은 R^1 및(또는) R^2 가 모두 메톡시 또는 에톡시이거나, 하나는 메톡시이고 다른 하나는 에톡시인 것들이다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 유리 염기 형태 및 제약학적으로 허용되는 염 둘 다로서 본 명세서에 예시된 것들을 포함한다.

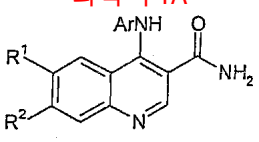
본 발명의 화합물은 제약학적으로 허용되는 용매화물 및 염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 통상의 제약학적으로 허용되는 산, 예를 들어, 말레산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 아세트산, 푸마르산, 살리실산, 시트르산, 락트산, 만델산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산 및 메탄술폰산과 같은 산과의 산부가염을 형성할 수 있다.

또한, 본 발명은 포유동물에게 상기 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, JAK3에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

본 발명의 추가의 일면에서, 화합물 4-(2-브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 및 4-(1,5-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드를 제외한, 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

화학식 I의 특정 화합물은 신규한 것으로 믿어지며, 따라서 모든 신규한 화합물은 본 발명의 추가의 일면을 형성한다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 IA



상기 식에서,

Ar은 에틸, 프로필, 히드록시메틸 또는 CO_2H에 의해 치환되거나, 메틸 및 히드록시메틸에 의해 이치환된 페닐이고;

R^1은 메톡시, 에톡시 또는 기 OCH_2CONH_2, $OCH_2CH_2OCH_3$, 또는 $O(CH_2)_pNR^4R^5$ (여기서, p는 2 또는 3이고, R^4 및 R^5는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이거나, 또는 R^4 및 R^5는 함께 피롤리딘, 이미다졸 또는 모르폴린 고리를 형성함)이고;

R^2는 메톡시, 에톡시 또는 $O(CH_2)_pNR^4R^5$ (여기서, p는 2, 3 또는 4이고, R^4 및 R^5는 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 또는 R^4 또는 R^5 중 하나는 메틸이고 다른 하나는 피리딜 또는 피라졸이거나, 또는 R^4 및 R^5는 피페리딘, 히드록시피페리딘, 티오모르폴린, 모르폴린, 피롤리딘, 2,6-디메틸모르폴린, 이미다졸 또는 트리아졸 고리를 형성함)이되,

단, Ar이 에틸 또는 프로필로 치환되거나 메틸로 이치환된 페닐일 경우, R^1 및 R^2는 모두 메톡시가 아니거나, 또는 R^1 및 R^2는 모두 에톡시가 아니거나, 또는 R^1/R^2 중 하나는 다른 하나가 에톡시일 경우 메톡시가 아니다.

화학식 IA의 바람직한 화합물은

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{2-[메틸(4-피리디닐)아미노]에톡시}-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-티오모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(1-피페리디닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[4-(4-모르폴리닐)부톡시]-3-퀴놀린카르복스 아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{3-[메틸(4-피리디닐)아미노]프로폭시}-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{3-[(2S,6S)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-(2-아미노에톡시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]-3- 퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미 드,

6-메톡시-7-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

3-{[3-(아미노카르보닐)-6,7-디메톡시-4-퀴놀리닐]아미노}-2-메틸벤조산,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(2-히드록시에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-6-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

메틸 4-{[3-(아미노카르보닐)-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-7-퀴놀리닐]옥시}부타노에이트,

4-[3-(아미노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-{[3-(H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(시아노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드인, 본 명세서에 예시된 신규한 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염이다.

화학식 IA의 추가의 신규한 화합물들은 실시예 186-217의 것을 포함한다.

본 발명의 화합물은 모든 입체 이성질체, 순수한 그리고 혼합된 라세미체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 화학식 I 및 IA의 화합물의 호변 이성질체 또한 본 발명의 일면을 형성한다.

본 발명의 추가의 일면에서, (a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나, 또는

(b) R^1 및(또는) R^2 가 기 $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$ 또는 $Y(CH_2)_pR^6$ (여기서, Y는 산소임)인 화학식 I의 화합물의 경우에는, 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키고,

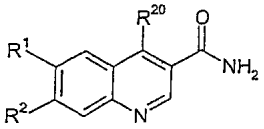
상기 방법 (a) 또는 (b) 중 한 공정을 수행한 이후에

· 임의의 보호기의 제거

· 화학식 I의 화합물을 추가의 화학식 I의 화합물로 전환

· 제약학적으로 허용되는 염의 형성 공정을 임의로 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 II



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 화학식 I에서 정의된 것과 같거나, 그의 보호된 유도체이고, R^{20} 은 이탈기이다.

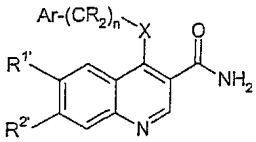
화학식 III

$$Ar(CR_2)_2\text{-}NH_2$$

상기 식에서,

Ar 및 R은 화학식 I에서 정의된 것과 같거나, 그의 보호된 유도체이다.

화학식 IV



상기 식에서,

기 $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$ 또는 $Y(CH_2)_pR^6$ 으로 전환되는 $R^{1'}$ 또는 $R^{2'}$ 는 히드록시이고, 다른 $R^{1'}$ 또는 $R^{2'}$ 는 Ar과 함께 상기 방법 (a)에 대해 정의된 것과 같다.

화학식 V

$$L\text{-}(CH_2)_pR^{21}$$

상기 식에서,

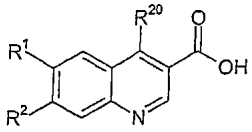
R^{21} 은 NR^4R^5, $CONR^4R^5$, CO_2R^6, OR^6 또는 R^6 이고, R^4, R^5 및 R^6 는 화학식 I에서 정 의된 것과 같거나, 그의 보호된 유도체이다.

방법 (a)에서 R^{20} 기는 할로겐, 특히 클로로와 같은 이탈기이다. 상기 반응은 DMF와 같은 비활성 용매에서, 승온에서, 예를 들어 약 100℃에서 수행될 수 있다.

방법 (b)에서 이탈기 L은 바람직하게는 할로겐, 특히 클로로이다. 상기 반응은 탄산세슘과 같은 염기의 존재 하에서, DMF 또는 에탄올과 같은 비활성 용매에서 수행될 수 있다.

화학식 II의 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물을 티오닐 클로라이드와 같은 염소화제와 반응시키고, 상응하는 염소산을 암모니아와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 VI



상기 식에서,

R ^{1}, R ^{2} 및 R ^{20} 은 화학식 II에서 정의된 것과 같다.

화학식 VI의 화합물은 화학 문헌을 사용하여 제조할 수 있다.

특정 작용기는 표준 보호기를 사용하여 보호될 필요가 있을 것임을 이해할 수 있을 것이다. 작용기의 보호 및 탈보호는 예를 들어 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', J. W. F. McOmie 편저, Plenum Press (1973)], 및 ['Protective Groups in Organic Synthesis', 3판, T. W. Greene amp; P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.

JAK3에 의해 매개되는 질환의 예로는 염증성, 면역학적, 및 기관지폐 장애를 들 수 있다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 하기 장애 또는 증상에의 유효량 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, (a) 기관 이식 거부반응, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 제I형 당뇨 및 당뇨 합병증, 암, 천식, 비염, 아토피 피부염, 자가면역성 갑상성 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 및 다른 자가면역성 질환으로부터 선택되는 장애 또는 증상의 치료 또는 예방, 또는 (b) 인간을 포함한 포유동물에서의 단백질 티로신 키나아제 또는 야누스 키나아제 3 (JAK3)의 억제용 제약 조성물에 관한 것이다.

바람직하게는 본 발명의 화합물은 천식, 류마티스 관절염, 및 숙주 대 이식편 거부/이식의 치료에 사용된다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 하기 장애 또는 증상에의 유효량 및 제약학적으로 허용되는 담체를 단독으로 또는 T-세포 면역억제제 또는 항염증제와 조합으로 포함하는, (a) 기관 이식 거부반응, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 제I형 당뇨 및 당뇨 합병증, 암, 천식, 비염, 아토피 피부염, 자가면역성 갑상성 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알 츠하이머병, 백혈병, 및 다른 자가면역성 질환으로부터 선택되는 장애 또는 증상의 치료 또는 예방, 또는 (b) 인간을 포함한 포유동물에서의 단백질 티로신 키나아제 또는 야누스 키나아제 3 (JAK3)의 억제용 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 포유동물에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함한 포유동물에서의 단백질 티로신 키나아제 또는 야누스 키나아제 3 (JAK3)의 억제 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또 다른 일면으로, 화학식 IA의 화합물의 치료제로서의 용도를 제공한다.

투여될 화합물의 투여량은 환자의 관련된 징후, 연령, 체중 및 성별에 의존할 것이며, 의사에 의해 결정될 수 있다. 투여량은 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg의 범위이다.

상기 화합물은 국소적으로, 예를 들어 폐 및(또는) 기도로, 용액, 현탁액 HFA 에어로졸 또는 건조 분말 제제, 예를 들어 터부할러 (Turbuhaler)(R)로 알려진 흡입기 장치 내의 제제로; 또는 전신적으로, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 시럽제, 분말제 또는 과립제의 형태로 경구 투여에 의해, 또는 예를 들어 무균 비경구 용액 또는 현탁액의 형태로 비경구 투여에 의해, 또는 예를 들어 좌약의 형태로 직장내 투여에 의해 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 그 자체로서 또는 본 발명의 화합물을 제약학적으로 허용되는 희석제, 보조제 또는 담체와 조합으로 포함하는 제약 조성물로서 투여될 수 있다. 예를 들어 알레르기 반응과 같은 부작용을 야기할 수 있는 물질을 함유하지 않은 조성물이 특히 바람직하다.

본 발명의 화합물의 건조 분말 제제 및 가압 HFA 에어로졸은 경구 또는 비강내 흡입에 의해 투여될 수 있다. 흡입을 위해서 상기 화합물은 미세하게 분할된 것이 바람직하다. 미세하게 분할된 화합물은 바람직하게는 10 ㎛ 미만의 질량 중위 직경을 가지며, C_{8}-C_{20} 지방산 또는 그의 염 (예를 들어 올레산), 담즙 염, 인지질, 알킬 당류, 과플루오르화 또는 폴리에톡시화 계면활성제, 또는 다른 제약학적으로 허용되는 분산제와 같은 분산제의 도움으로 추진제 혼합물에 현탁될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 건조 분말 흡입기로 투여될 수 있다. 상기 흡입기는 단일 또는 다중 투여 흡입기일 수 있으며, 호흡으로 작동되는 건조 분말 흡입기일 수 있다.

하나의 가능성은 미세하게 분할된 화합물을 예를 들어, 단당류, 이당류 또는 다당류, 당 알코올, 또는 다른 폴리올과 같은 담체 물질과 혼합하는 것이다. 적합한 담체는 예를 들어 락토오스, 글루코오스, 라피노오스, 멜레지토오스, 락티톨, 말티톨, 트레할로오스, 수크로오스, 만니톨과 같은 당; 및 전분이다. 별법으로, 미세하게 분할된 화합물은 또다른 물질에 의해 피복될 수 있다. 또한, 상기 분말 혼합물은 각각이 소망하는 투여량의 활성 화합물을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐에 분배될 수 있다.

또다른 가능성은 미세하게 분할된 분말을 흡입 과정 동안에 분쇄되는 구형으 로 가공하는 것이다. 이러한 구형 분말은 예를 들어 투여 단위가 소망하는 투여량을 계량하고 이어서 환자에 의해 흡입되는 터부할러(R)로 알려진 것과 같은 다중투여 흡입기의 약물 저장기 내로 충전될 수 있다. 이러한 시스템으로 상기 활성 화합물은 담체 물질이 있든지 없든지 환자에게 전달된다.

활성 화합물의 경구 투여는 보조제 또는 담체, 예를 들어 락토오스, 사카로오스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들어 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로오스 유도체; 결합제, 예를 들어 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 및(또는) 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합될 수 있으며, 이후 정제로 압축될 수 있다. 피복된 정제가 요구될 경우, 상기 기재된 것과 같이 제조된 코어는 예를 들어 아라비아 검, 젤라틴, 탈쿰, 이산화티타늄 등을 함유할 수 있는 농축 당 용액으로 피복될 수 있다. 별법으로, 상기 정제는 용이한 휘발성의 유기 용매에 용해된 적합한 중합체로 피복될 수 있다.

연질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해, 상기 화합물은 예를 들어 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제를 위한 상술한 부형제 중 하나를 사용한 상기 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 약물의 액체 또는 반고체 제제가 경질 젤라틴 캡슐 내로 충전될 수 있다.

경구 투여용 액체 조성물은 예를 들어 상기 화합물을 함유하고, 당과 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물로 된 용액과 같은 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 임의로 이러한 액체 제제는 착색제, 감미제, 증점제로서 사 카린 및(또는) 카르복시메틸셀룰로오스, 또는 당업자에게 공지된 다른 부형제를 함유할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 상기 증상의 치료에 사용되는 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.

본 명세서에 사용된 '의학적 치료'라는 용어는 인간 또는 다른 포유동물에 대한 생체내 또는 생체외에서 수행되는 예방, 진단 및 치료 요법을 포함한다.

하기 실시예는 본 발명을 예시한다.

일반적 방법 모든 반응은 달리 언급이 없는 한, 건조된 유리기구에서, 아르곤 분위기에서, 실온에서 수행하였다. 모든 용매 및 시약 및 용매는 입수한 그대로 사용하였다. 머크 실리카 (Merck Silica) 겔 60 (0.040-0.063 mm)을 정제 실리카겔 크로마토그래피에 사용하였다. 크로마실 (Kromasil) KR-100-5-C18 컬럼 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) 및 아세토니트릴/물의 혼합물을 10 ml/분의 유속에서 정제 HPLC에 사용하였다. 반응은 크로마실 C-18 컬럼 (150 x 4.6 mm) 및 물 중 5 내지 100%의 아세토니트릴의 기울기 (0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)를 사용하여, 1 ml/분의 유속에서, 245 nm에서 분석 HPLC에 의해 모니터링하였다. 용매의 증발은 최대 온도 40°C에서 회전 증발기를 사용하여 감압 하에서 수행하였다. 생성물은 감압 하에서 40°C에서 건조하였다.

^{1}H-NMR 스펙트럼은 배리언 이노바 (Varian Inova)-400 또는 유니티 (Unity)-500+ 기기에서 기록하였다. 클로로포름-d (δ_{H} 7.27 ppm), 디메틸술폭시드-d_{6} (δ_{H} 2.50 ppm) 또는 메탄올-d_{4} (δ_{H} 3.35 ppm)의 중심 용매 피크를 내부적 참조로서 사용하였다. 저해상도 질량 스펙트럼은 APCI 이온화 챔버가 장착된 휴렛 패커드 (Hewlett Packard) 1100 LC-MS 시스템 상에서 얻었다.

실시예

실시예 1

6-(벤질옥시)-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 1-(벤질옥시)-2-메톡시-4-니트로벤젠

4-니트로구아이아콜 칼륨염 모노히드레이트 (25 g, 111 mmol) 및 탄산세슘 (3.25 g, 10 mmol)을 500 ml 일목 플라스크에 옮기고, 건조 디메틸포름아미드 (200 ml)를 첨가하고, 벤질 브로마이드 (21.4 g, 125 mmol)를 실온에서, N_2 분위기 하에서 적가하고, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 강하게 교반하였다. 그런 다음, 용매 및 과량의 벤질 브로마이드를 감압 하에서 제거하였다. 물 (200 ml) 및 에탄올 (100 ml)을 조생성물에 첨가하고, 10-15분 동안 환류하였다. 황색 결정을 차가운 혼합물로부터 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 29 g (100% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.85 (1H, dd); 7.77 (1H, d); 7.46-7.32 (5H, m); 5.26 (2H, s); 3.97 (3H, s).

b) 4-(벤질옥시)-3-메톡시아닐린. 2 리터의 일목 플라스크 내의 에탄올 (500 ml)에 용해된 1-(벤질옥시)-2-메톡시-4-니트로벤젠 (26 g, 100 mmol)에 30분 이하로 물 (500 ml) 중 소듐 디티오나이트의 용액을 적가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반을 계속하고, 그 후 반응 혼합물을 70-80°C에서 약 4시간 동안 가열하고, 냉각하고, 탄산나트륨으로 알칼리화하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조하였다. 합한 수상을 에틸아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 여과된 침전물과 합하여 9.3 g (41% 수율)의 생성물을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.42-7.24 (5H, m); 6.67 (1H, d); 6.27 (1H, d); 6.02 (1H, dd); 4.86 (2H, s); 4.68 (2H, s); 3.67 (3H, s).

c) 디에틸 2-(4-벤질옥시-3-메톡시아닐리노)메틸렌말로네이트

4-(벤질옥시)-3-메톡시아닐린 (9.3 g, 40 mmol) 및 디에틸 에톡시메틸렌말로네이트 (9.65 g, 45 mmol)의 혼합물을 120°C에서 1-1.5시간 동안 가열하고, 생성된 에탄올을 감압 하에서 제거하여 16 g (100% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11.0 (1H, d); 8.43 (1H, d); 7.45-7.29 (5H, m); 6.87 (1H, d); 6.67 (1H, d); 6.64 (1H, dd); 5.14 (2H, s); 4.31 (2H, q); 25 (2H, q); 3.91 (3H, s); 1.39 (3H, t); 1.32 (3H, t).

d) 에틸 6-벤질옥시-4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카르복실레이트

디에틸 2-(4-(벤질옥시-3-메톡시아닐리노)메틸렌말로네이트 (16 g, 40 mmol), 톨루엔 (100 ml) 및 옥시염화인 (25 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에서 5시간 동안 환류까지 가열하였다. 냉각한 후, 용액을 증발시켜 용매 및 과량의 옥시염화인을 제거하였다. 잔류물을 수성 이탄산나트륨, 물 및 약간의 에탄올로 처리하고, 수분 동안 환류까지 가열하였다. 냉각한 후 침전물을 여과하고, 물로 3회 세척하고, 진공에서 50°C에서 건조하여 12 g (81% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.97 (1H, s); 7.68 (1H, s); 7.55 (2H, bd); 7.53 (1H, s); 7.46-735 (3H, m); 5.34 (2H, s); 4.40 (2H, q); 4.00 (3H, s); 1.37 (3H, t).

e) 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카르복실산

에틸 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카르복실레이트 (11.9 g, 32 mmol)를 테트라히드로푸란 (THF) 및 메탄올 (300 ml)의 1:1 비율 혼합물에 용해하였다. 수성 수산화나트륨 (2.0 M, 65 ml, 130 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 얻어진 용액을 더 많은 물 (200 ml)로 희석하고, 얼음 위에서 냉각하고, 강하게 교반하면서 염산으로 pH 2-3까지 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 2회, 에탄올 및 에테르로 2회 세척하고, 최종적으로 진공에서 50°C에서 밤새 건조하여 흰색 고체, 11.0 g (100% 수율)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 13.66 (1H, bs); 8.97 (1H, s); 7.68 (1H, s); 7.54 (2H, bd); 7.52 (1H, s); 7.46-7.34 (3H, m); 5.34 (2H, s); 4.00 (3H, s).

f) 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

6-벤질옥시-4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카르복실산 (11. 0 g, 32 mmol), 티오닐 클로라이드 (30 ml) 및 톨루엔 (100 ml)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 2시간 동안 환류하였다. 냉각한 후, 톨루엔 및 과량의 티오닐 클로라이드를 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 아세톤 (250 ml)에 현탁하고, 얻어진 현탁액을 빙조에서 냉각시켰다. 수성 암모니아 (25%, 20 ml)를 온도를 10°C 이하로 유지하면서 점차로 첨가하였다. 3시간 동안 교반을 계속한 다음, 아세톤을 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 물 (200 ml)에 현탁하고 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 물로 2회, 에탄올 및 에테르로 2회 세척하고, 최종적으로 진공에서 50°C에서 밤새 건조하여 회백색 고체, 10.4 g (95% 수율)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.65 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.83 (1H, s); 7.59 (1H, s); 7.54 (2H, bd); 7.50 (1H, s); 7.46-7.34 (3H, m); 5.33 (2H, s); 3.98 (3H, s).

g) 6-벤질옥시-4-3-(히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (20 ml) 중 6-벤질옥시-4-클로로-7-메톡시-3퀴놀린카르복스아미드 (1.72 g, 5 mmol), 3-아미노-2-메틸벤질알코올 (0.82 g, 6 mmol), 아세트산 (1.2 ml)의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 얼음-물 (500 ml)에 쏟아붓고, 수산화나트륨 희석액으로 pH 9까지 알칼리화하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조하고, 에테르로 2회 세척한 다음, 진공에서 50°C에서 건조하여 2.15 g (97% 수율)의 표제의 화합물을 흰색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.82 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.26 (1H, s); 7.59 (1H, s); 7.37-7.20 (5H, m); 7.14-7.04 (3H, m); 6.73 (1H, s); 6.65 (1H, d); 5.22 (1H, t); 4.61 (2H, d); 4.50 (2H, s); 3.91 (3H, s); 2.20 (3H, s).

실시예 2

6-히드록시-4-3-(히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스 아미드

메탄올 (50 ml), DMF (40 ml), 에틸아세테이트 (40 ml) 및 아세트산 (0.5 ml) 중 6-벤질옥시-4-3-(히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (2.1g, 4.7 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (0.44 g)의 혼합물을 대기압에서 25°C에서 가수소분해하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 이어서 DMF로 세척하였다. 합한 여액을 수성 암모니아로 알칼리화하고, 첨가하고, 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (10 ml)에 현탁하고, 여과하고 메탄올 및 에테르로 세척하고, 진공에서 50°C에서 밤새 건조하여 1.1 g (66% 수율)의 표제의 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.43 (1H, s); 9.53 (1H, s); 8.85 (1H, s); 8.27 (1H, s); 7.60 (1H, s); 7.27 (1H, s); 7.08 (1H, d); 6.95 (1H, t); 6.78 (1H, s); 6.40 (1H, d); 5.13 (1H, t); 4.57 (2H, d); 3.92 (3H, s); 2.29 (3H, s).

실시예 3

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드

6-히드록시-4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.071 g, 0.20 mmol), 4-(3-클로로프로필)모르폴린 (0.036 g, 0.22 mmol), 탄산세슘 (0.13 g, 0.40 mmol) 및 DMF (2.5 ml)의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 물에 쏟아붓고, 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올/암모니아 (200:10:1)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물 (약간 불순수함)을 함유하는 분획을 합하고 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로 분쇄하여 40 mg (38% 수율)의 표제의 화합물을 흰색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.91 (1H, s); 8.76 (1H, s); 7.26 (1H, s); 7.16 (1H,dd); 7.14 (1H, t); 7.04 (1H, dd); 6.74 (1H, s); 6.15 (2H, bs); 4.69 (2H, bs); 3.95 (3H, s); 3.79 (4H, bt); 3.54 (2H, bt); 3.49 (1H, s); 2.46 (4H, m); 2.32 (2H, m); 2.30 (3H, s); 1.63 (2H, qv).

실시예 4

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노-7-메톡시-6-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.81 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.26 (1H, s); 7.59 (1H, s); 7.25 (1H, s); 7.19 (1H, d); 7.07 (1H, t); 6.67 (1H, d); 6.65 (1H, s); 5.15 (1H, t); 4.56 (2H, d); 3.89 (3H, s); 3.47 (2H, bt); 3.40 (2H, bt); 3.20 (3H, s); 2.26 (3H, s).

실시예 5

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-옥틸옥시-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.89 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.25 (1H, s); 7.58 (1H, s); 7.22 (1H, s); 7.18 (1H, d); 7.07 (1H, t); 6.70 (1H, d); 6.65 (1H, s); 5.14 (1H, t); 4.55 (2H, d); 3.88 (3H, s); 3.32 (2H, bt); 2.24 (3H, s); 1.45 (2H, m); 1.33-1.15 (10H, m); 0.87 (3H, t).

실시예 6

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.86 (1H, s) ; 8.87 (1H, s) ; 8.26 (1H, brs) ; 7.59 (1H, brs) ; 7.24 (1H, s) ; 7.18 (1H, d) ; 7.07 (1H, t) ; 6.68 (1H, d) ; 6.67 (1H, s) ; 5.15 (1H, t) ; 4.55 (2H, d) ; 3.88 (3H, s) ; 3.54 (4H, m) ; 3.45 (2H, brt) ; 2.43 (2H, t) ; 2.30 (4H, m) ; 2.24 (3H, s).

실시예 7

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-피페리디닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.84 (1H, s) ; 8.86 (1H, s) ; 8.25 (1H, brs) ; 7.57 (1H, brs) ; 7.22 (1H, s) ; 7.17 (1H, d) ; 7.05 (1H, t) ; 6.67 (1H, d) ; 6.65 (1H, s) ; 5.13 (1H, brs) ; 4.54 (2H, s) ; 3.86 (3H, s) ; 3.41 (2H, brt) ; 2.39 (2H, t) ; 2.25 (4H, m) ; 2.23 (3H, s) ; 1.45 (4H, m) ; 1.35 (2H, m).

실시예 8

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-피롤리디닐) 에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSOd6): δ 10.83 (1H, s) ; 8.87 (1H, s) ; 8.26 (1H, brs) ; 7.58 (1H, brs) ; 7.24 (1H, s) ; 7.18 (1H, d) ; 7.06 (1H, t) ; 6.67 (1H, s) ; 6.66 (1H, d) ; 5.16 (1H, brt) ; 4.55 (2H, d) ; 3.88 (3H, s) ; 3.44 (2H, brt) ; 2.51 (2H, m) ; 2.35 (4H, m) ; 2.26 (3H, s) ; 1.65 (4H, m).

실시예 9

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-(3-(히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^1H NMR (DMSO-d6): δ 10.87 (1H, s) ; 8.88 (1H, s) ; 8.27 (1H, brs) ; 7.60 (1H, brs) ; 7.26 (1H, s) ; 7.19 (1H, d) ; 7.08 (1H, t) ; 6.69 (1H, d) ; 6.68 (1H, s) ; 5.14 (1H, brs) ; 4.56 (2H, s) ; 3.89 (3H, s) ; 3.51 (2H, brt) ; 2.62 (2H, brt) ; 2.26 (6H, s) ; 2.25 (3H, s).

실시예 10

6-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에톡시]-4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^1H NMR DMSO(d6): δ 10.81 (1H, s) ; 8.89 (1H, s) ; 8.28 (1H, brs) ; 7.60 (1H, brs) ; 7.27 (1H, s) ; 7.17 (1H, d) ; 7.03 (1H, t) ; 6.58 (1H, d) ; 6.48 (1H, s) ; 5.18 (1H, brt) ; 4.57 (2H, d) ; 4.23 (2H, brs) ; 3.91 (3H, s) ; 2.74 (3H, s) ; 2.66 (3H, s) ; 2.22 (3H, s).

실시예 11

6-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^1H NMR DMSO(d6): δ 10.71 (1H, s) ; 8.88 (1H, s) ; 8.26 (1H, brs) ; 7.59 (1H, brs) ; 7.27 (1H, s) ; 7.26 (1H, s) ; 7.18 (1H, d) ; 7.05 (1H, s) ; 7.03 (1H, t) ; 6.62 (1H, s) ; 6.58 (1H, d) ; 5.11 (1H, t) ; 4.57 (2H, d) ; 3.91 (3H, s) ; 3.85 (2H, s) ; 2.26 (3H, s).

실시예 12

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 4-클로로-7-히드록시-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

TFA (15 ml) 중의, 실시예 1에 기재된 방법과 유사하게 제조된 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (1.0 g, 2.9 mmol) 및 티오아니솔 (1.75 ml, 14.1 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 냉각한 후, 용매를 감압에서 제거하고, 잔류물을 물 위에 쏟아붓고, 수성 암모니아로 알칼리화하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 0.52 g (72% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

b) 4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드.

에탄올 (5 ml) 중 4-클로로-7-히드록시-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.056 g, 0.22 mmol), 2-에틸아닐린 (32, μℓ, 0.26 mmol) 및 아세트산 (10 μℓ)의 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 용리액으로 메탄올을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 DMSO (5 ml)에 용해하고, 모르폴리노프로필클로라이드 (0.018 g, 0.11 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.090 g, 0.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 20시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물 위에 쏟아붓고, 수상을 염화메틸렌으로 추출하였다. 잔류물을 용리액으로 염화메틸렌/메탄올 (9/1-1/1)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 9 mg (9% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 11.05 (1H, s); 8.96 (1H, s); 7.35 (1H, s); 7.32 (1H, dd); 7.12 (2H, m); 6.91 (1H, dd); 6.74 (1H, s); 4.22 (2H, m); 3.68 (4H, m); 3.25 (3H, s); 2.80 (2H, m); 2.52 (2H, q); 2.44 (4H, m); 2.08 (2H, m); 1.30 (3H, t).

실시예 13-15의 표제의 화합물은 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 13

6-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.76 (1H, s); 8.89 (1H, s); 7.34 (1H, s); 7.32 (1H, d); 7.11 (1H, dd); 7.02 (1H, dd); 6.79 (1H, d);6.75 (1H, s);4.21 (2H, t); 3.72 (4H, t); 3.39 (3H, s); 2.55-2.42 (6H, m); 2.49 (3H, s); 2.10-2.02 (2H, m).

실시예 14

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.81 (1H, s); 8.79 (1H, s); 7.26 (1H, s); 7.20 (1H, d); 7.16 (1H, dd); 6.84 (1H, d); 6.69 (1H, s); 4.74 (2H, s); 4.15 (2H, t); 3.68 (4H, t); 3.29 (3H, s); 2.48 (2H, t); 2.42 (4H, m); 2.32 (3H, s); 2.01 (2H, m).

실시예 15

4-(lH-인돌-4-일아미노)-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.82 (1H, s); 7.37 (1H, d); 7.23 (1H, d); 7.15 (1H, s); 7.14 (1H, t); 6.92 (1H, s); 6.88 (1H, d); 6.21 (1H, d); 4.21 (2H, t); 3.78 (4H, t); 2.98 (3H, s); 2.98-2.88 (6H, m); 2.18 (2H, m).

실시예 16

메틸 4-{[3-(아미노카르보닐)-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-7-퀴놀리닐]옥 시}부타노에이트.

7-히드록시-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.026 g, 0.080 mmol), DMSO (2.5 ml), K_2CO_3 (0.017 g, 0.12 mmol), 및 메틸 4-클로로부타노에이트 (0. O11 g, 0.080 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 증발시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피하여 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 10.72 (1H, s); 8.85 (1H, s); 8.25 (1H, brs); 7.58 (1H, brs); 7.28 (1H, d); 7.22 (1H, s); 7.10 – 6.97 (2H, m); 6.68 (1H, d); 6.67 (1H, s); 4.10 (2H,t); 3.57 (3H, s); 3.26 (3H, s); 3.28 (3H, s); 2.05-1.93 (4H, m).
APCI-MS m/z: 424.1 [MH+]

실시예 17

4-(2-에틸아닐리노)-7-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

4-(2-에틸아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.12 g, 0.35 mmol), DMSO (15 ml), Cs_2CO_3 (0.34 g, 1.0 mmol), 및 1,3-디브로모프로판의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ (aq) 위에 쏟아붓고, CH_2C1_2로 추출하였다. 물질을 크로마토그래피하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.012 g, 9%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.82 (1H, s); 8.83 (1H, s); 7.34-7.26 (2H, m); 7.09 (1H, m); 6.83 (1H, dd); 6.70 (1H, s); 4.60 (2H, t); 3.93 (2H, t); 3.28 (3H, s); 2.77 (2H,q); 2.12 (2H, m); 1.22 (3H, t).
APCI-MS m/z: 396.1 [MH+]

실시예 18

6-메톡시-7-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드.

표제의 화합물은 실시예 12에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.60 (1H, s); 8.72 (1H, s); 7.28–7.26 (2H, m); 7.07 (1H, m); 6.89 (1H, m); 6.75 (1H, s); 4.28 (2H, t); 3.72 (4H, t); 3.32 (3H, s); 2.88 (3H,t); 2.58 (4H, t); 2.36 (3H, s).
APCI-MS m/z: 437.2 [MH+]

실시예 19

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드.

4-(2-에틸아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.22 g, 0.65 mmol), DMF (15 ml), Cs_2CO_3 (0.64 g, 1.98 mmol), 및 2-브로모에틸메틸에테르의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 크로마토그래피하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.045 g, 18%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.70 (1H, s); 8.72 (1H, s); 7.30 (1H, dd); 7.26 (1H, s); 7.08 (1H, m); 6.85 (1H, dd); 6.74 (1H, s); 4.28 (2H, t); 3.83 (2H, t); 3.45 (3H,s); 3.30 (3H, s); 2.80 (2H, q); 1.30 (3H, t).
APCI-MS m/z: 396.1 [MH+]

실시예 20

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 에틸 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 1H-1,2,4-트리아졸 (5g, 72.4 mmol)의 용액에, EtOH (36 ml) 및 Na (1.66 g, 72.4 mmol) 에틸-3-브로모프로피오나트 (9.9 ml, 79.6 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하고, 50 ml까지 증발시키고, 증류하여 표제의 화합물 (3.3 g 30%)을 흰색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.43 (1H, s); 7.90 (1H, s); 4.30 (2H, t); 3.94 (2H, q); 2.78 (2H, t); 1.05 (3H, t).

b) 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-프로판올. 에테르 (90 ml) 중 에틸 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 (2.95 g, 17.5 mmol)의 용액에, $LiAlH_4$ (0.66 g, 17.5 mmol)를 첨가하였다. 60시간 동안 환류까지 가열한 후, 10 ml의 50%-메탄올-물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터를 100 ml의 메탄올 과 100 ml의 뜨거운 물로 2회 세척하였다. 증발시킨 후 정제 HPLC를 사용하여 정제한 후 표제의 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.42 (1H, s); 7.98 (1H, s); 4.35 (2H, t); 3.47 (2H, t); 2.09 (2H, q).

c) 1-(3-클로로프로필)-1H-1,2,4-트리아졸. 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-프로판올 (0.160g, 1.3 mmol)을 티오닐클로라이드 (3 ml)에서 2시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 표제의 화합물을 얻었다.

APCI-MS m/z: 146.1 [MH+]

d) 4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]-3-퀴놀린카 르복스아미드.

표제의 화합물은 실시예 17에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.71 (1H, s); 8.70 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.34-7.29 (1H, m); 7.20 (1H, s); 7.16-7.05 (2H, m); 6.90-6.85 (1H, m); 6.76 (1H, s); 4.44 (2H,t); 4.28 (2H, t); 3.62 (3H, s); 2.80 (2H, q); 2.46 (2H, m); 1.30 (3H, t).
APCI-MS m/z: 447.5 [MH+]

실시예 21

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[4-(4-모르폴리닐)부톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드.

4-(2-에틸아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.064 g, 0.19 mmol)를 DMSO (4 ml)에 용해하고, 1-브로모-4-클로로부탄 (22 μℓ, 0.19 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.18 g, 0.55 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주

위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 쏟아붓고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 잔류물을 용리액으로서 에틸아세테이트/메탄올 (1:0 →1:1)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 얻어진 오일을 DME에 용해하고, 모르폴린 (25 μℓ, 0.29 mmol) 및 촉매량의 KI를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 4일 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물 위에 쏟아붓고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 조생성물을 정제 HPLC 상에서 정제하여 20 mg (22% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11.31 (1H, s); 9.02 (1H, s); 7.40 (1H, s); 7.34 (1H, d); 7.22-7.11 (2H, m); 6.95 (1H, d); 6.73 (1H, s); 4.18 (2H, t); 3.72 (4H, m); 3.29 (3H, s); 2.79 (2H, q); 2.5-2.40 (6H, m); 1.93 (2H, m); 1.69 (2H, m); 1.28 (3H, t).

실시예 22

a) 7-(3-클로로프로폭시)-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

7-히드록시-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.90 mg, 2.54 mmol)을 DMF (10 ml)에 용해하고, 1-브로모-4-클로로부탄 (0.28 ml, 2.79 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 쏟아붓고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 잔류물을 용리액으로서 에틸아세테이트/메탄올 (1:0 →5:1)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 550 mg (50% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.85 (1H, s); 8.83 (1H, s); 8.22 (1H, s,br); 7.30 (1H, s,br); 7.22 (1H, s); 7.10 (1H, d); 7.02 (1H, t); 6.65 (1H, d); 6.62 (1H, s); 5.18 (1H, m); 4.58 (2H, d); 4.21 (2H, t); 3.78 (2H, t); 3.22 (3H, s); 2.23 (3H, s); 2.23-2.19 (2H, m).

실시예 23a, 23b

7-{3-[(시스)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 및 7-{3-[(트랜스)-2, 6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

7-(3-클로로프로폭시)-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (50 mg, 0.12 mmol)를 DME (3ml)에 용해하고, 2,6-디메틸모르폴린 (25 μℓ, 0.29 mmol) 및 촉매량의 KI를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 4일 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 조생성물을 정제 HPLC 상에서 정제하 여 14 mg (23% 수율)의 시스-화합물 및 8 mg (13% 수율)의 트랜스 화합물을 얻었다.

7-{3-[(시스)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드:

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.89 (1H, s); 7.24 (1H, d); 7.20 (1H, s); 7.18 (1H, t); 6.95 (1H, d); 6.79 (1H, s); 4.68 (2H, s); 4.20 (2H, t); 3.75-3.65 (2H, m); 3.29 (3H, s); 3.0 (2H, d); 2.78 (2H, t); 2.38 (3H, s); 2.16 (2H, m); 1.95 (2H, m); 1.18 (6H, d).

7-{3-[(트랜스)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드:

^{1}H NMR CD_3OD, at 55°C: δ 8.82 (1H, s); 7.52 (1H, d); 7.35 (1H, t); 7.29 (1H, s); 7.18 (1H, d); 6.85 (1H, s); 4.78 (2H, s); 4.30 (2H, t); 4.18 (2H, m); 3.35 (3H, s); 3.21 (4H, m); 2.93 (2H, m); 2.34 (2H, m); 2.35 (3H, s); 1.35 (6H, d).

실시예 24-26의 표제의 화합물은 실시예 23에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 24

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(l-피페리디닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.82 (1H, s); 7.34 (1H, d); 7.25 (1H, s); 7.18 (1H, t); 6.89 (1H, d); 6.85 (1H, s); 4.75 (2H, s); 4.22 (2H, t); 3.35 (3H, s); 3.20-3.05 (6H, m); 2.40 (3H, s); 2.28 (2H, m); 1.85 (4H, m); 1.64 (2H, m).

실시예 25

7-{3-[(2-에톡시에틸)아미노]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리 노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.82 (1H, s); 7.30 (1H, d); 7.25 (1H, s); 7.18 (1H, t); 6.89 (1H, d); 6.82 (1H, s); 4.76 (2H, s); 4.22 (2H, t); 3.59 (2H, t); 3.53 (2H, q); 3.35 (3H, s); 2.89 (2H, t); 2.83 (2H, t); 2.40 (3H, s); 2.12 (2H, m); 1.18 (3H, t).

실시예 26

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-티오모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.81 (1H, s); 7.31 (1H, d); 7.22 (1H, s); 7.18 (1H, t); 6.86 (1H, d); 6.80 (1H, s); 4.75 (2H, s); 4.20 (2H, t); 3.38 (3H, s); 3.08 (2H, m); 2.80-2.60 (8H, m); 2.39 (3H, s); 2.08 (2H, m).

실시예 27

6-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 6-(벤질옥시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

표제의 화합물은 실시예 lg에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

APCI-MS m/z: 428 [MH+]

b) 4-(2-에틸아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

표제의 화합물은 실시예 2에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.52 (1H, s); 9.54 (1H, brs); 8.86 (1H, s); 8.29 (1H, brs); 7.62 (1H, brs); 7.28 (1H, s); 7.28 (1H, m); 6.98 (2H, m); 6.76 (1H, s); 6.45 (1H, m); 3.92 (3H, s); 2.75 (2H, q); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 338 [MH+]

c) 6-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카 르복스아미드

중합체-결합 트리페닐포스핀 (0.15 g, 0.44 mmol) 및 3-디메틸아미노-1-프로판올 (26 μℓ, 0.22 mmol)을 현탁하고, CH_2C1_2 및 THF에 -15°C에서 용해하고, 30분 동안 교반하였다. DEAD (70 μℓ, 0.44 mmol)를 -15°C에서 적가하였다. 4-(2-에틸아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (50 mg, 0.15 mmol)를 THF 에 현탁한 다음, 반응에 첨가하였다. 반응을 밤새 교반하고, 온도를 10°C까지 상승시켰다. 중합체를 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 생성물을 정제 HPLC를 사용하여 정제하여 15 mg (24%)의 흰색 결정을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.79 (1H, s); 7.37 (1H, m); 7.22 (1H, s); 7.15 (2H, m); 6.84 (1H, m); 6.78 (1H, s); 3.95 (3H, s); 3.42 (2H, t); 2.79 (2H, q); 2.35 (2H, t); 2.23 (6H, s); 1.74 (2H, m); 1.29 (3H, t)
APCI-MS m/z: 423 [MH+]

실시예 28-33은 실시예 27에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 28

4-(2-에틸아닐리노)-6-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.80 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.29 (1H, m); 7.24 (1H, s); 7.06 (3H, m); 6.98 (1H, s); 6.80 (1H, m); 6.71 (1H, s); 3.99 (3H, s); 3.28 (2H, m); 2.75 (2H, q); 2.04 (2H, m); 1.27 (3H, t)
APCI-MS m/z: 446 [MH+]

실시예 29

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-(3-티에닐메톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.80 (1H, s); 7.37 (2H, m); 7.24 (1H, s); 7.16 (2H, m); 7.06 (1H, m); 6.91 (1H, m); 6.87 (1H, s); 6.83 (1H, m); 4.53 (2H, s); 3.97 (3H, s); 2.76 (2H, q); 1.29 (3H, t)
APCI-MS m/z: 434 [MH+]

실시예 30

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.80 (1H, s); 7.37 (1H, m); 7.22 (1H, s); 7.15 (2H, m); 6.84 (1H, m); 6.78 (1H, m); 3.95 (3H, s); 3.50 (2H, brt); 2.80 (2H, q); 2.57 (2H, t); 2.24 (6H, s); 1.30 (3H, t).
APCI-MS m/z: 409 [MH+]

실시예 31

6-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

상기 화합물은 상기한 바와 같이, Boc-아미노 보호된 알코올을 사용하여 합성하였다. 중합체를 여과하고, 증발시킨 후, 잔류물을 CH_2Cl_2 및 TFA (50: 50)에 용해하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 정제 HPLC에 의해 정제하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.82 (1H, s); 7.38 (1H, m); 7.23 (1H, s); 7.16 (2H, m); 6.86 (1H, m); 6.80 (1H, s); 3.97 (3H, s); 3.48 (2H, brt); 2.81 (2H, q); 2.71 (2H, t); 1.74 (2H, m); 1.31 (3H, t)
APCI-MS m/z: 395 [MH+]

실시예 32

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.80 (1H, s); 7.36 (1H, m); 7.23 (1H, s); 7.15 (2H, m); 6.84 (1H, m); 6.80 (1H, s); 3.97 (3H, s); 3.50 (2H, brt); 2.79 (2H, q); 2.75 (2H, t); 2.37 (3H, s); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 395 [MH+]

실시예 33

6-(2-아미노에톡시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.80 (1H, s); 7.36 (1H, brd); 7.23 (1H, s); 7.14 (2H, m); 6.84 (1H, brd); 6.78 (1H, s); 3.96 (3H, s); 3.41 (2H, brt); 2.79 (4H, m); 1.29 (3H, t)
APCI-MS m/z: 381 [MH+]

실시예 34

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 4-(2-에틸아닐리노)-7-벤질옥시-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

표제의 화합물은 실시예 1에 기재된 방법과 유사하게 제조된 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드로부터 출발하여, 실시예 27a에 기재된 대로 제조하였다. 밝은 갈색 분말 4.4 g (89%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.85 (1H, brs); 8.98 (1H, s); 8.47 (1H, brs); 7.84 (1H, brs); 7.52-7.33 (7H, m); 7.29-7.17 (2H, m); 6.99 (1H, brd); 6.75 (1H, s); 5.26 (2H, s); 3.24 (3H, s); 2.70 (2H, q); 1.20 (3H, t).
APCI-MS m/z: 428 [MH+]

b) 4-(2-에틸아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

표제의 화합물은 실시예 27b에 기재된 대로 제조하였다.

수 시간 후 결정화된 0.3 g (90%)의 황색 오일을 수득하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.70 (1H, s); 7.39 (1H, m); 7.19 (2H, m); 7.00 (1H, s); 6.94 (1H, m); 6.73 (1H, s); 2.78 (2H, q); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 338 [MH+]

c) 7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

표제의 화합물은 실시예 27c에 기재된 대로 제조하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.78 (1H, s); 7.35 (1H, m); 7.19 (1H, s); 7.13 (2H, m); 6.83 (1H, m); 6.77 (1H, s); 4.15 (2H, t); 3.28 (3H, s); 2.79 (2H, q); 2.57 (2H, t); 2.29 (6H, s); 2.05 (2H, m); 1.28 (3H, t).
APCI-MS m/z: 423 [MH+]

실시예 35-37의 화합물은 실시예 34에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 35

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{3-[메틸(4-피리디닐)아미노]프로폭시}-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.78 (1H, s); 7.93 (2H, brm); 7.37 (1H, m); 7.16 (2H, m); 7.13 (1H, s); 6.84 (1H, m); 6.79 (1H, s); 6.67 (2H, brd); 4.12 (2H, t); 3.65 (2H, t); 3.33 (3H, s); 3.01 (3H, s); 2.80 (2H, q); 2.13 (2H, m); 1.31 (3H, t)..
APCI-MS m/z: 486 [MH+]

실시예 36

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{2-[메틸(4-피리디닐)아미노]에톡시}-3-퀴 놀린카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11.11 (1H, s); 8.88 (1H, s); 8.20 (2H, brs); 7.33 (1H, d); 7.32 (1H, s); 7.15 (2H, m); 6.90 (1H, d); 6.75 (1H, d); 6.74 (1H, s); 4.36 (2H, t); 3.94 (2H, t); 3.23 (3H, s); 3.19 (3H, s); 2.78 (2H, q); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 472 [MH+]

실시예 37

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.80 (1H, s); 7.37 (1H, m); 7.23 (1H, s); 7.15 (2H, m); 6.86 (1H, m); 6.80 (1H, s); 4.24 (2H, t); 3.30 (3H, s); 3.04 (2H, t); 2.80 (2H, q); 2.47 (3H, s); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 395 [MH+]

실시예 38

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(1-피페라지닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드

트리페닐포스핀 (0.12 g, 0.44 mmol) 및 1-(2-히드록시에틸)피페라진 (25 μℓ, 0.22 mmol)을 -15°C에서 CH_2C1_2 및 THF에 용해하고, 30분 동안 교반하였다. DEAD (70 μℓ 0.44 mmol)를 -15°C에서 적가하였다. 4-(2-에틸아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시-3퀴놀린카르복스아미드 (0.50 g, 0.15 mmol)를 THF에 현탁한 다음 반응에 첨가하였다. 반응을 밤새 교반하고, 온도를 10°C까지 상승시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성물을 정제 HPLC를 사용하 여 정제하여 34 mg (24%)의 투명 오일을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.80 (1H, s); 7.36 (1H, m); 7.21 (1H, s); 7.13 (2H, m); 6.83 (1H, m); 6.77 (1H, s); 4.28 (2H, t); 3.28 (3H, s); 2.86 (6H, m); 2.79 (2H, q); 2.62 (4H, brs); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 450 [MH+]

실시예 39-41의 표제의 화합물은 실시예 38에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 39

4-(2-에틸아닐리노)-7-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.79 (1H, s); 7.64 (1H, s); 7.37 (1H, m); 7.15 (3H, m); 6.95 (1H, s); 6.84 (1H, m); 6.79 (1H, s); 4.26 (2H, t); 4.06 (2H, t); 3.31 (3H, s); 2.80 (2H, q); 2.32 (2H, m); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 446 [MH+]

실시예 40

4-(2-에틸아닐리노)-7-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.78 (1H, s); 7.75 (1H, s); 7.36 (1H, m); 7.25 (1H, s); 7.17 (1H, s); 7.13 (2H, m); 6.93 (1H, s); 6.83 (1H, m); 6.78 (1H, s); 4.48 (2H, t); 4.36 (2H, t); 3.29 (3H, s); 2.78 (2H, q); 1.28 (3H, t).
APCI-MS m/z: 432 [MH+]

실시예 41

7-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

상기 화합물은 상기한 바와 같이, Boc-아미노 보호된 알코올을 사용하여 합성하였다. 중합체를 여과하고, 증발시킨 후, 잔류물을 CH_2C1_2 및 TFA (50: 50)에 용해하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 정제 HPLC에 의해 정제하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.79 (1H, s); 7.36 (1H, m); 7.20 (1H, s); 7.13 (2H, m); 6.83 (1H, m); 6.77 (1H, s); 4.21 (2H, t); 3.28 (3H, s); 2.88 (2H, t); 2.79 (2H, q); 2.03 (2H, m); 1.29 (3H, t).
APCI-MS m/z: 395 [MH+]

실시예 42

7-히드록시-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

표제의 화합물은 실시예 34b에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.86 (1H, s); 8.81 (1H, s); 8.21 (1H, brs); 7.54 (1H, brs); 7.18 (1H, d); 7.12 (1H, s); 7.08 (1H, t); 6.69 (1H, d); 6.65 (1H, s); 5.14 (1H, brs); 4.56 (2H, s); 3.25 (3H, s); 2.25 (3H, s)
APCI-MS m/z: 354 [MH+]

실시예 43

6-{[3-(lH-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 에틸 4-클로로-6-브로모-7-메톡시-3-퀴놀린카르복실레이트

표제의 화합물은 문헌 [Burke. 등. *J. Med. Chem* , 36(1993)425-432]에 기재된 대로 필수적으로 제조하였다.

b) 에틸 6-브로모-7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복실레이트

에틸 6-브로모-4-클로로-7-메톡시-3-퀴놀린카르복실레이트 (0.90 g, 2.6 mmol), o-톨루이딘 (0.30 ml, 2.9 mmol) 및 AcOH (1 ml)를 EtOH (50 ml)에 용해하고, 4시간 동안 환류하였다. 냉각한 후, 혼합물을 수성 암모니아로 중화하고, 침전물을 여과하여 870 mg (80%)의 녹색 분말을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.84 (1H, s); 8.94 (1H, s); 7.89 (1H, s); 7.41 (1H, s); 7.36 (1H, brd); 7.16 (2H, m); 6.94 (1H, brd); 4.15 (2H, q); 3.99 (3H, s); 2.28 (3H, s); 1.26 (3H, t).

c) 6-{[3-(lH-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

6-브로모퀴놀린 (0.25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.005 mmol), BINAP (0.015 mmol), Cs_2CO_3 (0.33 mmol) 및 1-(3-아미노프로필)-이미다졸 (0.29 mmol)의 혼합물을 90°C에서 N_2 하에서 밤새 교반하였다. 냉각한 후, 혼합물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그피에 의해 정제하였다. CH_2C1_2로, 이어서 CH_2Cl_2/MeOH (10:1)로 용리하여 110 mg (100%)의 황색 오일을 얻었고, 이는 부수의 포스핀 불순물을 함유하였다.

APCI-MS m/z: 460 [MH+]

조성 에틸에스테르를 실온에서 밤새 MeOH/5M NaOH (1:1)에 가수분해하였다. 진공에서 농축한 후, 남아 있는 수성상을 2M HCl로 산성화하고, CH_2C1_2로 세척하였다. 수성상을 5M Na_2CO_3로 중화하고, $CHC1_3$로 추출하였다. 진공에서 농축하여 25 mg (25%)의 황색 오일을 얻었다.

APCI-MS m/z: 432 [MH+]

조성 산 (0.025 g, 0.06 mmol) 및 CDI (0.020 g, 0.1 mmol)를 DMF에 용해하고, 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOH/건조 빙조에서 냉각하고, NH_3 (g)로 포화시킨 다음, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 $CHCl_3$로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 물로 세척하고 진공에서 농축하였다. 트리플루오로아세트 아세테이트염의 제거 후 정제 HPLC로 정제하여 15 mg (60%)의 흰색 고체를 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.67 (1H, s); 7.56 (1H, s, Im); 7.27 (1H, brd); 7.13 (1H, s); 7.02 (1H, s, Im); 6.97 (1H, s, Im); 6.95 (2H, m); 6.68 (1H, brd); 6.28 (1H, s); 3.99 (3H, s); 3.90 (2H, t); 2.67 (2H, t); 2.36 (3H, s); 1.68 (2H, m)
APCI-MS m/z: 431 [MH+]

실시예 44-46의 표제의 화합물은 실시예 43에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 44

7-메톡시-6-[(2-메톡시에틸)아미노]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.66 (1H, s); 7.31 (1H, m); 7.11 (1H, s); 7.10 (2H, m); 6.81 (1H, m); 6.34 (1H, s); 4.00 (3H, s); 3.27 (3H, s); 3.24 (2H, t); 2.77 (2H, t); 2.35 (3H, s).
APCI-MS m/z: 381 [MH+]

실시예 45

7-메톡시-6-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카 르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.41 (1H, s); 8.74 (1H, s); 8.23 (1H, brs); 7.56 (1H, brs); 7.25 (1H, d); 7.17 (1H, s); 6.96 (2H, m); 6.50 (1H, s); 6.22 (1H, d); 5.43 (1H, t); 3.95 (3H, s); 3.42 (4H, brt); 2.71 (2H, q); 2.33 (3H, s); 2.19 (6H, m).
APCI-MS m/z: 436 [MH+]

실시예 46

7-메톡시-6-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.65 (1H, s); 7.27 (1H, brd); 7.11 (1H, s); 7.03 (2H, m); 6.72 (1H, brd); 6.32 (1H, s); 3.99 (3H, s); 3.69 (4H, t); 2.68 (2H, t); 2.39 (4H, brm); 2.37 (3H, s); 2.27 (2H, t); 1.49 (2H, m).
APCI-MS m/z: 450 [MH+]

실시예 47

6-메톡시-7-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 에틸 4-클로로-7-브로모-6-메톡시-3-퀴놀린카르복실레이트

표제의 화합물은 문헌 [Burke. 등. *J. Med. Chem*, 36(1993)425-432]에 기재된 대로 필수적으로 제조하였다.

b) 에틸 7-브로모-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복실레이트

표제의 화합물은 실시예 43b에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.83 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.15 (1H, s); 7.38 (1H, m); 7.17 (2H, m); 7.09 (1H, s); 6.98 (1H, m); 4.17 (2H, q); 3.45 (3H, s); 2.30 (3H, s); 1.28 (3H, t)

c) 6-메톡시-7-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린 카르복스아미드

표제의 화합물은 실시예 43c에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.68 (1H, s); 7.28 (1H, brd); 7.06 (2H, m); 6.81 (1H, brd); 6.73 (1H, s); 6.60 (1H, s); 3.67 (4H, brt); 3.34 (2H, t); 3.33 (3H, s); 2.65 (2H, t); 2.49 (4H, brt); 2.31 (3H, s).
APCI-MS m/z: 436 [MH+]

실시예 48-51의 표제의 화합물은 실시예 46에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 48

6-메톡시-7-[(2-메톡시에틸)아미노]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.50 (1H, s); 8.73 (1H, s); 7.25 (1H, brd); 7.04 (2H, m); 6.88 (1H, s); 6.87 (1H, brd); 6.63 (1H, s); 5.06 (1H, brt); 3.66 (2H, t); 3.42 (2H, q); 3.39 (3H, s); 3.34 (3H, s); 2.37 (3H, s)
APCI-MS m/z: 381 [MH+]

실시예 49

7-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.93 (1H, brs); 8.93 (1H, s); 7.51 (1H, s); 7.27 (1H, brd); 7.09 (2H, m); 7.06 (1H, s); 6.93 (1H, brd); 6.91 (1H, s); 6.90 (1H, s); 6.62 (1H, s); 4.81 (1H, brt); 4.06 (2H, t); 3.32 (3H, s); 3.25 (2H, m); 2.35 (3H, s); 2.16 (2H, m).
APCI-MS m/z: 431 [MH+]

실시예 50

7-[(1-벤질-4-피페리디닐)아미노]-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르 복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.68 (1H, s); 7.32 (6H, m); 7.09 (2H, m); 6.85 (1H, brd); 6.78 (1H, s); 6.65 (1H, s); 3.59 (2H, s); 3.49 (1H, m); 3.35 (3H, s); 2.93 (2H, brd); 2.34 (3H, s); 2.28 (2H, brt); 2.08 (2H, brd); 1.60 (2H, m).
APCI-MS m/z: 496 [MH+]

실시예 51

6-메톡시-6-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.67 (1H, s); 7.31 (1H, brd); 7.11 (2H, m); 6.89 (1H, s); 6.70 (1H, s); 6.61 (1H, s); 4.84 (3H, s); 3.33 (3H, s); 3.30 (2H, t); 2.49 (2H, t); 2.46 (4H, brt); 2.32 (3H, s); 1.87 (2H, m).
APCI-MS m/z: 450 [MH+]

실시예 52

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 에틸 6,7-디메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복실레이트

표제의 화합물은 문헌 [Burke. 등. *J. Med. Chem* , 36(1993)425-432]에 기재된 대로 필수적으로 제조하였다.

b) 6,7-디메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복스아미드

에틸 6,7-디메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복실레이트 (3.0 g, 10.2 mmol) 의 혼합물을 40 ml 메탄올 및 NaOH (aq) (20 ml, 5M)에 용해하였다. 혼합물을 100°C까지 4시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 메탄올을 증발시켰다. 수용액

을 2M HCl로 pH 2-3까지 산성화하였다. 흰색 침전물을 원심분리한 다음, 따라 내었다. 이 과정을 2회 반복하였다. 고체를 진공에서 밤새 건조하였다. 고체를 50 ml 티오닐 클로라이드에 용해하고, 환류까지 3시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 과량의 티오닐 클로라이드를 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 아세톤에 현탁히고, 얻어진 현탁액을 빙조에서 냉각하였다. 수산화암모늄 (7 ml)을 첨가하고, 온도를 0°C 이하로 유지하였다. 현탁액을 30분 동안 교반하고, 얻어진 현탁액을 여과하고 물로 세척하고 공기 건조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ. 8.66 (1H, s); 8.12 (1H, br s); 7.87 (1H, br s); 7.46 (2H, d); 3.98 (3H, s); 3.97 (3H, s).

c) 4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

EtOH (10 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.15 g, 0.56 mmol), 3-아미노-2-메틸벤질알코올 (0.1 g, 0.73 mmol), 아세트산 (0.2 ml)의 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 냉각한 후, 수성 NH_3로 pH를 9까지 조정하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 차가운 EtOH로 세척하고, 진공에서 40°C에서 건조하여 0.1 g (49% 수율)의 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.84 (1H, s); 8.83 (1H, s); 8.25 (1H, s); 7.56 (1H, s); 7.21 (1H, s); 7.17 (1H, d); 7.05 (1H, t); 6.17 (1H, d); 6.15 (1H, s); 5.12 (1H,brs); 4.52 (2H, s); 3.87 (3H, s); 3.21 (3H, s); 2.23 (3H, s).
APCI-MS m/z: 368.2 [MH+]

실시예 53-56의 표제의 화합물은 실시예 52에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 53

4-(2-브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.28 (1H, s); 8.80 (1H, s); 7.63 (1H, d); 7.34 (1H, s); 7.21 (1H, s); 7.10 (1H, t); 7.05 (1H, t); 6.90 (1H, t); 6.75 (1H, s); 6.72 (1H,s); 4.0 (3H, s); 3.48 (3H, s).
APCI-MS m/z: 402.1, 404.1 [MH+]

실시예 54

4-(4-히드록시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.81 (1H, s); 9.30 (1H, s); 8.79 (1H, d); 8.18 (1H, brs); 7.45 (1H, brs); 7.19 (1H, s); 6.75-6.50 (4H, m); 3.84 (3H, s); 3.26 (3H, s); 2.32 (3H, s).
APCI-MS m/z: 354.1 [MH+]

실시예 55

6,7-디메톡시-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.41 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.13 (1H, s); 7.57 (1H, brs); 7.28 (1H, s); 7.09 (1H, dd); 7.03 (1H, dt); 6.83-6.78 (2H, m); 6.65 (1H, brd); 3.91 (3H, s); 3.83 (3H, s).
APCI-MS m/z: 354.1 [MH+]

실시예 56

4-(4-플루오로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.91 (1H, brs); 8.83 (1H, s); 8.22 (1H, brs); 7.61 (1H, brs); 7.26 (1H, s); 7.23-6.93 (5H, m); 7.03 (1H, dt); 3.89 (3H, s); 3.37 (3H, s); 2.28 (3H, s).
APCI-MS m/z: 356.2 [MH+]

실시예 57

4-[(1-에틸-lH-피라졸-5-일)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6, 7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 1-에틸-5-아미노피라졸 (0.030 g, 0.27 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 7.5시간 동안 가열하였다. DMF를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 MeCN 및 물(1:7)의 혼합물에 용해하였다. 용리액으로서 물 중 10 →40 % MeCN의 기울기 (0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유)를 사용하는 정제 HPLC를 하고, 증발시킨 후, 표제의 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 얻었다. 생성물을 포화 수성 $NaHC0_3$에 현탁하고 전조절된 짧은 SPE 컬럼 [ISOLUTE(TM) C18 (EC)] 상에, 이어서 메탄올과 물로 흡수하였다. 용리액의 pH가 중성이 될 때까지 컬럼을 물로 광범위하게 세척하였다. 생성물을 메탄올로 용리하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에탄올로부터 결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (19 mg, 32%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.09 (1H, bs); 8.88 (1H, s); 8.34 (1H, bs); 7.71 (1H, bs); 7.42 (1H, d, *J* 1.4 Hz); 7.27 (1H, s); 6.67 (1H, s); 5.87 (1H, bs); 4.02 (2H, q, *J* 7.2 Hz); 3.90 (3H, s); 3.46 (3H, s); 3.12 (3H, s) 및 1.29 (3H, t, *J* 7.2 Hz).
APCI-MS m/z: 342.1 [MH+]

실시예 58

4-(3-아미노카르보닐-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 3-아미노 2-메틸벤자미드 (0.036 g, 0.24 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 1M NaOH로 알칼리로 만들었다. 침전물을 여과하고, 물로 세 척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (41 mg, 61%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.76 (1H, s); 8.90 (1H, s); 8.30 (1H, bs); 7.75 (1H, bs); 7.64 (1H, bs); 7.44 (1H, bs); 7.28 (1H, s); 7.13-7.06 (2H, m); 6.75-6.45 (1H, m); 6.67 (1H, s); 3.90 (3H,s); 3.33 (3H, s) 및 2.36 (3H, s).
APCI-MS m/z: 381.1 [MH+]

실시예 59

6,7-디메톡시 4-(2,3-디메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 2,3-디메틸아닐린 (20 μℓ, 0.22 mmol) and 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고, 1M NaOH로 알칼리로 만들었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (48 mg, 79%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.87 (1H, s); 8.87 (1H,s); 8.26 (1H, bs); 7.58 (1H, bs); 7.24 (1H, s); 7.02-6.96 (1H, m); 6.98 (1H, s); 6.68 (1H, s); 6.66-6.60 (1H, m); 3.88 (3H, s); 3.25 (3H, s); 2.31 (3H, s) 및 2.23 (3H, s).

실시예 60

6,7-디메톡시-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈레닐아미노)-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (1.6 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.090 g, 0.34 mmol), 5,6,7,8-테트라히드로나프틸아민 (0.062 g, 0.42 mmol) 및 아세트산 (80 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 1M NaOH로 알칼리로 만들었다. 침전물을 여과하고, 물 로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (62 mg, 48%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.66 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.26, 1H, bs); 7.59, (1H, bs); 7.25 (1H, s); 6.98 (1H, t, *J* 7.7 Hz); 6.86 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 6.70 (1H, s); 6.53 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 3.89 (3H, s); 3.29 (3H, s); 2.76 (1H, bt, *J* 6 Hz); 2.70 (1H, bt, *J* 6 Hz); 1.86-1.77 (1H, m) 및 1.77-1.69 (1H, m).
APCI-MS m/z: 378.1 [MH+]

실시예 61

4-(4-카르복시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMSO (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 3-아미노-2-메틸벤조산 (0.035 g, 0.23 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 수회 세척하였다. 오일성 잔류물을 물에 용해하고, 1M NaOH로 알칼리로 만든 다음, 아세트산으로 약산성화하였다. 혼합물을 5°C에서 밤새 두고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (35 mg, 50%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12.9 (1H, b); 10.74 (1H, s); 8.89 (1H, s); 8.28 (1H, bs); 7.63 (1H, bs); 7.45 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 7.28 (1H, s); 7.13 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 6.84 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 3.90 (3H, s); 3.07 (3H, s) 및 2.50 (3H, s).
APCI-MS m/z: 382.1 [MH+]

실시예 62

4-(lH-인돌-4-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.90 g, 0.34 mmol), 4-아미노인돌 (0.039 g, 0.23 mmol), 아세트산나트륨 (0.020 g, 0.23 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 4.5시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 1M NaOH로 알칼리로 만들었다. 침전물을 원심분리에 의해 분리하고, 물에 재현탁하고, 다시 원심분리하였다. 이 과정을 2회 반복하고, 고체 물질을 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (27 mg, 43%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.20 (1H, s); 11.10 (1H, s); 8.91 (1H, s); 8.27 (1H, bs); 7.60 (1H, bs); 7.27 (1H, m); 7.24 (1H, s); 7.17 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 6.99 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 6.87 (1H, s); 6.50 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 6.21 (1H, m); 3.88 (3H, s) 및 3.08 (3H, s).
APCI-MS m/z: 363.1 [MH+]

실시예 63

4-(3-클로로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 3-클로로-2-메틸아닐린 (25 μℓ, 0.21 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 4.5시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고, 1M NaOH로 알칼리로 만들었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (51 mg, 79%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.65 (1H, s); 8.89 (1H, s); 8.29 (1H, bs); 7.65 (1H, bs); 7.30 (1H, s); 7.17 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.01 (1H, t, *J* 8.0 Hz); 6.71 (1H, s); 6.63 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 3.91 (3H, s); 3.38 (3H, s) 및 2.40 (3H, s).

실시예 64

4-[2-(아미노카르보닐)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 2-아미노벤자미드 (0.029 g, 0.21 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합 물을 100°C에서 6시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 MeCN 및 물 (1:3)의 혼합물에 용해하고, 혼탁한 용액

을 글래스 울 (glass wool)의 플러그를 통해 여과하였다. 용리액으로서 물 중 10 →40 % MeCN의 기울기 (0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유)를 사용하는 정제 HPLC를 하고, 증발시킨 후, 표제의 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 얻었다. 생성물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 현탁하고 전조절된 짧은 SPE 컬럼 [ISOLUTE(TM) C18 (EC)] 상에, 이어서 메탄올과 물로 흡수하였다. 용리액의 pH가 중성이 될 때까지 컬럼을 물로 광범위하게 세척하였다. 그런 다음, 생성물을 메탄올로 용리하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 에탄올로부터 결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (26 mg, 41%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.87 (1H, s); 8.79 (1H, s); 8.07 (1H, bd, *J* 7.5 Hz); 7.66 (1H, dd, *J* 7.7 및 1.2 Hz); 7.47 (1H, bd, *J* 5.6 Hz); 7.34 (1H, s); 7.20 (1H, dt, *J* 7.7 및 1.2 Hz); 6.95 (1H, s); 6.92 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 6.52 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 3.93 (3H, s) 및 3.50 (3H, s).
APCI-MS m/z: 367.0 [MH+]

실시예 65

4-(3-히드록시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 3-아미노-2-메틸페놀 (0.032 g, 0.26 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$로 알칼리로 만들었다. 천천히 침전시키고, 여과하고, 건조 하여 표제의 화합물 34 mg (55%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.77 (1H, s); 9.49 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.25 (1H, bs); 7.58 (1H, bs); 7.24 (1H, s); 6.88 (1H, t, *J* 8.0 Hz); 6.76 (1H, s); 6.61 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 6.23 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 3.89 (3H, s); 3.30 (3H, s) 및 2.11 (3H s).
APCI-MS m/z: 354.1 [MH+]

실시예 66

6,7-디메톡시-4-(3-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 3-메톡시-2-메틸아닐린 (0.036 g, 0.26 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$로 알칼리로 만들었다. 얻어진 점착성 침전물을 수집하고, 메탄올-물로부터 결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (45 mg, 70%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.76 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.26 (1H, bs); 7.60 (1H, bs); 7.25 (1H, s); 7.05 (1H, t, *J* 8.2 Hz); 6.77 (1H, d, *J* 8.2 Hz); 6.72 (1H, s); 6.36 (1H, d, *J* 8.0 Hz); (3.89 (3H, s); 3.81 (3H s); 3.29 (3H, s) 및 2.16 (3H, s).
APCI-MS m/z: 368.1 [MH+]

실시예 67

6,7-디메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.6 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.028 g, 0.10 mmol), 4-아미노-1-메틸인돌 히드로클로라이드 (0.026 g, 0.14 mmol) 및 아세트산나트륨 (0.013 g, 0.16 mmol)의 혼합물을 100°C에서 8시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$로 알칼리로 만들었다. 점착성 침 전물을 수집하고, 메탄올-물로부터 결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (24 mg, 60%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.07 (1H, s); 8.91 (1H, s); 8.28 (1H, bs); 7.61 (1H, bs); 7.27 (1H, d, *J* 3.2 Hz); 7.26 (1H, s); 7.20 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.05 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 6.50 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 6.23 (1H, d, *J* 3.1 Hz); 3.98 (3H, s); 3.79 (3H, s) 및 3.12 (3H, s).
APCI-MS m/z: 377.1 [MH+]

실시예 68

6,7-디메톡시-4-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)아미노]-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.6 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 4-아미노-1-인단온 (0.036 g, 0.24 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 1시간 45분 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 로 알칼리로 만들었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (59 mg, 90%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.60 (1H, s); 8.92 (1H, s); 8.30 (1H, bs); 7.67 (1H, bs); 7.36 (1H, s); 7.32-7.25 (2H, m); 6.89 (1H, dd, *J* 6.6 및 2,0 Hz); 6.87 (1H s); 3.94 (3H, *s*); 3.42 (3H, s); 3.06-2.95 (2H, m) 및 2.74-2.67 (2H, m).
APCI-MS m/z: 378.1 [MH+]

실시예 69

4-[1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

6,7-디메톡시-4-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)아미노]-3-퀴놀린카르 복스아미드 (0.062 g, 16.4 mmol)를 메탄올 (7 ml), 테트라히드로푸란 (4 ml) 및 물 (3 ml)의 혼합물에 용해하였다. 붕수소화나트륨을 일부분씩 나누어 (3 x 5 mg) 5분 동안 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 아세트산으로 산성화한 다음, 포화 수성 탄산수소나트륨으로 알칼리로 만들고, 증발시켰다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 2회 세척하고 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해하고, 물을 첨가하였다. 천천히 침전시키고, 여과하고, 건조하여, 표제의 화합물 40 mg (64%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.68 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.20 (1H, bs); 7.55 (1H, bs); 7.22 (1H, s); 7.07 (1H, t, J 7.5 Hz); 7.04 (1H, t, J 7.4 Hz); 6.75 (1H, s); 6.63 (1H, d, J 7.5 Hz); 5.20 (1H, d, J 5.7 Hz); 5.01 (1H, q, J 6.2 Hz); 3.85 (3H, s); 3.26 (s, 수분 신호 겹침); 2.72-2.63 (1H, m); 2.50-2.36 (m, 용매 신호 겹침); 2.30-2.20 (1H, m) 및 1.76-1.65 (1H, m).

실시예 70

4-(4-카르복시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.17 mmol), 4-아미노-2-메틸벤조산 (0.036 g, 0.24 mmol) 및 아세트산 (40 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 로 알칼리고 만든 다음, 아세트산으로 약산성화하였다. 침전물을 여과하고, 따듯한 메탄올에 현탁하였다. 냉각한 후, 침전물을 여과하고, 건 조하여 표제의 화합물을 얻었다 (31 mg, 47%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12.59 (1H bs); 10.52 (1H, *s*); 8.93 (1H, *s*); 8.34 (1H, bs); 7.58 (1H, d, *J* 1.4 Hz); 7.73 (1H, s); 7.60 (1H, dd, *J* 8.4 및 1.9 Hz); 7.36 (1H, s); 6.75 (1H, s); 6.53 (1H, d *J* 8.4 Hz); 3.94 (3H, s); 3.42 (3H, s) 및 2.41 (3H, s).
APCI-MS m/z: 382.1 [MH+]

실시예 71

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시카르보닐-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (0.8 ml) 중 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.046 g, 0.35 mmol), 메틸 4-아미노-2-메틸벤조에이트산 (0.076 g, 0.46 mmol) 및 아세트산 (100 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 9시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 두 가지 유사한 반응 혼합물 (92 및 46 mg의 4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드로부터 각각 출발)과 합하고, 물로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 로 알칼리고 만들고, 점착성 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 메탄올로부터 재결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (130 mg, 47%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.49 (1H, s); 8.94 (1H, s); 8.35 (1H, bs); 7.88 (1H, d, *J* 1.4 Hz); 7.62 (1H, dd, *J* 8.2 및 2.0 Hz); 7.37 (1H, s); 6.53 (1H, d *J*= 8.4 Hz); 3.94 (3H, s); 3.80 (3H, s); 3.43 (3H, s) 및 2.43 (3H, s).
APCI-MS m/z: 395.9 [MH+]

실시예 72

4-(4-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시카르보닐-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.080 g, 0.20 mmol)를 테트라히드로푸란 (25 ml, 4 A 분자체 상에서 건조됨)에 용해하였다. 붕수소화리튬 (0.15 mg, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 추가의 붕수소화리튬 (0.050 g, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 25시간 동안 교반한 다음, 냉각된 물 (20 ml) 및 아세트산 (0.5 ml)이 혼합물에 쏟아부었다. 아세트산 (2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물에 현탁하고, 여과하고, 침전물을 물로 세척하고 수성 메탄올로부터 재결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (32 mg, 43%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.54 (1H, s); 8.94 (1H, s); 8.46 (1H, bs); 7.86 (1H, s); 7.69 (1H, bs); 7.31 (1H, d, *J* 1.3 Hz); 7.16 (1H, dd, *J* 8.1 및 1.4 Hz); 7.04 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 6.89 (1H, s); 5.20 (1H, t *J* 5.6 Hz); 4.47 (2H, d, *J* 5.7 Hz); 3.91 (3H, s); 3.27 (3H, s) 및 2.23 (3H, s).
APCI-MS m/z: 368.1 [MH+]

실시예 73

6,7-디메톡시-4-(2-프로필아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.062 g, 0.23 mmol), 2-프로필아닐린 (0.038 g, 0.28 mmol), 2-부탄올 (2 ml), DMF (2 ml) 및 아세트산 (8. 2 ㎕)의 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 냉각한 후, 용액을 증발에 의해 감소시켰다. 잔류물을 물 (3 ml)에 용해하고, 수성 암모니아로 처리하였다. 고체 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 0.5시간 동안 공기 건조하고, 헵탄으로 다시 세척하고, 진공 오븐에서 500°C에서 건조하여 황갈색 고체, 35 mg (41%)의 표제의 화합물을 얻었다.

APCI-LC/MS m/z 366.1 (MH+): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.95 (1H, s); 8.88 (1H, s); 8.28 (1H, br s); 7.62 (1H, br s); 7.29 (1H, m); 7.24 (1H, s); 7.05 (2H, m); 6.68 (1H, m); 6.63 (1H, s); 3.88 (3H, s); 3.21 (3H, s); 2.67 (2H, t); 1.65 (2H, m); 0.93 (3H, t).

실시예 74-86의 표제의 화합물은 실시예 73에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 74

4-(2-이소프로필아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ11.07 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.28 (1H, br s); 7.58 (1H, br s); 7.40 (1H, d); 7.23 (1H, s); 7.13 (1H, t); 7.07 (1H, t); 6.68 (1H, d); 6.59 (1H, s); 3.88 (3H, s); 3.35 (1H, m); 3.18 (3H, s); 1.27 (6H, d).
APCI-MS m/z: 366.1 [MH+]

실시예 75

4-[2-(sec-부틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.08 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.28 (1H, br s); 7.59 (1H, br s); 7.34 (1H, d); 7.22 (1H, s); 7.13 (1H, t); 7.07 (1H, t); 6.68 (1H, d); 6.61 (1H, s); 3.86 (3H, s); 3.17 (3H, s); 3.13 (1H, m); 1.65 (2H, m); 1.21 (3H, d); 0.80 (3H, t).
APCI-MS m/z: 380.2 [MH+]

실시예 76

6,7-디메톡시-4-[3-(메톡시메틸)-2-메틸아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.82 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.25 (1H, br s); 7.58 (1H, br s); 7.22 (1H, s); 7.08 (2H, m); 6.71 (1H, d); 6.64 (1H, s); 4.45 (2H, s); 3.86 (3H, s); 3.22 (3H, s); 2.25 (3H, s).
APCI-MS m/z: 382.1 [MH+]

실시예 77

4-[3-(이소-부톡시메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.83 (1H, s); 8.83 (1H, s); 8.23 (1H, br s); 7.58 (1H, br s); 7.22 (1H, s); 7.08 (2H, m); 6.72 (1H, d); 6.62 (1H, s); 4.48 (2H, s); 3.86 (3H, s); 3.22 (3H, s); 3.19 (2H, d); 2.25 (3H, s);1.80 (1H, m); 0.84 (6H, d).
APCI-MS m/z: 424.1 [MH+]

실시예 78

4-[3-(시아노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.76 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.25 (1H, br s); 7.60 (1H, br s); 7.24 (1H, s); 7.12 (2H, m) : 6.71 (1H, d); 6.61 (1H, s); 4.07 (2H, s); 3.87 (3H, s); 3.22 (3H, s); 2.30 (3H, s).
APCI-LC/MS m/z 377.1 [MH+]

실시예 79

4-{3-[(에틸아미노)메틸]-2-메틸아닐리노}-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

표제의 화합물은 tert-부틸 3-아미노-2-메틸벤질(에틸)카르바메이트를 출발 물질로 하여 제조하였고, TFA를 사용한 탈보호로 표제의 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.68 (1H, s); 8.75 (1H, s); 7.23 (1H, s); 7.13 (1H, d); 7.05 (1H, t); 6.83 (1H, d); 6.72 (1H, s); 6.25 (2H, br s); 3.95 (3H, s); 3.82 (2H, s); 3.31 (3H, s); 2.73 (2H, q); 2.35 (3H, s);0.64 (3H, t).
APCI-MS m/z: 395.1 [MH+]

실시예 80

4-{3-[2-(에틸아미노)-2-옥소에틸]-2-메틸아닐리노}-6,7-디메톡시-3-퀴놀린 카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.86 (1H, s); 8.85 (1H, s); 8.23 (1H, br s); 7.94 (1H, m); 7.56 (1H, br s); 7.21 (1H, s) : 7.01 (1H, d); 6.66 (1H, m); 6.62 (1H, s); 3.86 (3H, s); 3.49 (2H, s); 3.21 (3H, s); 3.05 (2H, m); 2.25 (3H, s); 1.00 (3H, t).
APCI-MS m/z: 423.3 [MH+]

실시예 81

에틸 2-(3-{[3-(아미노카르보닐)-6,7-디메톡시-4-퀴놀리닐]아미노}-2메틸페닐)아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.87 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.26 (1H, br s); 7.56 (1H, br s); 7.22 (1H, s); 7.04 (2H, m) : 6.72 (1H, m); 6.16 (1H, s); 4.06 (2H, q); 3.86 (3H, s); 3.76 (2H, s); 3.23 (3H, s); 2.20 (3H, s); 1.15 (3H, t).
APCI-MS m/z: 424.1 [MH+]

실시예 82

4-[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.83 (1H, s); 8.83 (1H, s); 8.24 (1H, br s); 7.56 (1H, br s); 7.38 (1H, br s); 7.21 (1H, s) : 7.08 (2H, m); 6.89 (1H, br s); 6.66 (1H, m); 6.62 (1H, s); 3.86 (3H, s); 3.50 (2H, s); 3.22 (3H, s); 2.26 (3H, s).
APCI-MS m/z: 395.1 [MH+]

실시예 83

4-[3-(2-히드록시에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아 미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.82 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.23 (1H, br s); 7.56 (1H, br s); 7.22 (1H, s); 7.01 (2H, m); 6.62 (2H, m); 4.66 (1H, t); 3.86 (3H, s); 3.55 (2H, q); 3.21 (3H, s); 2.82 (2H, t); 2.27 (3H, s).
APCI-MS m/z: 382.1 [MH+]

실시예 84

4-(3-{2-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-옥소에틸}-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.83 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.25 (1H, br s); 7.95 (1H, m); 7.58 (1H, br s); 7.21(1H, s); 7.03 (2H, m) : 6.68 (1H, m); 6.62 (1H, s); 4.65 (1H, t); 3.86 (3H, s); 3.54 (2H, s); 3.39 (2H, m); 3.23 (3H, s); 3.12 (2H, m); 2.26 (3H, s).
APCI-MS m/z: 439.1 [MH+]

실시예 85

tert-부틸 3-{[3-(아미노카르보닐)-6,7-디메톡시-4-퀴놀리닐]아미노}-2-메틸벤질카르바메이트

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10.83 (1H, s); 8.84 (1H, s); 8.22 (1H, br s); 7.55 (1H, br s); 7.32(1H, m); 7.22 (1H, s) 7.08 (2H, m) : 6.66 (1H, d); 6.60 (1H, s); 4.15 (2H, d); 3.85 (3H, s); 3.21 (3H, s) 2.25 (3H, s); 1.39 (9H, s).
APCI-MS m/z: 467.2 [MH+]

실시예 86

4-[3-(아미노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

Tert-부틸 3-{[3-(아미노카르보닐)-6,7-디메톡시-4-퀴놀리닐]아미노}-2-메틸벤질카르바메이트 (0.12 mg, 0.25 mmol)를 CH_2Cl_2 (5 ml)에 용해하고, 얼음 상에서 냉각하고, TFA (3 ml)를 첨가하였다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 증발시켜 오일을 얻고, 이를 CH_2Cl_2/aq.Na_2CO_3 용액에 용해하였다. 수성상을 CH_2Cl_2 (x 6)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3)에 의해 정제하여 표제의 화합물 54 mg (59%)을 흰색 분말로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.83 (1H, s);8.82 (1H, s); 8.11 (1H, br s); 7.55 (1H, br s); 7.22 (1H, s); 7.16 (1H, d); 7.05 (1H, m); 6.65 (2H, m); 3.86 (3H, s); 3.75 (2H, s); 3.22 (3H, s); 2.27 (3H, s).
APCI-MS m/z: 353.1 [MH+]

실시예 87-179에서 출발 물질로 사용된 중간체

에틸 7-메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복실레이트.

표제의 화합물은 문헌 [Burke. 등. *J. Med. Chem* , 36(1993)425-432]에 기재된 대로 필수적으로 제조하였다.

7-메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.80 (1H, s); 8.19 (1H, s); 8.15 (1H, br s); 7.90 (1H, br s); 7.50 (1H, d); 7.46 (1H, dd); 3.96 (3H, s).

에틸 4-클로로-3-퀴놀린카르복실레이트

표제의 화합물은 문헌 [Burke. 등. *J. Med. Chem* , 36(1993)425-432]에 기재된 대로 필수적으로 제조하였다.

4-클로로-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.8 (1H, s); 8.30 (1H, d); 8.19 (1H, br s); 8.13 (1H, d); 7.96 (1H, br s); 7.93 (1H, t); 7.83 (1H, t).

에틸 6,7-디클로로-4-클로로-3-퀴놀린카르복실레이트

표제의 화합물은 문헌 [Burke. 등. *J. Med. Chem* , 36(1993)425-432]에 기재된 대로 필수적으로 제조하였다.

6,7-디클로로-4-클로로-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.94 (1H, s); 8.47 (2H, d); 8.27 (1H, br s); 8.06 (1H, br s).

에틸 6-메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복실레이트.

표제의 화합물은 문헌 [Burke. 등. *J. Med. Chem* , 36(1993)425-432]에 기재된 대로 필수적으로 제조하였다.

6-메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.70 (1H, s); 8.17 (1H, br s); 8.04 (1H, d); 7.92 (1H, br s); 7.56 (1H, dd); 7.52 (1H, d); 3.97 (3H, s).

실시예 87

4-(4-플루오로-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

4-플루오로-2-메틸아닐린 (0.025 mmol), 6-메톡시-4-클로로-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.025 mmol), 50 ㎕의 20% 아세트산/에탄올 및 250 ㎕의 에탄올의 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 실온까지 냉각한 후, 용매를 진공에서 제거하였다.

APCI-MS m/z: 326 [MH+]

실시예 88-179의 표제의 화합물은 실시예 87에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 88

4-(4-브로모-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH+]

실시예 89

4-(4-클로로-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 342 [MH+]

실시예 90

4-(2,4-디메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 322 [MH+]

실시예 91

6-메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 338 [MH+]

실시예 92

4-(4-히드록시-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 324 [MH+]

실시예 93

4-(2-브로모아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 374 [MH+]

실시예 94

4-(2,4-디메톡시아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 354 [MH+]

실시예 95

6-메톡시-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 324 [MH+]

실시예 96

4-(2-에톡시아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 338 [MH+]

실시예 97

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 322 [MH+]

실시예 98

6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 308 [MH+]

실시예 99

6-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 340 [MH+]

실시예 100

4-(4-브로모-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417 [MH+]

실시예 101

4-(4-클로로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 372 [MH+]

실시예 102

4-(2,4-디메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 352 [MH+]

실시예 103

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 368 [MH+]

실시예 104

4-(2-브로모-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417 [MH+]

실시예 105

4-(2-브로모-4-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 421 [MH+]

실시예 106

4-(2,4-디메톡시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 384 [MH+]

실시예 107

4-(4-플루오로-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 326 [MH+]

실시예 108

4-(4-브로모-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH+]

실시예 109

4-(4-클로로-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 342 [MH+]

실시예 110

4-(2,4-디메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 322 [MH+]

실시예 111

7-메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 338 [MH+]

실시예 112

4-(4-히드록시-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 324 [MH+]

실시예 113

4-(2-브로모아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 374 [MH+]

실시예 114

4-(2-브로모-4-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH+]

실시예 115

4-(2-브로모-4-플루오로아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 390 [MH+]

실시예 116

4-(2,4-디메톡시아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 354 [MH+]

실시예 117

6,7-디클로로-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 376 [MH+]

실시예 118

6,7-디클로로-4-(2,4-디메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 392 [MH+]

실시예 119

4-(2-에틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 292 [MH+]

실시예 120

4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 278 [MH+]

실시예 121

4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 310 [MH+]

실시예 122

4-(2-에톡시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 368 [MH+]

실시예 123

4-[2-(히드록시메틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 354 [MH+]

실시예 124

4-(2-에틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI LC/Ms m/z: 352 [MH+]

실시예 125

6,7-디메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 338 [MH+]

실시예 126

6,7-디메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 370 [MH+]

실시예 127

4-(2,4-디브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 481 [MH+]

실시예 128

7-메톡시-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 324 [MH+]

실시예 129

4-(2-에톡시아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 338 [MH+]

실시예 130

4-[2-(아미노카르보닐)아닐리노]-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 337 [MH+]

실시예 131

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 322 [MH+]

실시예 132

7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 308 [MH+]

실시예 133

7-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 340 [MH+]

실시예 134

6,7-디클로로-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 361 [MH+]

실시예 135

6,7-디클로로-4-(2-에틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 360 [MH+]

실시예 136

6,7-디클로로-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 378 [MH+]

실시예 137

4-(2,5-디메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z : 352 [MH+]

실시예 138

4-(5-플루오로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

APCI-MS m/z: 356 [MH+]

실시예 139

4-(5-클로로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

APCI-MS m/z: 372 [MH+]

실시예 140

4-(3-플루오로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

APCI-MS m/z : 356 [MH+]

실시예 141

4-(4-히드록시-2,5-디메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미 드.

APCI-MS m/z: 368 [MH+]

실시예 142

4-(2-히드록시-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드.

APCI-MS m/z: 354 [MH+]

실시예 143

4-아닐리노-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 324 [MH+]

실시예 144

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 375 [MH+]

실시예 145

4-(2-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 341 [MH+]

실시예 146

4-(2,6-디플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 359 [MH+]

실시예 147

4-(3-브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401,403 [MH+]

실시예 148

4-(3-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 341 [MH+]

실시예 149

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 337 [MH+]

실시예 150

4-(3-클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 357 [MH+]

실시예 151

4-(2-클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 357 [MH+]

실시예 152

4-[3-(아세틸아미노)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 380 [MH+]

실시예 153

4-(2,5-디플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 359 [MH+]

실시예 154

4-(1H-인돌-5-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 363 [MH+]

실시예 155

4-(1H-인다졸-5-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 364 [MH+]

실시예 156

4-(1H-인다졸-6-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 364 [MH+]

실시예 157

4-(2,4-디플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z : 359 [MH+]

실시예 158

4-(2-플루오로-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 356 [MH+]

실시예 159

4-(2,4-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 391,393 [MH+]

실시예 160

4-(2,5-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 391,393 [MH+]

실시예 161

4-[2-(2-히드록시에틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 368 [MH+]

실시예 162

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 375 [MH+]

실시예 163

6,7-디메톡시-4-[3-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 370 [MH+]

실시예 164

6,7-디메톡시-4-(2-메톡시-5-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 368 [MH+]

실시예 165

4-[4-(디메틸아미노)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 367 [MH+]

실시예 166

6,7-디메톡시-4-[4-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 370 [MH+]

실시예 167

4-[4-(2-히드록시에틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 368 [MH+]

실시예 168

4-(3-히드록시-4-메톡시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 370 [MH+]

실시예 169

4-(2,3-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 391 [MH+]

실시예 170

6,7-디메톡시-4-(2,3,4-트리플루오로아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z : 378 [MH+]

실시예 171

6,7-디메톡시-4-(3-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z : 338 [MH+]

실시예 172

4-(2-히드록시-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 354 [MH+]

실시예 173

4-(2-플루오로-4-히드록시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 358 [MH+]

실시예 174

4-[2-(히드록시메틸)-4-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미 드

APCI-MS m/z: 368 [MH+]

실시예 175

4-(2-클로로-4-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 375 [MH+]

실시예 176

4-(2-플루오로-5-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

APCI-MS m/z: 356 [MH+]

실시예 177

4-[(2-시아노페닐)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 349 [MH+]

실시예 178

4-[(2,5-디플루오로페닐)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 360 [MH+]

실시예 179

4-(lH-인돌-5-일아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 363 [MH+]

실시예 180

6,7-디클로로-4-(2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드.

에틸-6,7-디클로로-4-(2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복실레이트 (0.050 g, mmol) 및 NH_4Cl의 혼합물을 압력관에서 NH_3-포화 메탄올과 함께 5일 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOH로부터 재결정화하였다.

^1H NMR (DMSO-d6): δ10.9 (1H, s); 9.0 (1H, s); 8.3 (1H, br s); 8.1 (1H, s); 7.7 (1H, br s); 7.6 (1H, s); 7.6 (1H, dd); 7.2 (2H, m); 6.6 (1H, dd); 2.27 (3H, s).

실시예 181

4-(2,3-디히드로-lH-인덴-1-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드

4-클로로-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 (0.066 g, 0.25 mmol), 1-아미노인단 (0.66 mg, 0.50 mmol), 2-부탄올 (2 ml), DMF (2 ml)의 혼합물을 100°C에서 48시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 용액을 증발에 의해 감소시켰다. 잔류물을 물 (3 ml)에 용해하고, 수성 암모니아로 처리하였다. 고체 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 0.5시간 동안 공기 건조하고, 헵탄으로 다시 세척하고, 건조하였다. 잔류물을 실리카 상의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH)에 의해 정제하여 63 mg (70%)의 표제의 화합물을 흰색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.74 (1H, d); 8.63 (1H, s); 8.05 (1H, br s); 7.55 (1H, s); 7.35 (1H, br s); 7.30-7.14 (5H, m); 5.46 (1H, q); 3.89 (3H, s); 3.83 (3H, s); 2.99-2.91 (1H, m); 2.88-2.76 (1H, m); 2.62-2.52 (1H, m); 1.02-0.91 (1H, m).
APCI-MS m/z: 364.1 [MH+]

실시예 182-183의 표제의 화합물은 실시예 181에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 182

6,7-디메톡시-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-3-퀴놀린카르복스아미드

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.91 (1H, t); 8.59 (1H, s); 7.98 (1H, br s); 7.75 (2H, m); 7.68 (1H, t); 7.51 (1H, t); 7.34 (1H, br s); 7.25 (1H, s); 7.21 (1H, s); 4.91 (2H, d); 3.88 (3H, s); 3.51 (3H, s).
APCI-MS m/z: 406.1 [MH+]

실시예 183

6,7-디메톡시-4-[(1-페닐에틸)아미노]-3-퀴놀린카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.40 (1H, d); 8.66 (1H, s); 8.06 (1H, br s); 7.43-7.35 (2H, m); 7.30 (2H, t); 7.18-7.22 (2H, m); 7.14 (1H, s); 5.18 (1H, m); 3.83 (3H, s); 3.45 (3H, s); 1.52 (3H, d).
APCI-MS m/z: 352.1 [MH+]

실시예 184

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

a) 디에틸 2-[1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)메틸렌]말로네이트

디에틸 2-(에톡시메틸렌)말로네이트 (4.1 ml, 20.3 mmol), 3,4-메틸렌디옥시아닐린 (2.77 g, 20.2 mmol)을 질소 하에서 120°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 에탄올을 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로부터 재결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (3.52 g, 56%)

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.67 (1H, d, *J* 13.9 Hz); 8.28 (1H, d, *J* 13.9 Hz); 7.12 (1H, d, *J* 2.2 Hz); 6.91 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 6.81 (1H, dd, *J* 8.4 및 2.3 Hz); 6.04 (2H, s); 4.19 (2H, q, *J* 7.1 Hz); 4.10 (2H, q, *J* 7.1 Hz); 1.25 (3H, t, *J* 7.1 Hz); 및 1.23 (3H, t, *J* 7.2 Hz).

b) 에틸 4-클로로-6,7-메틸렌디옥시-3-퀴놀린카르복실레이트

디에틸 2-[1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)메틸렌]말로네이트 (3.25 g, 11.6 mmol)를 $POC1_3$ (60 ml)에 용해하고, 환류에서 4.5시간 동안 가열하고, 냉각하고, 톨루엔과 2회 공동증발시켰다. 잔류물을 빙냉 포화 수성 $NaHCO_3$에 현탁하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (3.01 g, 95%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.92 (1H, s); 7.64 (1H, s); 7.49 (1H, s); 6.33 (2H, s); 4.40 (2H, q, *J* 7.1 Hz) 및 1.36 (3H, t, *J* 7.1 Hz).
APCI-MS m/z: 279.9 [MH+]

c) 4-클로로-6,7-메틸렌디옥시-3-퀴놀린카르복실산

에틸 4-클로로-6,7-메틸렌디옥시-3-퀴놀린카르복실레이트 (1.54 g, 5.5 mmol)을 에탄올 (25 ml), THF (5 ml) 및 수성 2M NaOH (25 ml)의 혼합물에 현탁하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 수성 HCl로 중성화하고, 유기 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 1M HCl로 pH 2-3까지 산성화한 후, 얻어진 침전물을 원심분리에 의해 분리하였다. 침전물을 물에 재현탁하고, 다시 원심분리하였다. 이 과정을 2회 반복하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (1.25 g, 90%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 13.71 (1H, bs); 8.93 (1H, s); 7.63 (1H, s); 7.47 (1H, s) 및 6.32 (2H, s).

d) 3-클로로-6,7-메틸렌디옥시-3-퀴놀린카르복스아미드

4-클로로-6,7-메틸렌디옥시-3-퀴놀린카르복실산 (0.68 g, 2.7 mmol)을 티오 닐 클로라이드 (30 ml)에 현탁하고, 혼합물을 환류까지 1시간 동안 가열한 다음, 톨루엔과 공동증발시켰다. 잔류물을 빙냉 아세톤 (25 ml)에 현탁하고, 빙냉 포화 수성 암모니아 (28%, 2 ml)로 0°C에서 일부분씩 나누어 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2분 동안 교반한 다음 여과하였다. 고체 물질을 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (501 mg, 74%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.63 (1H, s); 8.10 (1H, bs); 7.84 (1H, s); 7.56 (1H, s); 7.46 (1H, s) 및 6.30 (2H, s).

e) 4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드

DMF (2 ml) 중 3-클로로-6,7-메틸렌디옥시-3-퀴놀린카르복스아미드 (106 mg, 0.42 mmol), 3-아미노-2-메틸벤질알코올 (72 mg, 0.52 mmol) 및 아세트산 (100 μℓ)의 혼합물을 100°C에서 6시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 수성상을 1M NaOH로 알칼리로 만들고, 얻어진 침

전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (113 mg, 75%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.47 (1H, s); 8.86 (1H, s); 8.30 (1H, s); 7.64 (1H, s); 7.26 (1H, s); 7.13 (1H, d, *J* 7.3 Hz); 7.00 (1H, t, *J* 7.7 Hz); 6.66 (1H, s); 6.49 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 6.11 (2H, s); 5.14 (1H, bs); 4.56 (2H, s) 및 2.28 (3H, s).
APCI-MS m/z: 352.1 [MH+]

실시예 185

9-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[2,3g]퀴놀린-8-카르복스아미드

a) 에틸 9-클로로-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[2,3g]퀴놀린-8-카르복실레이트

디에틸 2-(에톡시메틸렌)말로네이트 (4.1 ml, 20.3 mmol) 및 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-아민 (2.48 ml, 20.2 mmol)을 질소 하에서 120℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 조성 디에틸 2-[2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일아미노)메틸렌]말로네이트를 $POC1_3$에 용해하고, 환류에서 5시간 동안 가열한 다음, 혼합물을 톨루엔과 공동증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌에 용해하고, 포화 수성 $NaHC0_3$ 및 물로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 메탄올-물로부터 재결정화하여 3.5 g의 조생성물을 얻었다. 메탄올-물로부터, 그리고 최종적으로는 메탄올로부터 재결정화하여 표제의 화합물을 얻었다 (1.14 g, 19%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.93 (1H, s); 7.65 (1H, s); 7.51 (1H, s); 4.49-4.42 (4H, m); 4.40 (2H, q, *J* 7.1 Hz) 및 1.36 (3H, t, *J* 7.1 Hz).
APCI-MS m/z: 293.9 [MH+]

b) 9-클로로-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[1,3g]퀴놀린-8-카르복실산

에틸 9-클로로-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[2,3g]퀴놀린-8-카르복실레이트 (1.1 g, 3.7 mmol)를 에탄올 (20 ml) 및 THF (5 ml)의 혼합물에 용해하였다. 수성 NaOH (2M, 20 ml)를 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 45분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 1M HCI로 산성화하였다. 유기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 조생성물을 원심분리에 의해 분리하였다. 따라낸 후, 침전물을 물에 재현탁하고, 다시 원 심분리하였다. 이 과정을 2회 반복하고, 침전물을 최종적으로 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.65 g, 65%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 13.78 (1H, bs); 8.94 (1H, s); 7.66 (1H, s); 7.51 (1H, s) 및 4.45 (4H, s).

c) 9-클로로-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[1,3g]퀴놀린-8-카르복스아미드

티오닐 클로라이드 (30 ml) 중 9-클로로-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[1,3g]퀴놀린-8-카르복실산 (0.61 g)을 환류에서 3시간 동안 가열한 다음, 반응 혼합물을 톨루엔과 공동증발시켰다. 잔류물을 빙냉 아세톤 (25 ml)에 현탁하고, 빙냉 포화 수성 암모니아 (28%, 1.5 ml)로 0℃에서 일부분씩 나누어 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 고체 물질을 물로 세척하고 건조하여 약간 불순한 표제의 화합물을 얻었다 (435 mg, 71%). 수성 여액으로부터 추가의 표제의 화합물 (91 mg)을 침전시켰으며, 이는 추가의 정제 없이 사용하기에 충분히 순수하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.64 (1H, s); 8.10 (1H, bs); 7.85 (1H, bs); 7.58 (1H, s); 7.50 (1H, s) 및 4.40 (4H, s).
APCI-MS m/z: 265.0 [MH+]

d)9-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[2,3g]퀴놀린-8-카르복스아미드

DMF (1.6 ml) 중 9-클로로-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[1,3g]퀴놀린-8-카르복스아미드 (0.090 g, 0.34 mmol), 3-아미노-2-메틸벤질알코올 (0.058 g, 0.45 mmol) 및 아세트산 (80 μℓ)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, 1M NaOH로 알칼리로 만들었다. 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 가열하여 점착성 침전물을 부분적으로 용해하였다. 냉각한 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (98 mg, 75%).

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.78 (1H, s); 8.85 (1H, s); 8.27 (1H, bs); 7.61 (1H, bs); 7.26 (1H, s); 7.17 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.03 (1H, t, J 7.6 Hz); 6.79 (1H, s); 6.59 (1H, d J 7.9 Hz); 5.17 (1H, t, J 5.2 Hz); 4.57 (2H, d, J 5.2 Hz); 4.31 (2H, s); 4.21 (2H, s) 및 2.27 (3H, s).
APCI-MS m/z: 366.1 [MH+]

실시예 186-195의 표제의 화합물은 실시예 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 186

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[2-(프로필아미노)에톡시]퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 423 [MH+]

실시예 187

6-[2-(에틸아미노)에톡시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 409 [MH+]

실시예 188

6-[2-(이소프로필아미노)에톡시]-7-메톡시-4-[(3-메톡시-2-메틸페닐)아미노]퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 439 [MH+]

실시예 189

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-7-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 667 [MH+]

실시예 190

6-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-7-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z : 467 [MH+]

실시예 191

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-7-메톡시-6-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 425 [MH+]

실시예 192

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(피리딘-4-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 700 [MH+]

실시예 193

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-[(2-아미노-2-옥소에틸)아미노]프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 680 [MH+]

실시예 194

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(lH-피라졸-3-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

APCI-MS m/z: 575 [MH+]

실시예 195

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(피리딘-2-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 700 [MH+]

실시예 196의 표제의 화합물은 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 196

에틸 4-[(3-(아미노카르보닐)-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]부타노에이트 트리플루오로아세테이트

APCI-MS m/z: 597 [MH+]

실시예 197-218의 표제의 화합물은 실시예 23에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 197

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-[(2-메톡시페닐)아미노]퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 453 [MH+]

실시예 198

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-{[2(트리플루오로메틸)페닐]아미노}퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 463 [MH+]

실시예 199

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 423 [MH+]

실시예 200

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-[3-(이소프로필아미노)프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 437 [MH+]

실시예 201

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 453 [MH+]

실시예 202

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-[3-(프로필아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467 [MH+]

실시예 203

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 651 [MH+]

실시예 204

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 677 [MH+]

실시예 205

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 679 [MH+]

실시예 206

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 691 [MH+]

실시예 207

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 681 [MH+]

실시예 208

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 709 [MH+]

실시예 209

7-{3-[(2-에톡시에틸)아미노]프로폭시}-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467 [MH+]

실시예 210

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 463 [MH+]

실시예 211

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-티오모르폴린-4-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 481 [MH+]

실시예 212

4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 465 [MH+]

실시예 213

7-[3-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 513 [MH+]

실시예 214

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 479 [MH+]

실시예 215

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피페리딘-l-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 493 [MH+]

실시예 216

4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-7-[3-(3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z : 495 [MH+]

실시예 217

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

APCI-MS m/z: 705 [MH+]

실시예 218

7-(3-아제판-1-일프로폭시)-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 477 [MH+]

실시예 219-222의 표제의 화합물은 실시예 87에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 219

6,7-디메톡시-4-[2-(메틸티오)페닐]아미노}퀴놀린-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

APCI-MS m/z: 484 [MH+]

실시예 220

6,7-디메톡시-4-[(4-메톡시-2-메틸페닐)아미노]퀴놀린-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

APCI-MS m/z: 482 [MH+]

실시예 221

4-{[2-브로모-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 433 [MH+]

실시예 222

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 382 [MH+]

상기 사용된 아닐린의 합성

메틸 2-메틸-3-니트로벤질 에테르

메탄올 (40 ml) 중 나트륨 (0.10 g, 4.3 mmol)의 용액에 2-메틸-3-니트로벤질클로라이드 (0.50 g, 2.7 mmol) 및 촉매량의 LiI를 질소 하에서 첨가하였다. 반응을 40°C에서 밤새 일어나게 한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 표제의 화합물 450 mg (92%)을 황색 오일로서 얻었다..

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.70 (1H, d); 7.58 (1H, d); 7.29 (1H, t); 4.49 (2H, s); 3.43 (3H, s); 2.42 (3H, s).

이소부틸 2-메틸-3-니트로벤질 에테르

메틸 2-메틸-3-니트로벤질 에테르에 사용된 것과 동일한 방법을 사용하여, 표제의 화합물 486 mg (81%)을 황색 오일로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.71 (1H, d); 7.58 (1H, d); 7.29 (1H, t); 4.52 (2H, s); 3.27 (2H, d); 2.42 (3H, s); 1.91 (1H, m); 0.93 (6H, d).

3-(메톡시메틸)-2-메틸아닐린

EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) 중 메틸 2-메틸-3-니트로벤질 에테르 (0.19 g, 1.05 mmol), 및 5% Pd/C (70 mg)의 혼합물을 1기압에서 밤새 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 표제의 화합물 125 mg (78%)을 황색 오일로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.99 (1H, t); 6.75 (1H, d); 6.66 (1H, d); 4.42 (2H, s); 3.60 (2H, br s); 3.37 (3H, s); 2.12 (3H, s)

3-(이소부톡시메틸)-2-메틸아닐린

표제의 화합물은 3-(메톡시메틸)-2-메틸아닐린에서와 동일한 방법에 의해 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.99 (1H, t); 6.76 (1H, d); 6.65 (1H, d); 4.46 (2H, s); 3.60 (2H, br s); 3.21 (2H, d); 2.13 (3H, s); 1.89 (1H, m); 0.91 (6H, d).

2-(3-아미노-2-메틸페닐)아세토니트릴

2-(2-메틸-3-니트로페닐)아세토니트릴 (문헌 [Askam, V. 등. J. Chem. Soc. C (1969)1935-1936;)를 EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) 중 5% 팔라듐-목탄 50 mg 상에서 3시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여

액을 농축하여 표제의 화합물 77 mg (77%)을 흰색 분말로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.03 (1H, t); 6.78 (1H, d); 6.68 (1H, d); 3.66 (2H, br s); 3.63 (2H, s); 2.22 (3H, s).

N-(2-메틸-3-니트로벤질)-1-에탄아민

THF (10 ml)/MeOH (5 ml) 중 2-메틸-3-니트로벤질클로라이드 (0.50 g, 2.7 mmol) 및 에틸아민 (2.76 g, 61.2 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 용액을 감소시키고, 잔류물을 EtOAc/aq.K_2CO_3 용액에 용해하였다. 수성상을 EtOAc (x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 농축하여 표제의 화합물 0.46 g (86%)을 황색 오일로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.65 (1H, d); 7.55 (1H, d); 7.27 (1H, d); 3.83 (2H, s); 2.72 (2H, q); 2.45 (3H, s); 1.15 (3H, t).

3-[(에틸아미노)메틸]-2-메틸아닐린

N-(2-메틸-3-니트로벤질)-1-에탄아민 (0.46 g, 2.3 mmol)을 EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) 중 5% 팔라듐-목탄 80 mg 상에서 4시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 표제의 화합물 0.373 g (97%)을 엷은 황색 오일로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.98 (1H, t); 6.74 (1H, d); 6.62 (1H, d); 3.74 (2H, s); 3.60 (2H, br s); 2.71 (2H, q); 2.14 (3H, s); 1.13 (3H, t).

THF (20 ml) 중 3-[(에틸아미노)메틸]-2-메틸아닐린 (0.32 g, 1.95 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 0.43 g (1.97 mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제의 화합물 0.51 g (99%)을 무색 오일로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.97 (1H, s); 6.61 (2H, m); 4.42 (2H, br s); 3.60 (2H, br s); 3.12 (2H, br d); 2.08 (3H, s); 1.45 (9H, br s); 0.98 (3H, br s).

tert-부틸 2-아미노벤질카르바메이트

THF (70 ml) 중 2-아미노-벤질아민 (1.2 g, 10 mmol)의 빙냉 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.15 g, 9.9 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 감소시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 차가운 에테르 (x 2), 헵탄 (x 2)으로 세척하고, 건조하여 표제의 화합물 1.9 g (85%)을 엷은 황색 분말로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.09 (1H, m); 7.02 (1H, m); 6.66 (1H, m); 4.76 (1H, br s); 4.25 (2H, d); 4.21 (2H, br s); 1.43 (9H, s)

2-(3-아미노-2-메틸페닐)-N-에틸아세트아미드

2-(3-아미노-2-메틸페닐)아세트산 (0.32 g, 1.78 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (2 ml)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류하였다. 냉각한 후, 과량의 티오닐 클로라이드를 증발에 의해 제거하였다. 티오닐 클로라이드의 마지막 흔적을 톨루엔과의 공비에 의해 제거하였다.

잔류물을 건조 EtOAc (2 ml)에 용해하고 빙조에서 냉각하였다. 에틸아민 (2 ml)을 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 밤새 일으켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켜 흰색 분말을 얻고, 이를 EtOAc/EtOH 1:1 25 ml 중 5% 팔라듐-목탄 (70 mg) 상에서 3시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 오일을 얻고, 이를 실리카 상의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH)에 의해 추가로 정제하여 0.266 g (78%)의 표제의 화합물을 흰색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.99 (1H, t); 6.65 (1H, d); 6.61 (1H, d); 5.32 (1H, br s); 3.66 (2H, br s); 3.55 (2H, s); 3.20 (2H, m); 2.41 (3H, s); 1.05 (3H, t).

2-(3-아미노-2-메틸페닐)-N-(2-히드록시에틸)아세트아미드

2-(3-아미노-2-메틸페닐)아세트산 (0.33 g, 1.84 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (2 ml)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류하였다. 냉각한 후, 과량의 티오닐 클로라 이드를 증발에 의해 제거하였다. 티오닐 클로라이드의 마지막 흔적을 톨루엔과의 공비에 의해 제거하였다.

잔류물을 건조 EtOAc (2 ml)에 용해하고, 빙조에서 냉각하였다. 2-아미노에탄올 (2 ml)을 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 밤새 일으켰다. 유기층을 EtOAc (15 ml)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2S0_4 상에서 건조하고, 증발시켜 흰색 분말을 얻고, 이를 에탄올 (20 ml) 중 5% 팔라듐-목탄 (70 mg) 상에서 밤새 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 0.28 g (73 %)의 표제의 화합물을 흰색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.69 (1H, m); 6.77 (1H, t); 6.49 (1H, d); 6.39 (1H, d); 4.70 (2H, br s); 4.62 (1H, t); 3.36 (2H, q); 3.34 (3H, s); 3.09 (2H, q); 1.93 (3H, s).
APCI-MS m/z: 209.2 [MH+]

3-(아미노메틸)-2-메틸아닐린

2-메틸-3-니트로벤질클로라이드 (0.70 g, 3.77 mmol), 소듐 아지드 (1 g, 15.4 mmol), 에탄올 (10 ml) 및 물 (2 ml)의 혼합물을 45°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하고, 잔류물을 실리카 상의 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 2-메틸-3-니트로벤질아지드 0.35 g을 얻고, 이를 EtOAc/EtOH 1:1 (14ml) 중 5% 팔라듐-목탄 80 mg 상에서 밤새 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 0.23 g (45%)의 표제의 화합물을 흰색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 6.79 (1H, t); 6.52 (2H, t); 4.67 (2H, br s); 3.59 (2H, s); 1.96 (3H, s).

tert-부틸 3-아미노-2-메틸벤질카르바메이트

THF (20 ml) 중 3-[(에틸아미노)메틸]-2-메틸아닐린 (0.21 g, 1.54 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.35 g, 1.97 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 상의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH)에 의해 정제하여 0. 51 g (99%)의 표제의 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.99 (1H, t); 6.69 (1H, d); 6.64 (1H, d); 4.63 (1H, br s); 4.29 (2H, d); 3.63 (2H, br s); 2.10 (3H, s); 1.45 (9H, s).

3-(2-니트로페닐)프로파노산

표제의 화합물은 문헌 [Grob 등. Helv. Chim. Acta 206(1961)1736-1747]에 보고된 방법의 변형에 의해 제조하였다.

수소화나트륨 (파라핀 오일 중 60 %, 1.0 g, 25 mmol)을 DMF (20 ml) 중 디에틸 말로네이트 (3.2 g, 20 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 3분 동안 교반하였다. 그런 다음, 브로모메틸-2-니트로벤젠 (4.3 g, 20 mmol)을 일부분씩 나누어 5분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고 증발시켰다. 잔류물을 아세트산 (40 ml)에 현탁하고 7.5M HC1 (10 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 19시간 동안 환류하고, 냉각하고, 디에틸 에테르와 포화 수성 $NaHC0_3$ 사이에 분배시켰다. 유기상을 포화 수성 $NaHC0_3$ 로 세척한 다음, 2M HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (2.22 g, 77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (1H, dd, *J* 8.1 및 1,3 Hz); 7.57 (1H, dt, *J* 7.5 및 1.3 Hz); 7.47-7.37 (2H, m); 3.24 (2H, t, *J* 7.6 Hz); 및 2.81 (2H, t, *J* 7.6 Hz).

4-니트로-l-인단온

표제의 화합물은 문헌 [Grob 등. Helv. Chim. Acta 206 (1961) 1736-1747]에 개시된 대로 필수적으로 제조하였다.

티오닐 클로라이드 (30 ml) 중 3-(2-니트로페닐) 프로파노산 (2.17 g, 11.1 mmol)을 환류 온도에서 1.5시간 동안 가열한 다음, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 이황화탄소 (15 ml, $AlCl_3$ 상에서 증류됨)에 용해하고, $AlCl_3$ (3.2 g, 24 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 4시간 동안 가열한 다음, 용매를 주위 온도에서 질소

스트림을 사용하여 증발시켰다. 잔류물에 농축 H_2SO_4 (5. 3 ml) 및 얼음 (33 g)의 혼합물, 이어서 톨루엔 (25 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 모든 고체 물질이 용해될 때까지 교반한 다음, 유기상을 분리하였다. 수상을 디에틸 에테르로 2회 추출하고, 합한 유기상을 연속적으로 포화 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세척하고, 최종적으로 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트-헵탄 (1:3)을 사용하여 실리카 컬럼 (2 x 18 cm) 상에서 크로마토그래피하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.8 g, 40%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.49 (1H, dd, *J* 8.0 및 1.1 Hz); 8.10 (1H, d, *J* 7.5 Hz, 추가로 커플링됨); 7.63 (1H, t, *J* 7.8 Hz, 추가로 커플링됨); 3.67 (2H, m) 및 2.82 (2H, m).

4-아미노-l-인단온

4-니트로-1-인단온 (0.84 g, 4.75 mmol)을 수성 염산 (9M, 40 ml)에 현탁하고, 염화주석 (3 g, 15.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 2시간 후, 투명 용액을 얻었다. 교반을 23시간 동안 계속한 후 황색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 엠화메틸렌으로 3회 세척하였다. 수성상을 2M 수성 NaOH로 알칼리화하고, 염화메틸렌으로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 증발시키고, 최종적으로 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (630 mg, 90 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.28-7.18 (2H, m); 6.93 (1H, d, *J* 7.0 Hz); 2.92 (2H, t, *J* 5.6 Hz, 추가로 커플링됨) 및 2.71 (2H, t, *J* 5.5 Hz, 추가로 커플링됨).

2-브로모-3-아미노벤질 알코올

상기 화합물은 문헌 [Cladingboel, David E. 등. J. Chem. Soc. Chem. Commun.; EN; 21; 1990;1543-1544.]에 보고되어 있다.

메틸 3-니트로-2-비닐벤조에이트

상기 화합물은 문헌 [Soederberg, Bjoern C. 등. J. Org. Chem. 1997;62; 5838-5845]에 보고되어 있다.

메틸 3-아미노-2-에틸벤조에이트

EtOAc/EtOH 1:1 (50 ml) 중 메틸 3-니트로-2-비닐벤조에이트 (1.1 g, 5.31 mmol), 및 5% Pd/C (100 mg)의 혼합물을 3기압에서 밤새 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 표제의 화합물 0.93 g (97 %)을 무색 오일로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): d 7.20 (1H, q); 7.05 (1H, t); 6.82 (1H, q); 3.88 (3H, s); 3.75 (2H, br s); 2.78 (2H, q); 1.24 (3H, t).

(3-아미노-2-에틸페닐)메탄올

THF (40 ml) 중 메틸 3-아미노-2-에틸벤조에이트 (0.83 g, 4.63 mmol)의 용액에 수소화리튬알루미늄 (0.9 g, 23.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하고, 0°C로 냉각하고, 물로 조심스럽게 가수분해하였다. 슬러리를 EtOAc (x 5)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (CH_2C1_2/MeOH)에 의해 정제하여 표제의 화합물 0.63 g (89%)을 흰색 분말로서 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.05 (1H, t); 6.82 (1H, d); 6.70 (1H, d); 4.68 (2H, d); 3.71 (2H, br s); 2.68 (2H, q); 1.47 (1H, t); 1.23 (3H, t).

약리학적 데이터

JAK3 HTRF 분석

JAK3 키나아제 분석은 GroEL/S와 함께 대장균에서 공동발현되고, 글루타치온 세파로오스 상의 친화성 크로마토그래피에 의해 정제된 융합 단백질 (글루타치온 S-트란스퍼라아제, GST로 융합된 Jak3 키나아제 도메인)을 이용하였다. 효소는 10 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 5% 만니톨, 2 mM 2-메르캅토에탄올 및 30% 글리세롤에 희석하였다. 키나아제 반응에서 기질은 2 μM로 사용된 JAK3 (바이오틴-LPDKDYYVVREPG)의 자가인산화 부위의 바이오틴화된 펩티드이다. 분석 조건은 다음 과 같다: JAK3, 화합물 및 기질은 25 mM 트리즈마 (Trizma) 베이스, 5 mM MgCl

$_2$, 5 mM $MnCl_2$, 0.05% 트리톤(Triton)X-100 및 2 μM ATP에서 45분 동안 실온에서 인큐베이션한다. 반응 부피는 20 μM이다. 종료용액은 최종 농도 100 μM EDTA에 대해 첨가한다. 최종적으로 0.065 mg/ml PT66-K 및 10.42 μM SA-XL665을 50 mM 헤페스 (Hepes), 0.5 M KF 및 0.1% BSA에 첨가한다. 플레이트는 60분 인큐베이션한 후 디스커버리 (Discovery) 기기에서 판독한다.

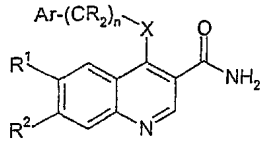
실시예의 화합물들은 25 μM 미만의 IC50을 갖는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

JAK3에 의해 매개되는 질환의 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한, 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

X는 NR^3 또는 O이고;

Ar은 페닐, 테트라히드로나프테닐, 인돌릴, 피라졸릴, 디히드로인데닐, 1-옥소-2,3-디히드로인데닐 또는 인다졸릴로부터 선택되고, 이들 각각은 할로겐, 히드록시, 시아노, C_1-C_8 알콕시, CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, C_1-C_8 알킬-O-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-NR^8-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-$CONR^8$-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-$CONR^9R^{10}$, NR^8COC_1-C_8 알킬, C_1-C_8 티오알킬, C_1-C_8 알킬 (이 자체가 하나 이상의 히드록시 또는 시아노기 또는 불소 원자에 의해 임의로 치환됨) 또는 C_1-C_8 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R 기는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^1 및 R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 히드록시, 아릴, $Y(CR^{11}_2)_pNR^4R^5$, $Y(CR^{11}_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CR'_2)_pCO_2R^6$, $Y(CR^{11}_2)_pOR^6$, $Y(CR^{11}_2)_pR^6$ 으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^1 및 R^2 는 $-OCH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2O-$로서 함께 연결되고;

R^{11} 기는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, 히드록시 또는 할로겐이고;

p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

Y는 산소, CH_2 또는 NR^7 이고;

R^3 은 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬을 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 추가의 산소, 황 또는 NR^6 기를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리계를 형성하거나, 또는 R^4 및 R^5 중 하나는 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고 다른 하나는 추가의 산소, 황 또는 질소 원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리계이고;

R^6 은 수소, C_1-C_8 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

R^7 은 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^8 은 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 알킬이다.

청구항 2.
제1항에 있어서, R 기가 둘 다 수소인 화합물.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서, X가 NR^3 인 화합물.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 할로겐, 히드록시, 시아노, C_1-C_8 알콕시, CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, C_1-C_8 알킬-O-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-NR^8-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-$CONR^8$-C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬-$CONR^9R^{10}$, NR^8COC_1-C_8 알킬, C_1-C_8 티오알킬, C_1-C_8 알킬 (이 자체가 하나 이상의 히드록시 또는 시아노기 또는 불소 원자에 의해 임의로 치환됨) 또는 C_1-C_8 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 5.
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 메톡시, 에톡시, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$ 또는 $O(CH_2)_3NR^4R^5$ (여기서, R^4 및 R^5 는 둘 다 수소 또는 메틸이거나, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성함)이거나, 또는 R^1 이 $NH(CH_2)_3NR^4R^5$ (여기서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 이미다졸 고리를 형성함)인 화합물.

청구항 6.
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 메톡시, 에톡시, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$ 또는 $O(CH_2)_4NR^4R^5$ (여기서, R^4 또는 R^5 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 피리딜이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 수소 또는 메틸로부터 선택되거나, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 티오모르폴린, 피페리딘, 모르폴린, 이미다졸, 트리아졸 또는 2,6-디메틸모르폴린 기를 형성함)인 화합물.

청구항 7.
제1항에 있어서,

6-벤질옥시-4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스 아미드,

6-히드록시-4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-옥틸옥시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-피페리디닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]-3 퀴놀린카르복스아미드,

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-(3-(히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에톡시]-4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3- 퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(1H-인돌-4-일아미노)-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

메틸 4-{[3-(아미노카르보닐)-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-7-퀴놀리닐]옥시} 부타노에이트,

4-(2-에틸아닐리노)-7-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-7-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]-3- 퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[4-(4-모르폴리닐)부톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-(3-클로로프로폭시)-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{3-[(시스)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{3-[(트랜스)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(1-피페리디닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{3-[(2-에톡시에틸)아미노]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-티오모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-(3-티에닐메톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미 드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-(2-아미노에톡시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{3-[메틸(4-피리디닐)아미노]프로폭시}-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{2-[메틸(4-피리디닐)아미노]에톡시}-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(1-피페라지닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-히드록시-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-6-[(2-메톡시에틸)아미노]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-6-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-6-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-7-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-7-[(2-메톡시에틸)아미노]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-[(1-벤질-4-피페리디닐)아미노]-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-6-{[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-히드록시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-플루오로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[(1-에틸-1H-피라졸-5-일)아미노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-아미노카르보닐-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(2,3-디메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈레닐아미노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-카르복시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(1H-인돌-4-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-클로로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[2-(아미노카르보닐)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(3-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-[(1-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)아미노]-3-퀴놀린카르 복스아미드,

4-[1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)아미노-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-카르복시-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시카르보닐-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-디메톡시-4-(2-프로필아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-이소프로필아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[2-(sec-부틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-[3-(메톡시메틸)-2-메틸아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(이소-부톡시메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(시아노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-{3-[(에틸아미노)메틸]-2-메틸아닐리노}-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-{3-[2-(에틸아미노)-2-옥소에틸]-2-메틸아닐리노}-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

에틸 2-(3-{[3-(아미노카르보닐)-6,7-디메톡시-4-퀴놀리닐]아미노}-2-메틸페닐)아세테이트,

4-[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(2-히드록시에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-{2-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-옥소에틸}-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

tert-부틸 3-{[3-(아미노카르보닐)-6,7-디메톡시-4-퀴놀리닐]아미노}-2-메틸벤질카르바메이트,

4-[3-(아미노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-플루오로-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-브로모-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-클로로-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-히드록시-2-메틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-브로모아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디메톡시아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에톡시아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-브로모-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-클로로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-브로모-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-브로모-4-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디메톡시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-플루오로-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-브로모-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-클로로-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-히드록시-2-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-브로모아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-브로모-4-메틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-브로모-4-플루오로아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디메톡시아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디클로로-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디클로로-4-(2,4-디메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에톡시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[2-(히드록시메틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에톡시아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[2-(아미노카르보닐)아닐리노]-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디클로로-4-(2-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디클로로-4-(2-에틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디클로로-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,5-디메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(5-플루오로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(5-클로로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-플루오로-2-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-히드록시-2,5-디메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-히드록시-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-아닐리노-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,6-디플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(4-메톡시아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(아세틸아미노)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,5-디플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(1H-인돌-5-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(1H-인다졸-5-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(1H-인다졸-6-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-플루오로-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,4-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,5-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[2-(2-히드록시에틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-[3-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(2-메톡시-5-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[4-(디메틸아미노)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-[4-(메틸술파닐)아닐리노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[4-(2-히드록시에틸)아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시-4-메톡시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,3-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(2,3,4-트리플루오로아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-(3-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-히드록시-4-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-플루오로-4-히드록시아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[2-(히드록시메틸)-4-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-클로로-4-플루오로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-플루오로-5-메틸아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[(2-시아노페닐)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2,5-디플루오로페닐)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-(1H-인돌-5-일아미노)-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

6,7-디클로로-4-(2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-3-퀴놀린카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-[(1-페닐에틸)아미노]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

9-(3-히드록시메틸-2-메틸아닐리노)-2,3-디히드로[1,4]디옥시노[2,3g]퀴놀린-8-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[2-(프로필아미노)에톡시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

6-[2-(에틸아미노)에톡시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

6-[2-(이소프로필아미노)에톡시]-7-메톡시-4-[(3-메톡시-2-메틸페닐)아미노] 퀴놀린-3-카르복스아미드,

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-7- 메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

6-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-7-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-7-메톡시-6-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(피리딘-4-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-[(2-아미노-2-옥소에틸)아미노]프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(1H-피라졸-3-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(피리딘-2-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

에틸 4-[(3-(아미노카르보닐)-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6- 메톡시퀴놀린-7-일)옥시]부타노에이트,

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-[(2-메톡시페닐)아미노]퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-[3-(이소프로필아미노)프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6- 메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-[3-(프로필아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3- 카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시에틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-{3-[(2-에톡시에틸)아미노]프로폭시}-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-티오모르폴린-4-일프로폭시)퀴놀린-3 카르복스아미드,

4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-7-[3-(3-히드록시피페리딘-1-일) 프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-(3-아제판-1-일프로폭시)-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

6,7-디메톡시-4-{[2-(메틸티오)페닐]아미노}퀴놀린-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트,

6,7-디메톡시-4-[(4-메톡시-2-메틸페닐)아미노]퀴놀린-3-카르복스아미드,

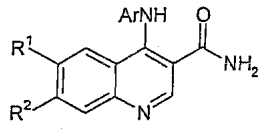
4-{[2-브로모-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6,7-디메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드인 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 8.
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 4-(2-브로모아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드 및 4-(1,5-디클로로아닐리노)-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드를 제외한 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 9.
하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

<화학식 IA>



상기 식에서,

Ar은 에틸, 프로필, 히드록시메틸 또는 CO_2H에 의해 치환되거나, 메틸 및 히드록시메틸에 의해 이치환된 페닐이고;

R^1은 메톡시, 에톡시 또는 기 OCH_2CONH_2, $OCH_2CH_2OCH_3$, 또는 $O(CH_2)_pNR^4R^5$ (여기 서, p는 2 또는 3이고, R^4 및 R^5는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이거나, 또는 R^4 및 R^5는 함께 피롤리딘, 이미다졸 또는 모르폴린 고리를 형성함)이고;

R^2는 메톡시, 에톡시 또는 $O(CH_2)_pNR^4R^5$ (여기서, p는 2, 3 또는 4이고, R^4 및 R^5는 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 또는 R^4 또는 R^5 중 하나는 메틸이고 다른 하나는 피리딜 또는 피라졸이거나, 또는 R^4 및 R^5는 피페리딘, 히드록시피페리딘, 티오모르폴린, 모르폴린, 피롤리딘, 2,6-디메틸모르폴린, 이미다졸 또는 트리아졸 고리를 형성함)이되,

단, Ar이 에틸 또는 프로필로 치환되거나 메틸로 이치환된 페닐일 경우, R^1 및 R^2는 모두 메톡시가 아니거나, 또는 R^1 및 R^2는 모두 에톡시가 아니거나, 또는 R^1/R^2 중 하나는 다른 하나가 에톡시일 경우 메톡시가 아니다.

청구항 10.

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{2-[메틸(4-피리디닐)아미노]에톡시}-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-티오모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(1-피페리디닐)프로폭 시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[4-(4-모르폴리닐)부톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-{3-[메틸(4-피리디닐)아미노]프로폭시}-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-{3-[(2S,6S)-2,6-디메틸모르폴리닐]프로폭시}-4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카 르복스아미드,

6-(2-아미노에톡시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-4-[2-(메틸술파닐)아닐리노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]-3- 퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-메톡시-7-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

3-{[3-(아미노카르보닐)-6,7-디메톡시-4-퀴놀리닐]아미노}-2-메틸벤조산,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(2-히드록시에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-메톡시-6-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-6-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

7-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-6-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

메틸 4-{[3-(아미노카르보닐)-6-메톡시-4-(2-톨루이디노)-7-퀴놀리닐]옥시}부타노에이트,

4-[3-(아미노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-7-메톡시-4-(2-톨루이디노)-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-(2-메톡시에톡시)-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스 아미드,

4-[3-(시아노메틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸아닐리노]-6,7-디메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

6-(3-아미노프로폭시)-4-(2-에틸아닐리노)-7-메톡시-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르복스아미드,

4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸아닐리노]-7-메톡시-6-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-3-퀴놀린카르복스아미드로부터 선택되는 화학식 IA의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 11.

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(피리딘-4-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-[(2-아미노-2-옥소에틸)아미노]프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(1H-피라졸-3-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-메톡시-6-[3-(피리딘-2-일아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

에틸 4-[(3-(아미노카르보닐)-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6- 메톡시퀴놀린-7-일)옥시]부타노에이트,

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-[(2-메톡시페닐)아미노]퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-6-메톡시-4-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-7-[3-(이소프로필아미노)프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(에틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-[3-(프로필아미노)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

7-{3-[(2-에톡시에틸)아미노]프로폭시}-4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-[(2-에틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-(3-티오모르폴린-4-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-(3-피페리딘-1-일프로폭시)퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[3-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]아미노}-7-[3-(3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-3-카르복스아미드,

4-{[2-에틸-3-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-메톡시-7-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카르복스아미드로부터 선택되는 화학식 IA의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 12.
치료제로 사용하기 위한 화학식 IA의 화합물.

청구항 13.
화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 제약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 14.
JAK3에 의해 매개되는 질환 또는 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, JAK3에 의해 매개되는 질환 또는 증상의 치료 방법.

청구항 15.
제14항에 있어서, 상기 질환 또는 증상이 천식, 숙주 대 이식편 거부/이식 또는 류마트스 관절염인 방법.

청구항 16.
(a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나, 또는

(b) R^1 및(또는) R^2 가 기 $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$ 또는 $Y(CH_2)_pR^6$ (여기서, Y는 산소임)인 화학식 I의 화합물의 경우에는, 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키고,

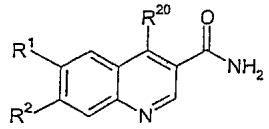
상기 공정 (a) 또는 (b)중 한 공정을 수행한 이후에

· 임의의 보호기의 제거

· 화학식 I의 화합물을 추가의 화학식 I의 화합물로 전환

· 제약학적으로 허용되는 염의 형성 공정을 임의로 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

R 1 및 R 2 는 화학식 I에서 정의된 것과 같거나, 그의 보호된 유도체이고, R 20 은 이탈기이다.

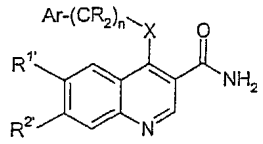
<화학식 III>

Ar(CR 2) 2 -NH 2

상기 식에서,

Ar 및 R은 화학식 I에서 정의된 것과 같거나, 그의 보호된 유도체이다.

<화학식 IV>



상기 식에서,

기 Y(CH 2) p NR 4 R 5 , Y(CH 2) p CONR 4 R 5 , Y(CH 2) p CO 2 R 6 , Y(CH 2) p OR 6 또는 Y(CH 2) p R 6 으로 전환되는 R 1' 또는 R 2' 는 히드록시이고, 다른 R 1' 또는 R 2' 는 Ar과 함께 상기 공정 (a)에서의 화학식 II에 대해 정의된 것과 같다.

<화학식 V>

L-(CH 2) p R 21

상기 식에서,

R 21 은 NR 4 R 5 , CONR 4 R 5 , CO 2 R 6 , OR 6 또는 R 6 이고, R 4 , R 5 및 R 6 는 화학식 I에서 정의된 것과 같거나, 그의 보호된 유도체이다.