



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0035495
(43) 공개일자 2025년03월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-0120538
(22) 출원일자 2024년09월05일
심사청구일자 2024년09월05일
- (30) 우선권주장
1020230117582 2023년09월05일 대한민국(KR)
- (71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
- (72) 발명자
서재홍
경기도 과천시 관문로 166, 1018동 303호 (중앙동, 주공아파트)
남기달
서울특별시 동대문구 고산자로 534, 107동 803호 (제기동, 한신아파트)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 무한

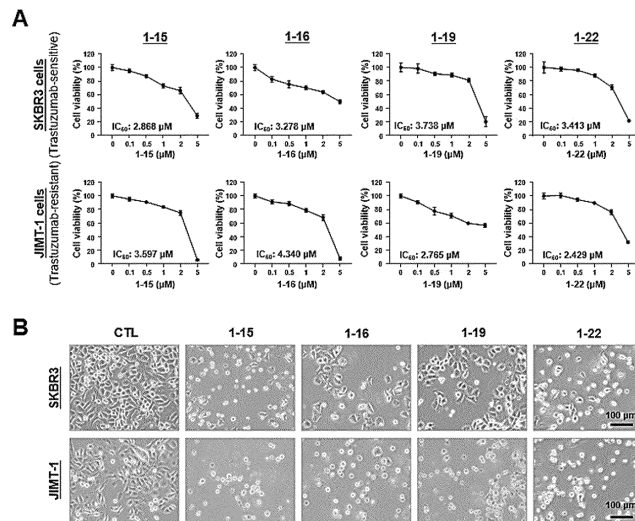
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 신규한 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 암 세포에서 활성화되어 튜불린 중합 (tubulin polymerization)을 저해하며 인간상피성장수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제를 억제하여, 개체에 투여 시 암 세포의 세포 주기를 차단하고 세포사멸을 유도하며, HER2 수용체를 통해 전달되는 세포 성장 신호를 차단할 수 있는 바, 듀얼 타겟 항암 신약으로서 암의 예방 또는 치료, 바람직하게는 HER2 양성 유방암 또는 삼중음성유방암의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 409/14 (2013.01)

(72) 발명자

김지영

서울특별시 구로구 경인로43길 49, 104동 3006호
(고척동, 고척아이파크)

김윤재

경기도 파주시 숲속노을로 153, 611동 803호 (동패동, 금강 펜테리움 센트럴파크)

정은선

인천광역시 계양구 아나지로 332, 102동 501호 (작전동, 계양 우림카이저팰리스)

강용구

서울특별시 용산구 이촌로 248, 26동 401호 (이촌동, 한강맨션)

박소은

대구광역시 달서구 한들로 70, 302동 502호 (장기동, 장기파랑새마을)

박민수

서울특별시 구로구 가마산로27길 60, 1동 902호 (구로동, 미주프라자)

김성재

서울특별시 은평구 증산로5길 37-9, 301호 (증산동, 현대공원빌라트)

이다은

대구광역시 북구 구암서로 70, 202동 1102호 (구암동, 그린빌2차)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465039664
과제번호	HR20C0021
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원육성R&D
연구과제명	인공지능 기반 차세대 항암신약 개발 및 플랫폼 고도화
과제수행기관명	고려대학교 구로병원
연구기간	2024.01.01 ~ 2024.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711188478
과제번호	2023R1A2C3004010
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구 중견연구
연구과제명	삼중음성유방암 항암제 내성 및 전이 극복 HSP90/Tubulin 이중표적 혁신신약 개발
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2023.03.01 ~ 2027.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711185335
과제번호	2021R1A2C2009723
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구 중견연구
연구과제명	HER2 양성 유방암 트라스투주맵 내성 극복 이중표적 치료제 개발
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2026.02.28

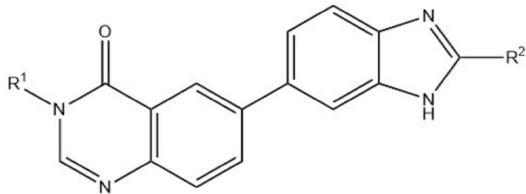
명세서

청구범위

청구항 1

하기 [화학식 1]로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R^1 은 $-(CH_2)_n-A$ 이고,

A는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬 또는 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나이고,

상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 하이드록시기, 아민기, 메톡시기 및 할로젠기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

R^2 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 및 메틸카바메이트로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 할로젠기, 하이드록시기 및 알콕시기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

n은 0 내지 6의 정수임.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 [화학식 1]에서,

A는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬이고,

상기 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 메틸기 또는 하이드록시기 중 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티오펜, 치환 또는 비치환된 피리디닐, 치환 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환 또는 비치환된 사이클로헥실 및 $-NH-(C=O)-OCH_3$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 페닐, 티오펜, 피리디닐, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 치환된 경우 메틸, 메톡시, 할로젠 및 하이드록시로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

n은 2인, 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 [화학식 1]에서,

A의 C₃-C₂₀의 헤테로사이클로알킬은 모르폴린 또는 피페리딘 중 어느 하나인,

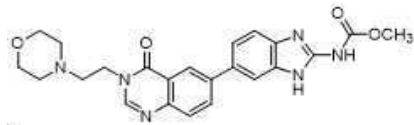
퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

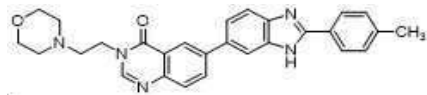
제 1항에 있어서,

상기 [화학식 1] 로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

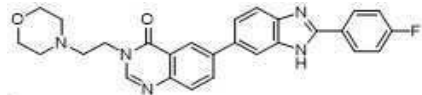
[화학식 1-1]



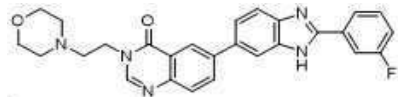
[화학식 1-2]



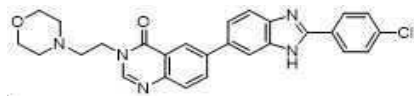
[화학식 1-3]



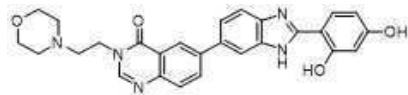
[화학식 1-4]



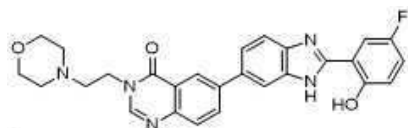
[화학식 1-5]



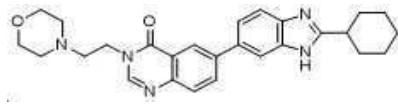
[화학식 1-6]



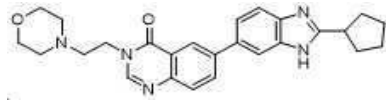
[화학식 1-7]



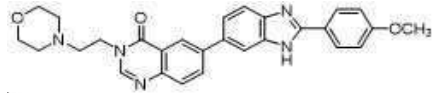
[화학식 1-8]



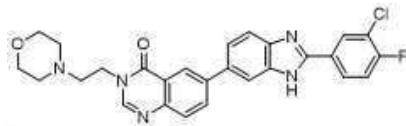
[화학식 1-9]



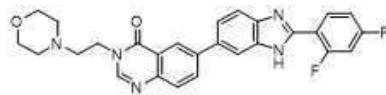
[화학식 1-10]



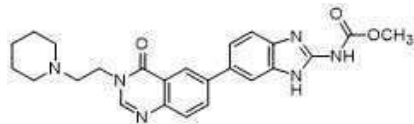
[화학식 1-11]



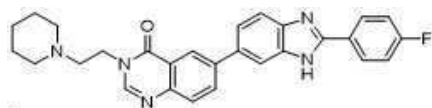
[화학식 1-12]



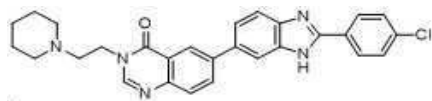
[화학식 1-13]



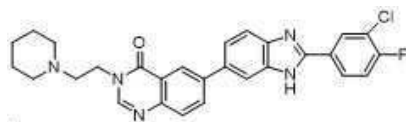
[화학식 1-14]



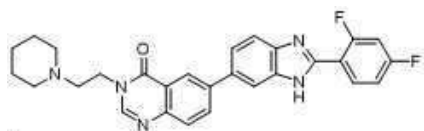
[화학식 1-15]



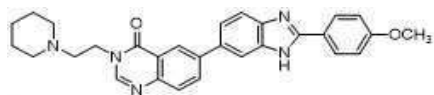
[화학식 1-16]



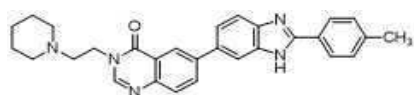
[화학식 1-17]



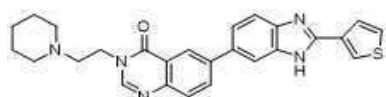
[화학식 1-18]



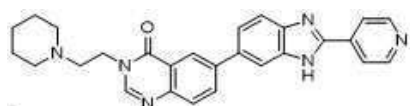
[화학식 1-19]



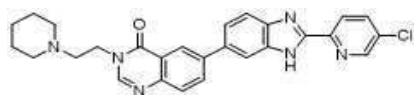
[화학식 1-20]



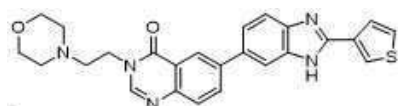
[화학식 1-21]



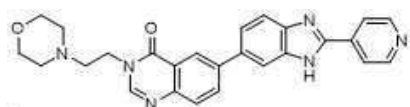
[화학식 1-22]



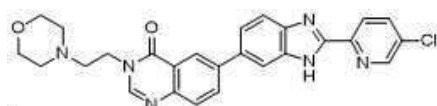
[화학식 1-23]



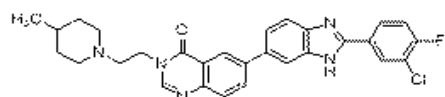
[화학식 1-24]



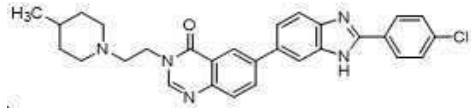
[화학식 1-25]



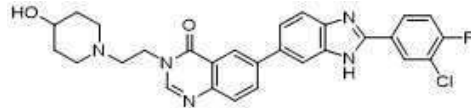
[화학식 1-26]



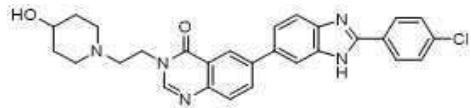
[화학식 1-27]



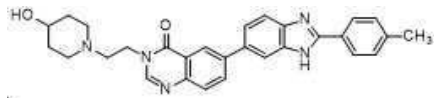
[화학식 1-28]



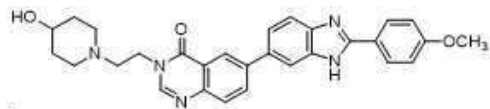
[화학식 1-29]



[화학식 1-30]



[화학식 1-31]

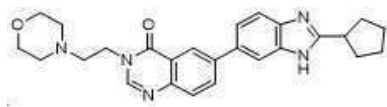


청구항 5

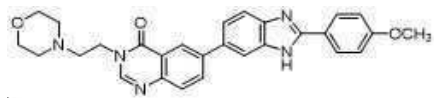
제 1항에 있어서,

상기 [화학식 1] 로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

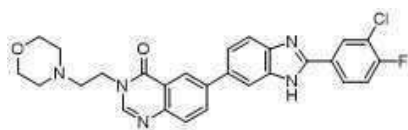
[화학식 1-9]



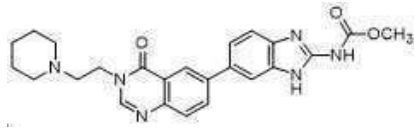
[화학식 1-10]



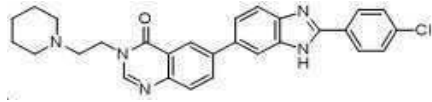
[화학식 1-11]



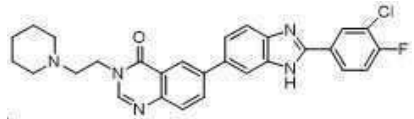
[화학식 1-13]



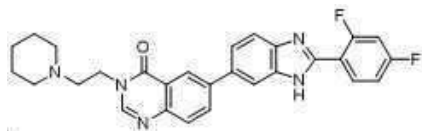
[화학식 1-15]



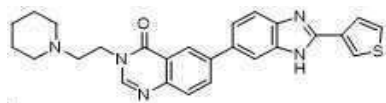
[화학식 1-16]



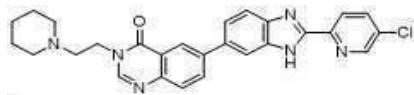
[화학식 1-17]



[화학식 1-20]



[화학식 1-22]



청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 튜불린 중합 (tubulin polymerization)을 저해하는 효과와 인간상피성장 수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제(Tyrosine kinase)를 억제하는 효과를 모두 갖는 것을 특징으로 하는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염은 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 구연산염, 초산염, 젖산염, 주석산염, 말레산염, 글루콘산염, 숙신산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 글루타르산염, 아디프산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 파라톨루엔술폰산염, 캄페르술폰산염, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 칼슘염, 및 마그네슘염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 암 세포 주기를 중지 (cell cycle arrest)시켜 세포사멸 (apoptosis)을 유도하는 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제 8항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 HER2, p95HER2, HER3, EGFR, AKT 및 MEK중 어느 하나 이상의 활성을 억제하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 11

제 8항에 있어서,

상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 혈액암, 흉선암, 요도암, 및 기관지암으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

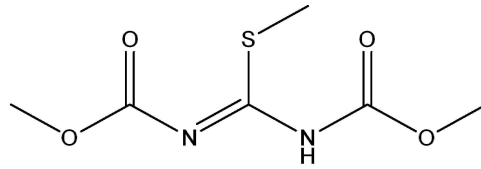
제 8항에 있어서,

상기 암은 HER2 양성 유방암 또는 삼중음성유방암인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

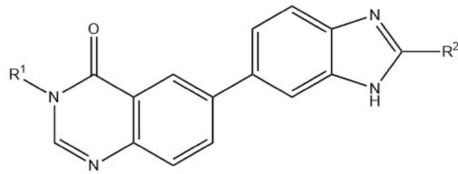
하기 [화학식 1]로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법으로서 다음의 제조단계를 통해 제조되는 것을 특징으로 하는, 제조방법:

- 1) R^1-NH_2 로 표시되는 화합물과 5-브로모안트라닐산(5-Bromoanthranilic acid) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (triethyl orthoformate)를 반응시켜 하기 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 2) [화학식 4]로 표시되는 화합물을 2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 및 4-아미노-3-니트로페닐보론산 피나콜 에스테르 중 어느 하나와 반응시켜 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 3) [화학식 2]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

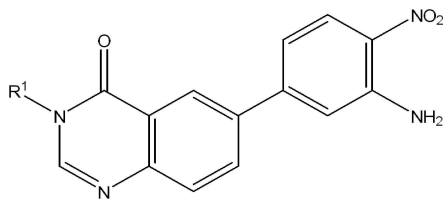


4) [화학식 3]으로 표시되는 화합물을
합물 중 어느 하나와 반응시켜 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

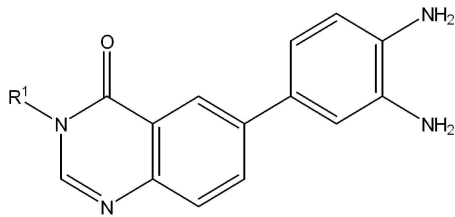
[화학식 1]



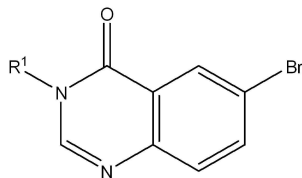
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 1 내지 화학식 4에서,

R^1 은 $-(CH_2)_n-A$ 이고,

A는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬 또는 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나이고,

상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 하이드록시기, 아민기, 메톡시기 및 할로젠기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

R^2 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 및 메틸카바메이트로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 할로젠기, 하이드록시기 및 알콕시기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, n은 0 내지 6의 정수임.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 삼중음성유방암 (triple-negative breast cancer, TNBC; ER-, PR-, HER2-) 환자는 전체 유방암 환자의 10~15 % 를 차지하고, 호르몬 수용체 (ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor)) 및 HER2 단백질이 결여되어 있어, 호르몬 치료법이나 HER2 표적치료제의 혜택을 받지 못한다. 현재 삼중음성유방암의 표준치료는 일반적인 세포독성항암제 (Taxene계 또는 Anthracycline계)에 전적으로 의존하고 있는 실정이다. 확립된 표적 치료제가 없기 때문에 다른 아형은 유방암에 비해 치료 전략이 다양하지 못하다. 더욱 심각한 것은 수술이나 항암치료 후, 대부분의 환자에서 2~3 년 이내에 재발이 나타나고, 폐, 간, 뇌 및 뼈 등의 타 기관으로 전이가 쉽게 유발되어 환자의 생존을 감소에 영향을 미친다.

[0004] 3기 (stage-III)로 진단받은 환자의 5 년 이내 생존율 (5-years overall survival)은 55 % 이하이며, 이미 암 전이가 진행된 환자 (advanced-stage)는 5 년 이내 생존율이 30 % 이하로 매우 낮다. 이들 환자의 대부분은 궁극적으로 수년 내에 모두 사망에 이르게 되는 매우 심각한 질병이다.

[0005] 미세소관 (microtubule)은 세포 골격의 주요 구성요소로서, α 소단위체와 β 소단위체로 이루어진 튜불린 (tubulin) 이형중합체로 구성된다. 미세소관은 세포 내 수송, 극성 유지, 세포 내 신호 전달, 세포 이주 및 증식 등 다양한 세포의 작용을 수행한다. 세포의 유사분열 중에는 방추사를 형성하여 염색체가 세포 중심에 배열된 후 양극으로 분리되는 과정을 수행한다. 방추사가 제대로 기능하지 못하면 세포 분열이 억제되어 세포자멸사 (apoptosis)가 일어나게 되므로, 항암제의 타겟으로 주목받고 있다.

[0006] 미세소관을 타겟으로 하는 약물들은 크게 미세소관을 안정시키는 역할을 하는 약물과 미세소관을 불안정하게 만드는 약물의 두 가지 그룹으로 나뉜다. 첫째, 미세소관 안정제에는 taxane, paclitaxel(Taxol), decetaxel 등이 있으며, 미세소관이 탈중합되는 것을 막고 중합을 강화시키는 작용을 한다. 대부분의 미세소관 안정 물질들은 taxane- 결합 부위 또는 β 튜불린의 overlapping site에 결합한다. 둘째, 미세소관 탈안정제에는 콜키친 (colchicine), vinca alkaloid 등이 있는데, 콜키친 결합 부위나 vinca 결합 부위에 결합한다. 미세소관 중합체에 영향을 주는 약물보다 이들 미세소관 자체를 타겟으로 하는 약물이 더 낮은 농도에서 효과를 보이며, 결과적으로 세포 유사분열을 저해한다는 점은 동일하다. 따라서, 항암제로서 잠재적인 튜불린 중합 저해제를 개발하는 것이 요구되는 실정이다.

[0007] HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) 수용체는 다양한 암, 특히 유방암과 위암에서 과발현되어 암 세포의 성장, 생존, 분화 및 전이를 촉진하는 주요 요인 중 하나로 알려져 있다. HER2의 활성화는 수용체의 티로신 키나아제 도메인을 통해 세포 내 신호 전달 경로를 활성화시키며, 이러한 경로는 주로 RAS/RAF/MEK/ERK 및 PI3K/AKT/mTOR 경로를 포함한다. 이러한 신호 전달 경로는 암세포의 빠른 증식과 항아포토시스(세포 사멸 억제)를 유도하여 종양의 형성과 진행을 촉진한다.

[0008] 기존 연구에서는 HER2의 티로신 키나아제 활성을 억제함으로써 이러한 신호 전달 경로를 차단하고, 암세포의 성장과 전이를 효과적으로 억제할 수 있는 다양한 화합물들이 개발되었다. 대표적인 HER2 티로신 키나아제 억제제로는 라파티닙(Lapatinib)과 네라티닙(Neratinib)이 있으며, 이들 약물은 HER2 수용체의 ATP 결합 부위에 결합하여 티로신 잔기의 자가 인산화를 차단함으로써 신호 전달을 억제한다. 이러한 약물들은 특히 HER2 양성(HER2-positive) 유방암 환자에서 효과적인 치료제로 사용되고 있다. 그러나 약물 내성 및 부작용으로 인해 새로운 HER2 티로신 키나아제 억제제의 개발에 대한 필요성이 지속적으로 대두되고 있다.

발명의 내용

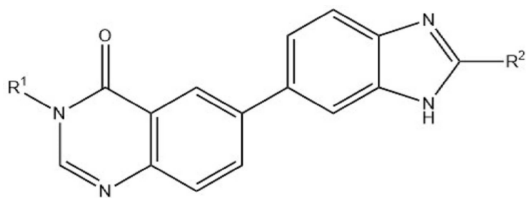
해결하려는 과제

- [0010] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [0011] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0015] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

- [0016] [화학식 1]



- [0017]
- [0018] 상기 화학식 1에서,
- [0019] R^1 은 $-(CH_2)_n-A$ 이고,
- [0020] A는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬 또는 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나이고,
- [0021] 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 하이드록시기, 아민기, 메톡시기 및 할로젠기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,
- [0022] R^2 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 및 메틸카바메이트로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0023] 상기 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 할로젠기, 하이드록시기 및 알콕시기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, n은 0 내지 6의 정수임.
- [0024] 일 측에 따르면,
- [0025] 상기 [화학식 1]에서,
- [0026] A는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬이고,
- [0027] 상기 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 메틸기 또는 하이드록시기 중 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,
- [0028] R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티오펜, 치환 또는 비치환된 피리디닐, 치환 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환 또는 비치환된 사이클로헥실 및 $-NH-(C=O)-OCH_3$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0029] 상기 페닐, 티오펜, 피리디닐, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 치환된 경우 메틸, 메톡, 할로젠 및 하이드록시로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, n은 2일 수 있다.

[0030] 일 측에 따르면,

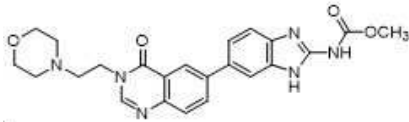
[0031] 상기 [화학식 1]에서,

[0032] A의 C₃-C₂₀의 헤테로사이클로알킬은 모르폴린 또는 피페리딘 중 어느 하나일 수 있다.

[0033] 일 측에 따르면,

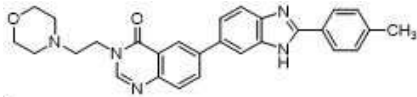
[0034] 상기 [화학식 1] 로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다:

[0035] [화학식 1-1]



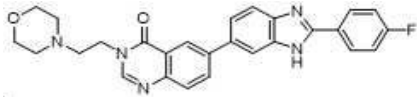
[0036]

[0037] [화학식 1-2]



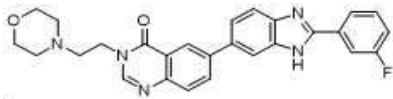
[0038]

[0039] [화학식 1-3]



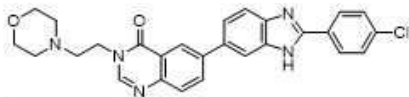
[0040]

[0041] [화학식 1-4]



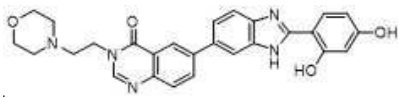
[0042]

[0043] [화학식 1-5]



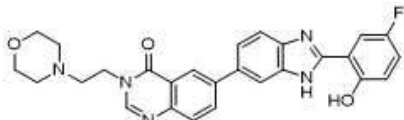
[0044]

[0045] [화학식 1-6]



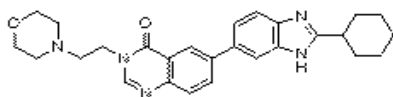
[0046]

[0047] [화학식 1-7]



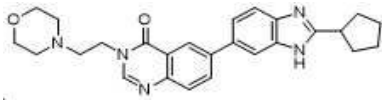
[0048]

[0049] [화학식 1-8]



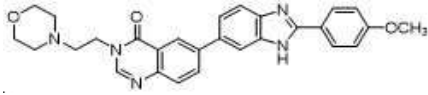
[0050]

[0051] [화학식 1-9]



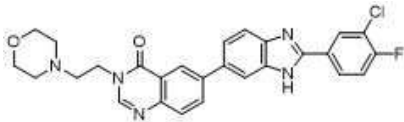
[0052]

[0053] [화학식 1-10]



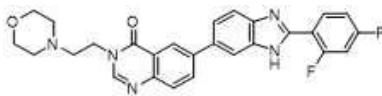
[0054]

[0055] [화학식 1-11]



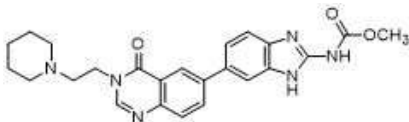
[0056]

[0057] [화학식 1-12]



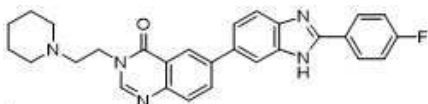
[0058]

[0059] [화학식 1-13]



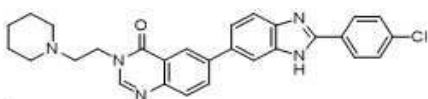
[0060]

[0061] [화학식 1-14]



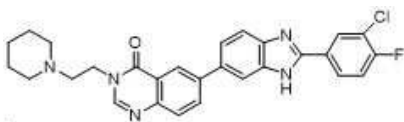
[0062]

[0063] [화학식 1-15]



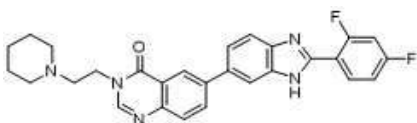
[0064]

[0065] [화학식 1-16]



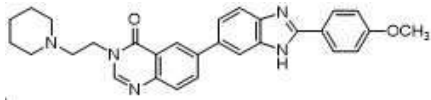
[0066]

[0067] [화학식 1-17]



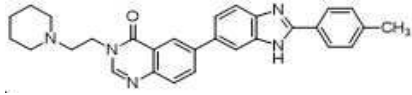
[0068]

[0069] [화학식 1-18]



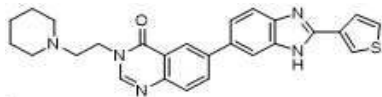
[0070]

[0071] [화학식 1-19]



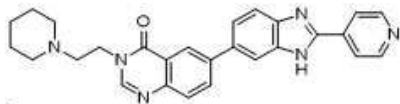
[0072]

[0073] [화학식 1-20]



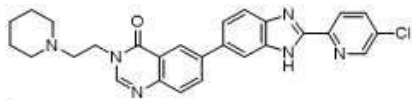
[0074]

[0075] [화학식 1-21]



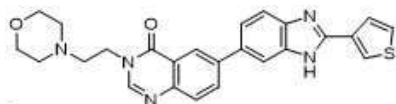
[0076]

[0077] [화학식 1-22]



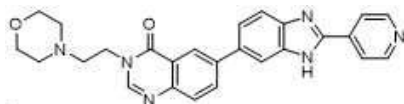
[0078]

[0079] [화학식 1-23]



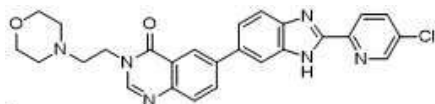
[0080]

[0081] [화학식 1-24]



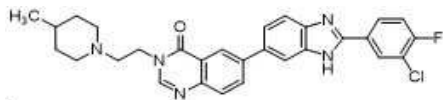
[0082]

[0083] [화학식 1-25]



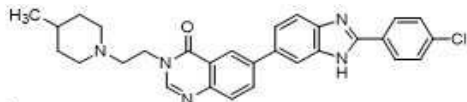
[0084]

[0085] [화학식 1-26]



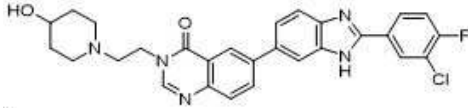
[0086]

[0087] [화학식 1-27]



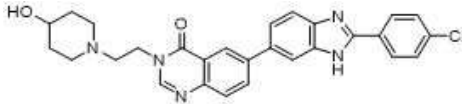
[0088]

[0089] [화학식 1-28]



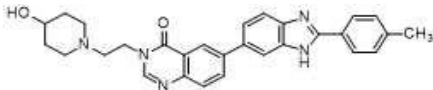
[0090]

[0091] [화학식 1-29]



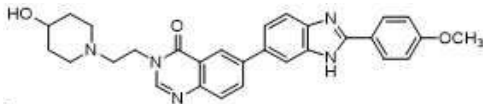
[0092]

[0093] [화학식 1-30]



[0094]

[0095] [화학식 1-31]



[0096]

[0097] 일 측에 따르면, 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 튜불린 중합 (tubulin polymerization)을 저해하는 효과와 인간상피성장수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제(Tyrosine kinase)를 억제하는 효과를 모두 가질 수 있다.

[0098] 일 측에 따르면, 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염은 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 구연산염, 초산염, 젖산염, 주석산염, 말레산염, 글루콘산염, 숙신산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 글루타르산염, 아디프산염, 메탄술포산염, 벤젠술포산염, 파라톨루엔술포산염, 캄페술포산염, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 칼슘염, 및 마그네슘염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.

[0099] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0100] 일 측에 따르면, 상기 약학적 조성물은 암 세포 주기를 중지 (cell cycle arrest)시켜 세포사멸 (apoptosis)을 유도할 수 있다.

[0101] 일 측에 따르면, 상기 약학적 조성물은 HER2, p95HER2, HER3, EGFR, AKT 및 MEK중 어느 하나 이상의 활성을 억제할 수 있다.

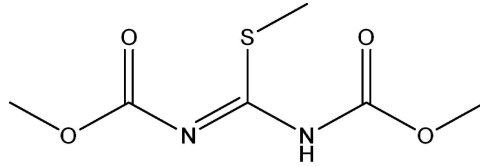
[0102] 일 측에 따르면, 상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 혈액암, 흉선암, 요도암, 및 기관지암으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으며 바람직하게는 HER2 양성 유방암 또는 삼중음성유방암일 수 있다.

[0103] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 하기 [화학식 1]로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법으로서 다음의 제조단계를 통해 제조되는 것을 특징으로 하는, 제조방법이 제공된다:

[0104] 1) R¹-NH₂로 표시되는 화합물과 5-브로모안트라닐산(5-Bromoanthranilic acid) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (triethyl orthoformate)를 반응시켜 하기 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

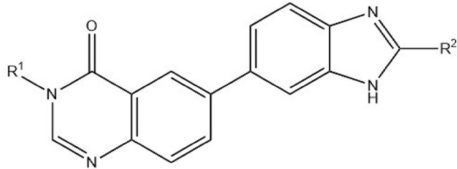
[0105] 2) [화학식 4]로 표시되는 화합물을 2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 및 4-아미노-3-니트로페닐보론산 피나콜 에스테르 중 어느 하나와 반응시켜 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0106] 3) [화학식 2]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및



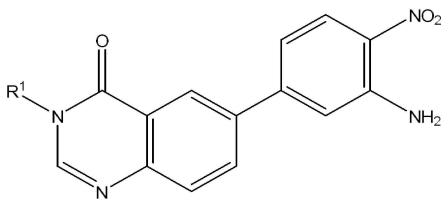
[0107] 4) [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 또는 R^2 -CHO로 표시되는 화합물 중 어느 하나와 반응시켜 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0108] [화학식 1]



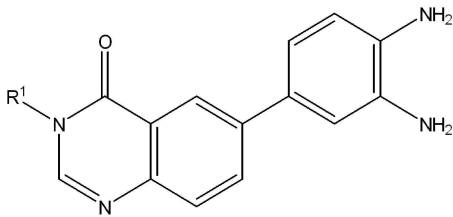
[0109]

[0110] [화학식 2]



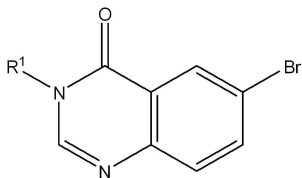
[0111]

[0112] [화학식 3]



[0113]

[0114] [화학식 4]



[0115]

[0116] 상기 화학식 1 내지 화학식 4에서,

[0117] R^1 은 $-(CH_2)_n-A$ 이고,

[0118] A는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬 또는 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나이고,

[0119] 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 하이드록시기, 아민기, 메톡시기 및 할로젠기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

[0120] R^2 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 의 헤테로사이클로알킬 및 메틸카바메이트로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고,

[0121] 상기 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C_1-C_6 의 알킬기, 할로젠기, 하이드록시기 및 알콕시기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, n은 0 내지 6의 정수임.

- [0123] 또한, 본 발명은 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0124] 또한, 본 발명은 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0125] 또한, 본 발명은 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0126] 또한, 본 발명은 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 진단 방법을 제공한다.
- [0127] 또한, 본 발명은 암 진단용 약제의 제조를 위한 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0128] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 암 세포의 세포주기를 중지 (cell cycle arrest)시켜 세포사멸 (apoptosis)을 유도하는 것일 수 있고, 또는 인간상피성장수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제를 억제하여, HER2 수용체를 통해 전달되는 세포 성장 신호를 차단하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 두 기작을 모두 수행할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 백혈병, 흉선암, 요도암, 및 기관지암으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것일 수 있으며, 바람직하게는 유방암, 더욱 바람직하게는 HER2 양성 유방암 또는 삼중음성유방암일 수 있다.

발명의 효과

- [0131] 본 발명은 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것으로서, 본 발명의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 암 세포에서 활성화되어 튜불린 중합 (tubulin polymerization)을 저해하는 동시에 인간상피성장수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제를 억제하여, 개체에 투여 시 암 세포 주기를 차단하고 세포사멸을 유도하고 HER2 수용체를 통해 전달되는 세포 성장 신호를 차단함으로써 세포 증식 및 생존을 억제하는 나타내는 동시에 항암효과를 얻을 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물과 이를 포함하는 조성물은 듀얼 타겟의 신규한 항암조성물로서 암의 예방 또는 치료, 바람직하게는 HER2 양성 유방암 또는 삼중음성유방암의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0133] 도 1은 삼중음성유방암 세포주 MDA-MB-231 및 HER2 양성 유방암 세포주 JIMT-1에서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 화합물(1-1~1-10)의 농도별(0, 1, 5 μ M) 처리 후, MTS assay를 통해 세포생존을 변화를 평가한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 2는 삼중음성유방암 세포주 MDA-MB-231 및 HER2 양성 유방암 세포주 JIMT-1에서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 화합물(1-11~1-20)의 농도별(0, 1, 5 μ M) 처리 후, MTS assay를 통해 세포생존을 변화를 평가한 결과이다.
- 도 3은 삼중음성유방암 세포주 MDA-MB-231 및 HER2 양성 유방암 세포주 JIMT-1에서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 화합물(1-21~1-31)의 농도별(0, 1, 5 μ M) 처리 후, MTS assay를 통해 세포생존을 변화를 평가한 결과이다.
- 도 4는 트라스투주맙 민감성 및 내성 HER2 양성 유방암 세포주에 대한 세포생존율과 세포사멸형태를 나타낸 것이다.
- 도 5는 SKBR3 및 JIMT-1세포주에서 튜블린을 분해하고 세포자멸사를 유도함을 확인한 것이다.
- 도 6은 G2/M기 세포주기 정체와 유사분열마커의 발현을 확인한 것이다.

도 7은 HER2, HER 패밀리 및 하위 신호기전 인자들의 발현 및 활성을 웨스턴블롯으로 확인한 것이다.

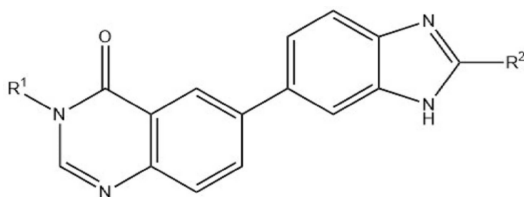
도 8은 폐암, 대장암, 난소암, 전립선암, 간암 및 혈액암 세포주에서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 화합물 1-16 및 1-19의 효과를 확인한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0134] 본 발명자들은 벤즈이미다졸 유도체가 튜블린 합성을 저해하여 세포주기를 정지함으로써 암세포의 분열을 억제해 항암효과를 가짐과, 퀴나졸린 유도체가 인간상피성장수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제를 억제하여 항암효과를 가질 수 있음을 확인하였고, 단일 화합물 분자 안에서 벤즈이미다졸과 퀴나졸린을 결합하여 두 작용기전을 모두 활성화할 수 있는 가능성을 확인하여 신규한 듀얼 타겟 항암신약으로서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 발명으로 완성하여 제공하고자 한다.

[0135] 상기 결과로부터, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0136] [화학식 1]



[0137]

상기 화학식 1에서,

[0138]

R1은 $-(CH_2)_n-A$ 이고,

[0139]

A는 치환 또는 비치환된 C3-C20의 사이클로알킬 또는 C3-C20의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나이고,

[0140]

상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C1-C6의 알킬기, 하이드록시기, 아민기, 메톡시기 및 할로젠기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

[0141]

R2는 치환 또는 비치환된 C3-C20의 아릴, 치환 또는 비치환된 C3-C20의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C3-C20의 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C20의 헤테로사이클로알킬 및 메틸카바메이트로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고,

[0142]

상기 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이 치환된 경우 C1-C6의 알킬기, 할로젠기, 하이드록시기 및 알콕시기로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, n은 0 내지 6의 정수임.

[0143]

본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

[0144]

본 발명에서, 용어 “사슬형”이란, 사슬형 구조가 있는 분자를 일컬으며, 사슬형 구조는 탄소 원자가 사슬 모양으로 이어진 화학구조로, 끝은 사슬 모양의 직쇄형과 분지한 모양의 분지형이 있다.

[0145]

본 발명에서, 용어 “고리형”이란, 유기 화합물의 골격에서 연쇄된 양단이 이어져 고리모양이 된 구조를 말한다.

[0146]

본 발명에서, 용어 “직쇄형 또는 분지형 알킬기”는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는, 오직 탄소와 수소 원자로만 이루어진 1가 선형 또는 분지형 탄화수소 잔기를 의미한다.

[0147]

본 발명에서 용어 “고리형 알킬기” 또는 “사이클로알킬기”는 고리형 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다.

[0148]

상기 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0149]

본 발명에서, 용어 “헤테로사이클로알킬기”는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 시클로탄화수소 (Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.

[0150]

[0151] 본 발명에서, 용어 "아릴기"는 단일고리 (예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합고리 (예를 들면 나프틸)를 갖는 탄소원자수 3 내지 12의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

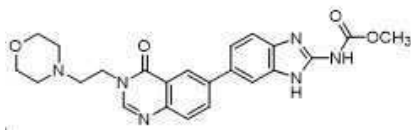
[0152] 본 발명에서, 용어 "헤테로아릴기"는 고리를 구성하는 원자 중 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로원자를 갖는 단일고리 또는 복수의 축합고리를 가리킨다. 이러한 헤테로아릴기의 예로는 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 옥사졸릴기, 푸릴기 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0153] 본 발명에서, 용어 "알콕시기"는 산소와 결합된 알킬기 (-O-R)를 의미한다. 이러한 알콕시기의 예로는 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0154] 본 발명에서, "할로겐기"는 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있다.

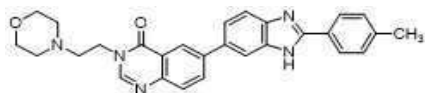
[0155] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 하기 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것이 바람직하다:

[0156] [화학식 1-1]



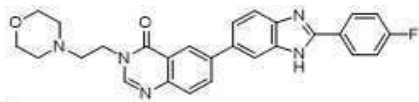
[0157]

[0158] [화학식 1-2]



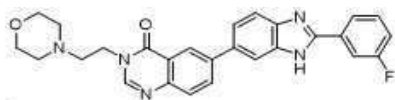
[0159]

[0160] [화학식 1-3]



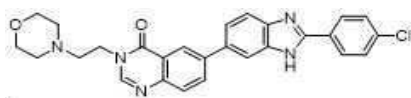
[0161]

[0162] [화학식 1-4]



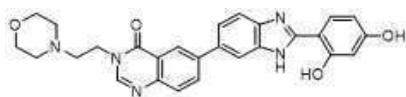
[0163]

[0164] [화학식 1-5]



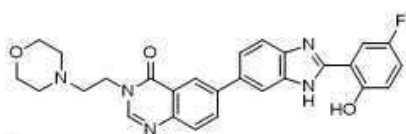
[0165]

[0166] [화학식 1-6]



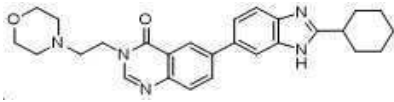
[0167]

[0168] [화학식 1-7]



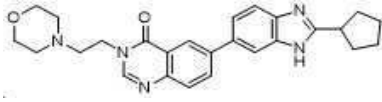
[0169]

[0170] [화학식 1-8]



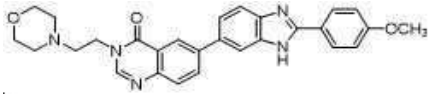
[0171]

[0172] [화학식 1-9]



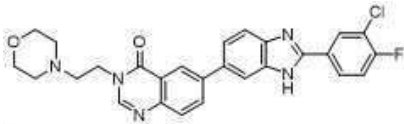
[0173]

[0174] [화학식 1-10]



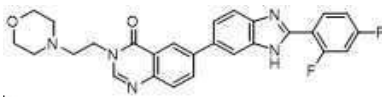
[0175]

[0176] [화학식 1-11]



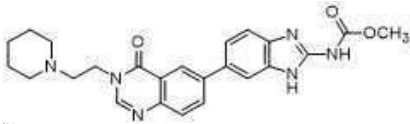
[0177]

[0178] [화학식 1-12]



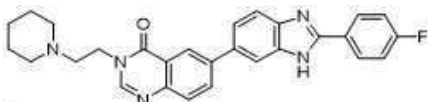
[0179]

[0180] [화학식 1-13]



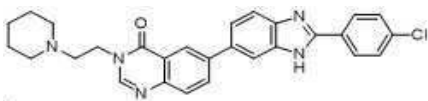
[0181]

[0182] [화학식 1-14]



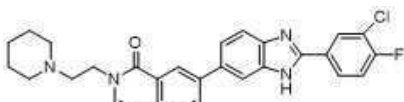
[0183]

[0184] [화학식 1-15]



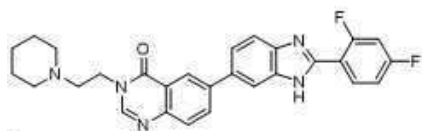
[0185]

[0186] [화학식 1-16]



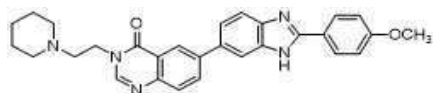
[0187]

[0188] [화학식 1-17]



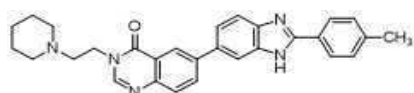
[0189]

[0190] [화학식 1-18]



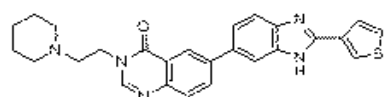
[0191]

[0192] [화학식 1-19]



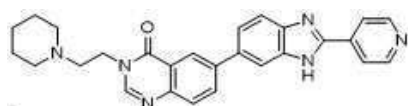
[0193]

[0194] [화학식 1-20]



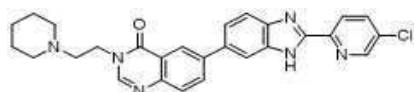
[0195]

[0196] [화학식 1-21]



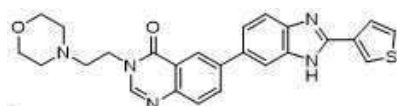
[0197]

[0198] [화학식 1-22]



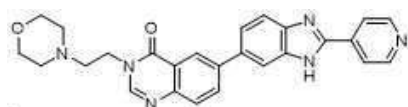
[0199]

[0200] [화학식 1-23]



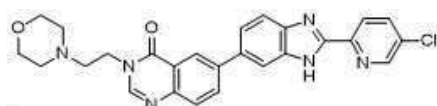
[0201]

[0202] [화학식 1-24]



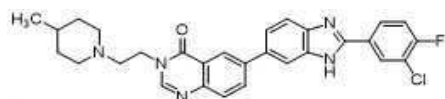
[0203]

[0204] [화학식 1-25]



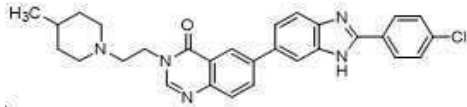
[0205]

[0206] [화학식 1-26]



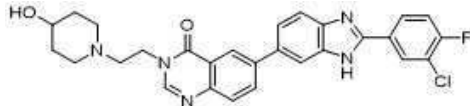
[0207]

[0208] [화학식 1-27]



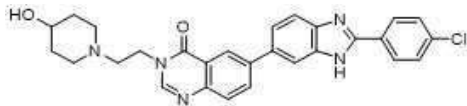
[0209]

[0210] [화학식 1-28]



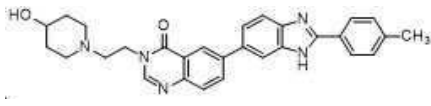
[0211]

[0212] [화학식 1-29]



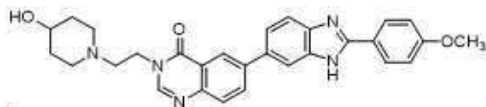
[0213]

[0214] [화학식 1-30]



[0215]

[0216] [화학식 1-31]



[0217]

[0218] 본 발명의 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암 세포 특이적으로 활성화 화되어 튜블린 중합을 저해하고 세포 사멸을 유도하며, 인간상피성장수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제를 억제 하여 HER2 수용체를 통해 전달되는 세포 성장 신호를 차단하고 HER2, p95HER2, HER3, EGFR, AKT 및 MEK등의 활성을 억제할 수 있으므로 이를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 이용될 수 있다.

[0219] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 암 세포의 세포주기를 중지 (cell cycle arrest)시켜 세포사멸 (apoptosis)을 유도하는 것일 수 있고, 또는 HER2 수용체를 통해 전달되는 세포 성장 신호를 차단하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 두 기작을 모두 수행할 수 있다.

[0220] 본 발명에서, 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔 술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프 릿산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같 은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모늄염, 나트륨 또 는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메 틸-D-글루카민, 트리스 (히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다.

[0221] 또한, 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[0223] 또한, 본 발명은 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방, 치료, 및/또는 진단 방법을 제공할 수 있다.

[0224] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 암의 발생, 확산 또는 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이렇게 변경되는

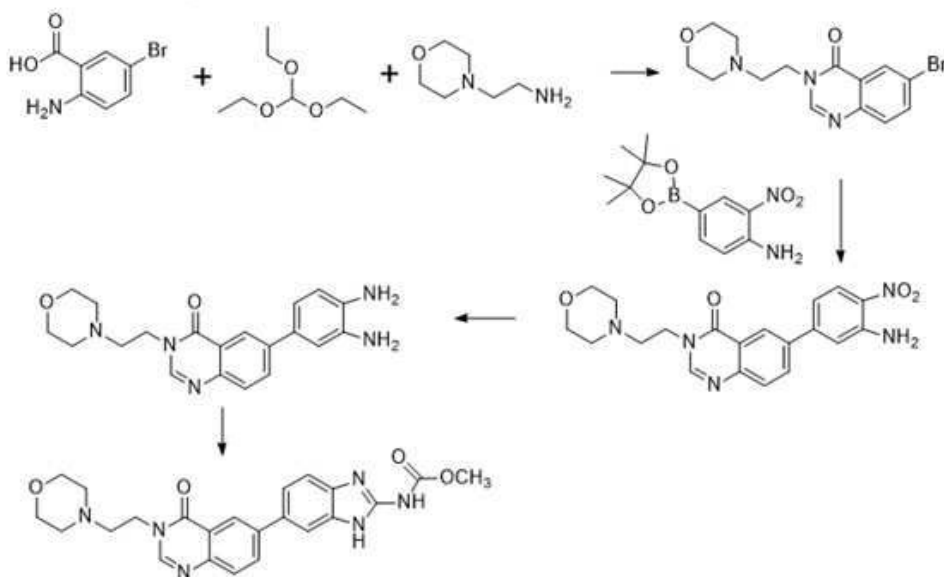
모든 행위를 의미한다.

- [0225] 본 발명에서 용어, "약학적 조성물"은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0226] 본 발명에서, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별 적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.
- [0227] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은, 각각의 제형에 따라 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함할 수 있다.
- [0228] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 하나 이상의 혼합물일 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수도 있다. 더 나아가, 당분야의 적절한 방법으로, 또는 Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수도 있다.
- [0230] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 약학적으로 유효한 양으로 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0231] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에 투여하여 암을 예방, 치료, 및/또는 진단할 수 있으며, 상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 혈액암, 흉선암, 요도암, 또는 기관지암 등일 수 있으며, 이에 제한되지 않으나, 바람직하게는 산도가 정상세포보다 높고, 튜블린 중합 억제제에 의해 세포 독성이 저해되는 특성의 암일 수 있고, 그 비제한적인 예로서 유방암, 바람직하게는 HER2 양성 유방암 또는 삼중음성유방암 등이 있다.
- [0232] 본 발명에서 용어, "개체"는 암의 예방, 치료, 및/또는 진단이 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0233] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 투여를 위한 다양한 형태로 제형화 될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화 될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를들면 섭취형 정제, 협착정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제 (예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신)와 활탁제 (예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 포함할 수 있다. 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 포함할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0234] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 방부제, 수화제, 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제와 같은 보

조제와 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화 될 수 있다.

- [0235] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 목적하는 효과를 상승시킬 수 있는 공지의 화합물과도 병행하여 투여할 수 있다.
- [0236] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로로는 경구적으로 또는 정맥 내, 피하, 비강 내 또는 복강 내 등과 같은 비경구적으로 사람과 동물에게 투여될 수 있다. 경구 투여는 설하 적용도 포함한다. 비경구적 투여는 피하주사, 근육 내 주사 및 정맥 주사와 같은 주사법 및 점적법을 포함한다.
- [0237] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 본 발명에 따른 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 총 유효량은 단일 투여량 (single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량 (multiple dose)이 장기간 투여되는 분할 치료 방법 (fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있으나, 통상적으로 성인을 기준으로 1회 투여시 100 μ g 내지 3,000mg의 유효용량으로 하루에 수차례 반복 투여될 수 있다. 그러나 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 농도는 약의 투여 경로 및 치료 횟수뿐 만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설을 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정될 수 있다.
- [0238] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지는 않으며, 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분으로서 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 공지된 항암제를 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다.
- [0240] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0241] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0243] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리 범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0244] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [0246] [실시예]
- [0247] **실시예 1. 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 제조**
- [0248] 모든 화학 시약은 상업적으로 이용 가능한 것을 사용하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance III 400 MHz 에서 기록되었으며 TMS는 내부 표준으로 사용되었다.

[0250] 1-1. Methyl (6-(3-(2-morpholinoethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate 의 합성 (대표 화합물 화학식 1-1)



[0251] [0252] 단계 1] 6-Bromo-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성

[0253] 5-Bromoanthranilic acid (2.16 g, 9.3 mmole)을 무수에탄올 30 ml를 넣고 질소 분위기하에서 용해한다. 이후 triethyl orthoformate (1.39 g, 13 mmole) 및 2-morpholino ethylamine (1.69 g, 13 mmole)를 넣는다. 그리고, 요오드 (25 mg, 0.1 mmole)를 촉매로써 넣는다. 이후 6시간동안 가열 환류 한다. TLC로 반응이 종료됨을 확인하면, 상온으로 냉각한다. 그리고, 감압 증류하여 에탄올을 제거한 후 ethyl acetate 60 ml에 녹인다. 이후 1N-NaOH 수용액 및 정제수로 각각 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과한다. 그 후 여과액을 감압 증류 하여, 밝은 노란색 고체를 얻었다. (2.21 g)

[0254] 수율 69.7%,

[0255] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.51(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.70(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.67(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.08(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.57~7.84(m, 2H, ArH), 8.05(s, 1H, ArH), 8.43(s, 1H, -NC-H)

[0257] 단계 2] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 2-1)

[0258] 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (1 g, 3.8 mmole), 6-bromo-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (1.28 g, 3.8 mmole) 및 K₂CO₃ (1.56 g, 11.4 mmole)을 질소 분위기하에서 dioxane 25ml에 용해한다. 이후 80℃로 가열한 후 Pd(dppf)Cl₂ (0.14 g, 0.19 mmole)을 넣고 6시간 동안 가열 환류한다. TLC로 반응 종료를 확인 하고, 감압 증류하였다. 그리고, 컬럼크로마토그래피를 통한 정제로 노란색 고체를 수득하였다. (0.58g)

[0259] 수율 38.9%,

[0260] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.55(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.76(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.71(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.14(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 6.24(br. s., 2H, NH₂), 6.95~8.49(m, 7H, Aryl-H)

[0262] 단계 3] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 3-1)

[0263] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.58 g, 1.4 mmole)을 메탄올 20 ml에 용해 한 후 10%-Pd/C 0.35 g을 투입하여 상온에서 교반한다. 이 후 Hydrazine hydrate (0.75 g, 14 mmole)

을 적가한 후에 3시간 동안 가열 환류한다. TLC로 반응을 확인 한 후 상온으로 냉각한다. 그리고, celite 여과 후 여과액을 감압 증류한다. 그 다음 methylene chloride 20 ml에 다시 용해하여 무수 MgSO₄로 건조한다. 이를 여과 후 감압증류하여 노란색 고체를 수득하였다. (0.39 g)

[0264] 수율 73.5 %,

[0265] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.55(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.76(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.71(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.14(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 6.24(br. s., 2H, NH₂), 6.81~8.47(m, 7H, Aryl-H)

[0267] **단계 4] Methyl (6-(3-(2-morpholinoethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate의 합성(화학식 1-1)**

[0268] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.5 mmole)과 1,3-Bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (0.29 g, 14 mmole)을 5%-AcOH in Ethanol 15 ml를 추가한 후 3시간 동안 가열환류 하였다. 침전물이 생기면 냉각 후 여과하여 노란색 고체를 수득하였다. (0.17g)

[0269] 수율 73%

[0270] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.55(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.76(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.71(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 3.75(s, 3H, -OCH₃), 4.14(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.50~8.38(m, 7H, Aryl-H)

[0272] **1-2. 3-(2-Morpholinoethyl)-6-(2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-2)**

[0273] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 p-methylbenzaldehyde (50 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.1 g)

[0274] 수율 52.53%

[0275] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38(s, 3H, -CH₃), 2.54(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.76(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.69(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.14(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.26~8.53(m, 7H, Aryl-H)

[0277] **1-3. 6-(2-(4-Fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-3)**

[0278] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 p-fluorobenzaldehyde (50 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다.

[0279] (0.07 g)

[0280] 수율 36.8 %,

[0281] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.33(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.65(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.55(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.41~8.40(m, 11H, Aryl-H), 13.08(br. s., 1H, NH)

- [0283] 1-4. 6-(2-(3-Fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-4)
- [0284] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 m-fluorobenzaldehyde (50 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다.
- [0285] (0.048 g)
- [0286] 수율 22.85 %
- [0287] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.33(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.67(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.55(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.35~8.41(m, 11H, Aryl-H), 13.19(br. s., 1H, NH)
- [0289] 1-5. 6-(2-(4-Chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-5)
- [0290] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 p-chlorobenzaldehyde (58 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.075 g)
- [0291] 수율 37.68 %,
- [0292] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.46(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.65(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.55(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.14(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.62~8.40(m, 11H, Aryl-H), 13.14(br. s, 1H, NH)
- [0294] 1-6. 6-(2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-6)
- [0295] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 2,4-dihydroxybenzaldehyde (57 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.032g)
- [0296] 수율 16 %
- [0297] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.33(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.67(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.54(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 6.41(s, 1H, -OH), 6.46(d, 1H, -OH), 4.13(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.62~8.40(m, 11H, Aryl-H), 13.14(br. s, 1H, NH)
- [0299] 1-7. 6-(2-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (kdnc-2316)
- [0300] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 3-fluoro-6-hydroxybenzaldehyde (57 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로

건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.091 g)

[0301] 수율 45.73 %

[0302] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.46(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.63(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.54(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.06~8.42(m, 11H, Aryl-H), 13.07(br. s., 1H, NH)

[0304] 1-8. 6-(2-Cyclohexyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-8)

[0305] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 Cyclohexylbenzaldehyde (46 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.030 g)

[0306] 수율 16%,

[0307] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.23(m, 2H, J=11 Hz, Hexyl-H), 1.33(m, 2H, J=11 Hz, Hexyl-H), 1.58(m, 2H, J=11 Hz, Hexyl-H), 1.71(m, 2H, J=11 Hz, Hexyl-H), 1.82(m, 2H, J=11 Hz, Hexyl-H) 2.46(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.63(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 2.87(m, 1H, J=11 Hz, Hexyl-H), 3.53(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.12(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.49~8.35(m, 7H, Aryl-H), 12.26(br, s, 1H, NH)

[0309] 1-9. 6-(2-Cyclopentyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-9)

[0310] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 Cyclopentylbenzaldehyde (40 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.024 g)

[0311] 수율 13.3 %

[0312] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.65(m, 2H, J=4.4 Hz, pentyl-H), 1.78(m, 2H, J=4.4 Hz, pentyl-H), 1.91(m, 2H, J=4.4 Hz, pentyl-H), 2.09(m, 2H, J=4.4 Hz, pentyl-H), 2.46(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.63(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.32(m, 1H, J=4.4 Hz, pentyl-H), 3.53(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.12(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.51~8.36(m, 7H, Aryl-H), 12.28(br, s, 1H, NH)

[0314] 1-10. 6-(2-(4-Methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-10)

[0315] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.13 g, 0.35 mmole)과 2,4-difluorobenzaldehyde (48 mg, 0.35 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.070 g)

[0316] 수율 41.17 %

[0317] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.46(t, $J=3.6$ Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.64(t, $J=4.76$ Hz, 2H, N-CH₂), 3.54(t, $J=3.6$ Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 3.85(s, 3H, -OCH₃) 4.13(t, $J=4.76$ Hz, 2H, N-CH₂), 7.13~8.39(m, 11H, Aryl-H), 12.90(br. s., 1H, NH),

[0319] 1-11. 6-(2-((3-Chloro-4-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazolyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-11)

[0320] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4 mmole)과 3-chloro-4-fluorobenzaldehyde (65 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO_4 로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.116 g)

[0321] 수율 56.31 %

[0322] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.46(t, $J=3.6$ Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.65(t, $J=4.76$ Hz, 2H, N-CH₂), 3.54(t, $J=3.6$ Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, $J=4.76$ Hz, 2H, N-CH₂), 7.63~8.41(m, 10H, Aryl-H), 13.18(br. s, 1H, NH)

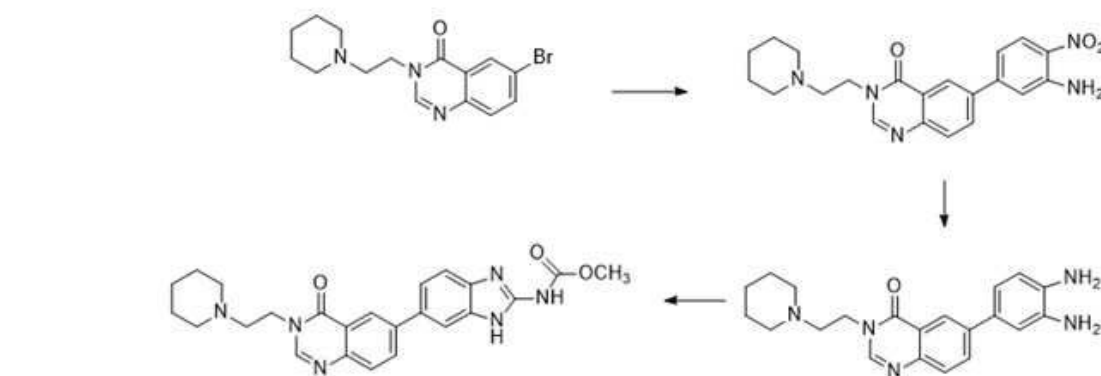
[0324] 1-12. 6-(2-((2,4-Difluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazolyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-12)

[0325] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.4mmole)과 2,4-difluorobenzaldehyde (58 mg, 0.4 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO_4 로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.057 g)

[0326] 수율 28.5 %

[0327] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.45(t, $J=3.6$ Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.65(t, $J=4.76$ Hz, 2H, N-CH₂), 3.55(t, $J=3.6$ Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, $J=4.76$ Hz, 2H, N-CH₂), 7.32~8.40(m, 10H, Aryl-H), 12.8(br s, 1H, NH)

[0329] 1-13. Methyl (6-(4-oxo-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate 의 합성 (대표 화합물 화학식 1-13)



[0332] 단계 1] 6-Bromo-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성

- [0333] 2-Amino-5-bromobenzoic acid (2.16 g, 9.4 mmole)에 무수에탄올 30 ml를 넣고, 질소 하에서 1-(2-Aminoethyl)piperidine (1.56 g, 12.2 mmole), triethyl orthoformate (1.8 g, 12.2mmole), Iodine (23 mg, 0.09 mmole)등을 순서대로 넣고 6시간동안 가열 환류 한다. TLC로 반응을 확인한 후 상온으로 냉각한다. 이후 에탄올을 모두 감압증류 후 Ethyl acetate 60 ml를 넣고 1N-NaOH 30 ml로 3회 세척, Brine 30 ml로 3회 세척한다. 무수 Na2SO4로 유기층을 건조 후 여과 및 감압증류하여 갈색의 액체(2.43 g)를 수득한다.
- [0334] 수율 77.14 %,
- [0335] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.32(m, 6H, 3(-CH₂)), 2.35(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.52(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.13(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.57~8.30(m, 4H, Aryl-H)
- [0337] **단계 2] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 2-2)**
- [0338] 6-Bromo-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (1.0 g, 3.78 mmole)와 4-Amino-3-nitrophenylboronic acid pinacol ester (1.27 g, 3.78 mmole), potassioim carbonate (1.56 g, 11.3 mmole)을 Dioxane 수용액 25 ml (dioxane 20 ml+정제수 5 ml)에 용해하여 100 °C로 승온 한 후 Pd(dppf)Cl₂ (0.14 g, 0.18 mmole) 촉매를 넣고 6시간동안 질소 분위기하에서 가열 환류 한다. TLC로 반응을 확인한 후 celite 여과를 하여 고형 불순물을 제거한다. Ethyl acetate 30 ml를 추가로 첨가한 후 1시간동안 slurry하여 여과 하여 갈색 고체를 얻었다.
- [0339] (0.68 g)
- [0340] 수율 46 %
- [0341] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.37(m, 6H, 3(-CH₂)), 2.39(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.56(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.09(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.15~8.31(m, 7H, Aryl-H)
- [0343] **단계 3] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 3-2)**
- [0344] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.62 g, 1.58 mmole)을 methanol 20 ml에 용해하고, 10 %-Pd/C 0.37 g을 넣고 교반한다. 이 후 Hydrazine hydrate (0.79 g, 15.8 mmole)을 넣고 4시간동안 가열 환류 한다. TLC로 반응 확인 후 celite 여과한다. 무수 황산마그네슘으로 유기층을 건조한 후 여과 및 감압 증류하여, 밝은 노란색 액체를 얻었다.
- [0345] (0.45 g)
- [0346] 수율 78.9 %
- [0347] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.37(m, 6H, 3(-CH₂)), 2.39(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.57(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.07(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.65(s, 2H, NH₂), 4.74(s, 2H, NH₂), 6.59~8.94(m, 7H, Aryl-H)
- [0349] **단계 4] Methyl 6-(3,4-dihydro-4-oxo-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol -2-yl carbamate의 합성 (화학식 1-13)**
- [0350] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.5 mmole)과 1,3-Bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (0.29 g, 14 mmole)을 5%-AcOH in Ethanol 15 ml를 추가한 후 3시간 동안 가열환류 하였다. 침전물이 생기면 냉각 후 여과하여 노란색 고체를 수득하였다. (0.177 g)
- [0351] 수율 72 %
- [0352] ^1H NMR (400 MHz, CDC13): δ 1.37(br. s., 2H, cycloalkyl-CH₂) 1.45(br. s., 4H, cycloalkyl-CH₂) 2.40(br. s., 4H, cycloalkyl N-CH₂), 2.67(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.80(s, 3H, OCH₃), 4.10(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.49~8.33(m, 7H, Aryl-H), 11.68(br. s., 1H, NH),

[0354] 1-14. 6-(2-(4-Fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-14)

[0355] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 4-fluorobenzaldehyde (68 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.080 g)

[0356] 수율 42.1 %

[0357] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37(br. s, 2H, cycloalkyl-CH₂) 1.46(br. s., 4H, cycloalkyl-CH₂) 2.41(br. s. 4H, cycloalkyl N-CH₂), 2.68(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 4.11(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.42~8.40(m, 11H, Aryl-H), 13.10(br. s, 1H, NH),

[0359] 1-15. 6-(2-(4-Chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-15)

[0360] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 4-chlorobenzaldehyde (77 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.103 g)

[0361] 수율 38.72 %

[0362] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37(br. s., 2H, cycloalkyl-CH₂) 1.45(br. s., 4H, cycloalkyl-CH₂) 2.41(br. s., 4H, cycloalkyl N-CH₂), 2.58(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 4.11(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.62~8.40(m, 11H, Aryl-H), 13.23(br. s., 1H, NH)

[0364] 1-16. 6-(2-(3-Chloro-4-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-16)

[0365] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 3-chloro-4-fluorobenzaldehyde (87 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 sodium metabiosulfite(Na₂S₂O₅, 114mg)을 가하여 95도에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 methylene chloride와 methanol (5:1, v/v), methylene chloride와 methanol (3:1, v/v), ethyl acetate와 methanol(5:1, v/v) 각각의 혼합 전개액으로 차례대로 주입한 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.048 g)

[0366] 수율 17.39 %

[0367] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.38(br. s., 2H, cycloalkyl-CH₂) 1.46(br. s., 4H, cycloalkyl-CH₂) 2.41(br. s., 4H, cycloalkyl N-CH₂), 2.68(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 4.11(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.64~8.40(m, 10H, Aryl-H), 13.19(br. s., 2H, NH)

[0369] 1-17. 6-(2-(2,4-Difluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-17)

- [0370] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 2,4-fluorobenzaldehyde (78 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.083 g)
- [0371] 수율 31.08 %
- [0372] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36(br. s., 2H, cycloalkyl-CH₂) 1.45(br. s., 4H, cycloalkyl-CH₂) 2.40(br. s., 4H, cycloalkyl N-CH₂), 2.58(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 4.11(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.31~8.40(m, 10H, Aryl-H), 12.74(br. s., 2H, NH)
- [0374] **1-18. 6-(2-(4-Methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-18)**
- [0375] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 4-methoxybenzaldehyde (75 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.084 g)
- [0376] 수율 31.93 %
- [0377] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (br. s., 2H, cycloalkyl-CH₂) 1.45 (br. s., 4H, cycloalkyl-CH₂) 2.40(br. s., 4H, cycloalkyl N-CH₂), 2.58(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 3.85(s, 3H, OCH₃), 4.12(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.12~8.39(m, 11H, Aryl-H), 12.91(br. s., 1H, NH)
- [0379] **1-19. 3-(2-Piperidin-1-yl)ethyl)-6-(2-p-toyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-19)**
- [0380] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.41 mmole)과 4-methylbenzaldehyde (49 mg, 0.41 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.080 g)
- [0381] 수율 42.1 %
- [0382] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (br. s., 2H, cycloalkyl-CH₂) 1.45 (br. s., 4H, cycloalkyl-CH₂) 2.40(br. s., 4H, cycloalkyl N-CH₂), 2.41(s, 3H, -CH₃), 4.10(t, J=4.76 Hz, 2H, N-CH₂), 7.38~8.39(m, 11H, Aryl-H), 12.98(br. s., 1H, NH)
- [0384] **1-20. 3-(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)-6-(2-(thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-20)**
- [0385] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.20 g, 0.55 mmole)과 3-Thiophenecarboxaldehyde (62 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.10 g)

- [0386] 수율 40.0 %
- [0387] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.38 (m, 6H, 3(-CH₂)), 2.33(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.67(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.13(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.57~8.40(m, 10H, Aryl-H), 12.95(br. s., 1H, NH)
- [0389] 1-21. 3-(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)-6-(2-(pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-21)
- [0390] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 4-Pyridinecarboxaldehyde (59 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.03 g)
- [0391] 수율 12.14 %
- [0392] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.38 (m, 6H, 3(-CH₂)), 2.33(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.67(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.13(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.67~8.80(m, 11H, Aryl-H), 13.43(br. s., 1H, NH)
- [0394] 1-22. 6-(2-(5-Chloropyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-22)
- [0395] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 5-chloro-2-pyridinecarboxaldehyde (78 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다.
- [0396] (0.148 g)
- [0397] 수율 55.63 %
- [0398] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.38(m, 6H, 3(-CH₂)), 2.33(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.60(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.11(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.66~8.83(m, 10H, Aryl-H), 13.35(br. s., 1H, NH)
- [0400] 1-23. 3-(2-Morpholinoethyl)-6-(2-(thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-23)
- [0401] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.20 g, 0.55 mmole)과 3-Thiophenecarboxaldehyde (61 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.15 g)
- [0402] 수율 60.0 %
- [0403] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.46(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.65(t, J=4.46 Hz, 2H, N-CH₂), 3.54(t, J=4.4 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.57~8.39(m, 10H, Aryl-H), 12.95(br. s., 1H, NH)
- [0405] 1-24. 3-(2-Morpholinoethyl)-6-(2-(pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-24)

[0406] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.2 g, 0.55 mmole)과 4-Pyridinecarboxaldehyde (58 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.02 g)

[0407] 수율 8.1 %

[0408] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.46(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.65(t, J=4.46 Hz, 2H, N-CH₂), 3.54(t, J=4.4 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.67~8.8(m, 11H, Aryl-H), 13.43(br. s., 1H, NH)

[0410] 1-25. 6-(2-(5-Chloropyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-25)

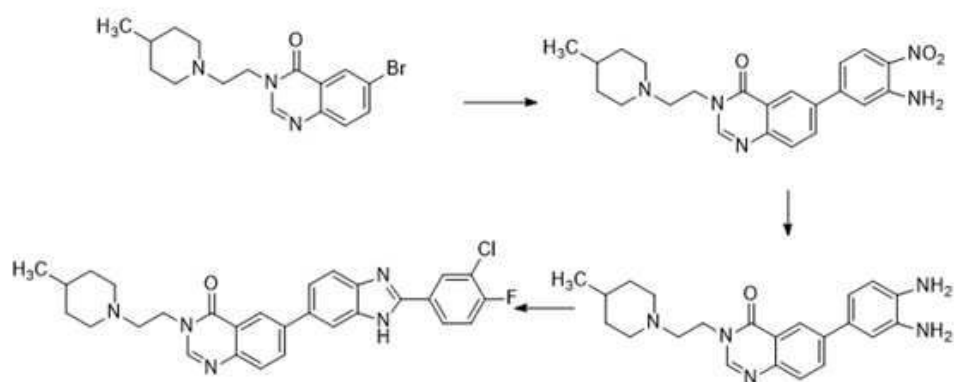
[0411] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-morpholinoethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.22 g, 0.55 mmole)과 5-chloro-2-pyridinecarboxaldehyde (77 mg, 0.55 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다.

[0412] (0.052 g)

[0413] 수율 19.54 %

[0414] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.46(t, J=3.6 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 2.65(t, J=4.46 Hz, 2H, N-CH₂), 3.54(t, J=4.4 Hz, 4H, 2(O-CH₂)), 4.13(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.63~8.83(m, 10H, Aryl-H), 13.35(br. s., 1H, NH)

[0416] 1-26. 6-(2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one 의 합성 (대표 화합물 화학식 1-26)



[0417]

[0418] 단계 1] 6-Bromo-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성

[0419] 2-Amino-5-bromobenzoic acid (1.26 g, 5.5 mmole)와 2-(4-methyl-1-piperidinyl)ethanamine (1.0 g, 7.0 mmole)을 무수 에탄올 30 ml에 질소 분위기 하에서 넣는다. triethyl orthoformate (1.05 g, 7.0 mmole) 및 Iodine (14 mg, 0.01 eq)을 넣고 6시간동안 가열환류 한다. TLC로 반응을 확인 후 천천히 냉각한다. 그 후 감압 증류하여 용매를 모두 제거 한다. 그 후 Ethyl acetate 60 ml에 희석 후 1N-NaOH용액 및 Brine으로 세척한다. 무수 Na₂SO₄를 넣고 건조 후 감압 여과한다. 여액은 감압증류하여 모두 제거 후 갈색 액체를 얻었다.

[0420] (1.69 g)

[0421] 수율 88.48 %

- [0422] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.85(d, J=6.4 Hz, 3H, -CH₃), 1.01(m, 2H, -CH₂), 1.27(m, 1H, -CH), 1.54(m, 2H, -CH₂), 1.93(m, 2H, -CH₂), 2.55(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 2.83(m, 2H, -CH₂), 4.06(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 7.61~8.32(m, 4H, Aryl-H)
- [0424] **단계 2] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 2-3)**
- [0425] 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (1.27 g, 4.8 mmole)과 6-bromo-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (1.68 g, 4.8 mmole) 및 K₂CO₃ (1.99 g, 14.4 mmole)를 넣고 wet Dioxane 25 ml을 넣고 질소 분위기에서 교반한다.
- [0426] 이후 [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) Dichloride (0.175 g, 0.05 eq)를 넣고 5시간동안 가열 환류한다. 이 후 TLC로 반응을 확인하여 천천히 냉각한다. 냉각 후 celite 여과하여 여액을 감압 증류한다. 그 다음 ethyl acetate를 넣고 교반 후 여과하여 갈색 고체를 얻었다.
- [0427] (0.71 g)
- [0428] 수율 36.4 %
- [0429] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.85(d, J=6.4 Hz, 3H, -CH₃), 1.07(m, 2H, -CH₂), 1.30(m, 1H, -CH), 1.56(m, 2H, -CH₂), 1.96(m, 2H, -CH₂), 2.58(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 2.87(m, 2H, -CH₂), 4.09(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 7.16~8.31(m, 7H, Aryl-H)
- [0431] **단계 3] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 3-3)**
- [0432] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.71 g, 1.74 mmole)을 methanol 28 ml에 용해하고, 10 %-Pd/C 0.35 g을 넣고 교반한다. 이후 Hydrazine hydrate (0.84 g, 17.4 mmole)을 넣고 7시간동안 가열 환류 한다. TLC로 반응을 확인 한 후 상온으로 냉각한다. celite 여과 후 감압 증류한다. Methylene chloride 20 ml로 용해 후 무수황산마그네슘을 사용하여 건조 한다. 여과 및 감압증류하여 갈색 액체를 수득하였다.
- [0433] (0.27 g)
- [0434] 수율 41.5 %
- [0435] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.85(d, 3H, -CH₃), 1.05(m, 2H, -CH₂), 1.29(m, 1H, CH-CH₃), 1.55(m, 2H, -CH₂), 1.95(m, 2H, -CH₂), 2.58(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 2.86(m, 2H, -CH₂), 4.07(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 4.64(s, 2H, -NH₂), 4.73(s, 2H, -NH₂), 6.60~8.21(m, 7H, Aryl-H)
- [0437] **단계 4] 6-(2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-26)**
- [0438] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.135 g, 0.35 mmole)과 3-chloro-4-fluorobenzaldehyde (56 mg, 0.35 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 sodium metabiosulfite(Na₂S₂O₅, 85 mg)를 가하고 95도에서 3시간동안 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다.
- [0439] (55 mg)
- [0440] 수율 30.5 %
- [0441] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.87(d, 3H, -CH₃), 1.05(m, 2H, CH₂), 1.40(m, 1H, -CH-CH₃), 1.99(m, 2H,

-CH₂), 2.33(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.67(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.86(m, 2H, CH₂), 4.11(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.64~8.41(m, 10H, Aryl-H), 13.19(br. s., 1H, NH)

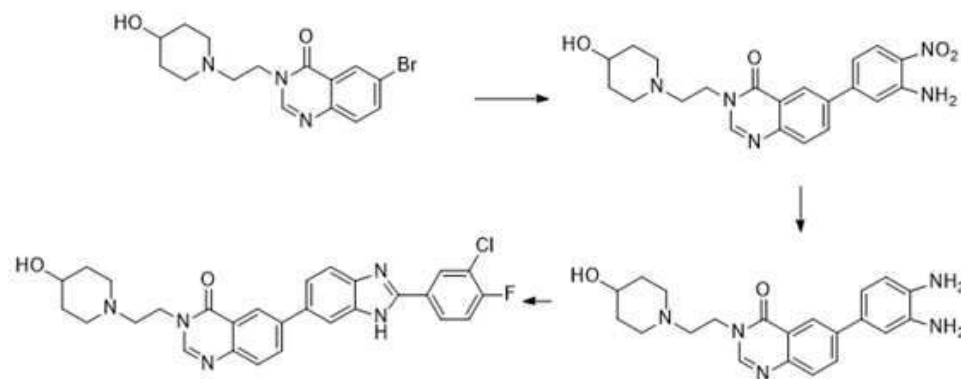
1-27. 6-(2-(4-Chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-27)

6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.135 g, 0.35 mmole)과 4-chlorobenzaldehyde (50 mg, 0.35 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 sodium metabisulfite(Na₂S₂O₅, 85 mg)를 가하고 95도에서 3시간동안 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (64 mg)

수율 35.9 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.87(d, 3H, -CH₃), 1.10(m, 2H, CH₂), 1.35(m, 1H, -CH-CH₃), 1.56(m, 2H, CH₂), 1.99(m, 2H, -CH₂), 2.33(m, 4H, 2(-CH₂)), 2.67(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.86(m, 2H, CH₂), 4.10(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.64~8.41(m, 11H, Aryl-H), 13.16(br. s., 1H, NH)

1-28. 6-(2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one 의 합성 (대표 화합물 화학식 1-28)



단계 1] 6-Bromo-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성

2-Amino-5-bromobenzoic acid (1.26 g, 5.5 mmole)와 1-(2-aminoethyl)-4-piperidinol (1.0 g, 7.0 mmole)을 무수 에탄올 30 ml에 질소 분위기 하에서 넣는다. Triethyl orthoformate (1.05 g, 7.0 mmole) 및 Iodine (14 mg, 0.01 eq)을 넣고 6시간동안 가열환류 한다. TLC로 반응을 확인 후 천천히 냉각한다. 그 후 감압 증류하여 용매를 모두 제거 한다. 그 후 Ethyl acetate 60 ml에 희석 후 1N-NaOH용액 및 brine으로 세척한다. 무수 Na₂SO₄를 넣고 건조 후 감압 여과한다. 여액은 감압증류하여 모두 제거 후 미황색 고체를 얻었다.

(1.33 g)

수율 69.2 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28(m, 2H, -CH₂), 1.69(m, 2H, -CH₂), 2.08(m, 2H, -CH₂), 2.55(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 2.71(m, 2H, -CH₂), 3.42(m, 1H, CH-OH), 4.06(t, J=6 Hz, 2H, -CH₂), 4.52(d, J=4.4 Hz, 1H, -OH), 7.63~8.33(m, 4H, Aryl-H)

단계 2] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 2-4)

6-Bromo-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (1.33 g, 3.78 mmole)과 2-Nitro-4-

(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (1.0 g, 3.78 mmole), K₂CO₃ (1.56 g, 11.3 mmole), Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.18 mmole) wet Dioxane 25 ml을 넣고 질소 분위기에서 교반한다.

[0458] 이후 [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) Dichloride (0.13 g, 0.05 eq)를 넣고 5시간동안 가열 환류한다. 이 후 TLC로 반응을 확인하여 천천히 냉각한다. 냉각 후 celite 여과하여 여액을 감압 증류한다. 그 다음 ethyl acetate를 넣고 교반 후 여과하여 적갈색 고체를 얻었다.

[0459] (1.2 g)

[0460] 수율 77.4 %

[0461] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.31(m, 2H, (-CH₂)), 1.65(m, 2H, (-CH₂)), 2.09(m, 2H, (-CH₂)), 2.58(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.74(m, 2H, (-CH₂)), 4.08(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.53(br. s., 1H, -OH), 7.15~8.31(m, 7H, Aryl-H)

[0463] **단계 3] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 3-4)**

[0464] 6-(4-Amino-3-nitrophenyl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (1.55 g, 3.7 mmole)을 methanol 80 ml에 용해하고, 10 %-Pd/C 0.77 g을 넣고 교반한다. 이후 Hydrazine hydrate (1.89 g, 37.8 mmole)을 넣고 7시간동안 가열 환류 한다. TLC로 반응을 확인 한 후 상온으로 냉각한다. celite 여과 후 감압 증류한다. Methylene chloride 20 ml로 용해 후 무수황산마그네슘을 사용하여 건조 한다. 여과 및 감압증류하여 갈색 고체를 수득하였다.

[0465] (1.16 g)

[0466] 수율 80.5 %

[0467] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.32(m, 2H, (-CH₂)), 1.69(m, 2H, (-CH₂)), 2.13(m, 2H, (-CH₂)), 2.61(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.78(m, 2H, (-CH₂)), 4.08(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.59(m, 4H, 2(NH₂)), 4.72(br. s., 1H, -OH), 6.60~8.23(m, 7H, Aryl-H)

[0469] **단계 4] 6-(2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성(화학식 1-28)**

[0470] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.39 mmole)과 3-chloro-4-fluorobenzaldehyde (63 mg, 0.39 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 sodium metabiosulfite(Na₂S₂O₅, 100 mg)를 가하고 95도에서 3시간동안 교반하였다.TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 황색의 고체를 수득하였다.

[0471] (33 mg)

[0472] 수율 16.1 %

[0473] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.31(m, 2H, (-CH₂)), 1.69(m, 2H, (-CH₂)), 2.11(m, 2H, (-CH₂)), 2.61(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.77(m, 2H, (-CH₂)), 3.41(m, 1H, -CH-OH), 4.10(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.55(d, 1H, -OH), 7.64~8.42(m, 10H, Aryl-H), 13.20(br. s., 1H, NH)

[0475] **1-29. 6-(2-(4-Chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-29)**

[0476] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.39 mmole)과 4-chlorobenzaldehyde (56 mg, 0.39 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 sodium metabiosulfite(Na₂S₂O₅, 100 mg

)를 가하고 95도에서 3시간동안 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (0.48 mg)

[0477] 수율 24.3 %

[0478] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.31(m, 2H, (-CH₂)), 1.69(m, 2H, (-CH₂)), 2.10(m, 2H, (-CH₂)), 2.60(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.77(m, 2H, (-CH₂)), 4.09(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.57(s, 1H, -OH), 7.61~8.39(m, 11H, Aryl-H), 13.24(br. s., 1H, NH)

[0480] **1-30. 3-(2-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)-6-(2-p-tolyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-30)**

[0481] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.39 mmole)과 4-methylbenzaldehyde (47 mg, 0.39 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 sodium metabiosulfite(Na₂S₂O₅, 100 mg)를 가하고 95도에서 3시간동안 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다. (20 mg)

[0482] 수율 10.5 %

[0483] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.31(m, 2H, (-CH₂)), 1.69(m, 2H, (-CH₂)), 2.10(m, 2H, (-CH₂)), 2.40(s, 3H, -CH₃), 2.59(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.76(m, 2H, (-CH₂)), 4.10(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.55(s, 1H, -OH), 7.37~8.39(m, 11H, Aryl-H), 13.02(br. s., 1H, NH)

[0485] **1-31. 3-(2-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)-6-(2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)quinazolin-4(3H)-one의 합성 (화학식 1-31)**

[0486] 6-(3,4-Diaminophenyl)-3-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-one (0.15 g, 0.39 mmole)과 4-methoxybenzaldehyde (54 mg, 0.39 mmole)을 DMF 10 ml에 용해한 후 90도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응을 확인 한 후 냉각하여 Ethyl acetate 30 ml를 추가한 후 정제수 10 ml를 3회 세척하였다. 그리고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 여과 후 감압 농축하였다. 이 후 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 미황색의 고체를 수득하였다.

[0487] (21 mg)

[0488] 수율 10.7 %

[0489] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.34(m, 2H, (-CH₂)), 1.69(m, 2H, (-CH₂)), 2.10(m, 2H, (-CH₂)), 2.59(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 2.76(m, 2H, (-CH₂)), 3.85(s, 3H, -OCH₃), 4.10(t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂), 4.56(s, 1H, -OH), 7.12~8.39(m, 11H, Aryl-H), 12.96(br. s., 1H, NH)

[0491] **실시예 2. 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 항암 활성 측정 및 작용기전 확인**

[0492] **2.1 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 세포 생존율 스크리닝**

[0493] 인간 삼중음성유방암 (triple-negative breast cancer, TNBC) 세포주인 MDA-MB-231 (Cell seeding numbers: 0.8(M231) x 10⁴ cells / wells (confluency ≥ 25 %) 및 HER2 양성 유방암 (HER2 positive breast cancer, HER2+ BC) 세포주인 JIMT-1 (Cell seeding numbers: 0.8(JIMT) x 10⁴ cells / wells (confluency ≥ 25 %))를 실험에 사용하였다.

[0494] 상기 세포주들은 각각 10 % fetal bovine serum (FBS), streptomycin-penicillin (100 U/mL) 및 Fungizone

(0.625 $\mu\text{g/mL}$)을 함유하는 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)에서 5 % CO_2 , 37 °C 환경으로 배양하였다.

[0495] 상기 인간 유방암 세포주 MDA-MB-231 및 JIMT-1에서 화학식 1-1 내지 화학식 1-31의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체를 각각 0, 1 및 5 μM 의 다양한 농도로 72 시간 동안 처리한 후, MTS assay 기법으로 세포 생존율을 측정하였다. MTS assay는 96 well plate에 24 시간 동안 세포를 부착시킨 후, 상기 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체를 72 시간 동안 처리하여, MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium)로 4 시간 동안 발색한 뒤, Spectramax Plus384 microplate analyzer를 이용하여 490 nm에서 흡광도로 측정하였다.

[0496] 측정된 결과를 도 1 내지 도 3에 나타내었다. 그 결과 상기 인간 유방암 세포주 MDA-MB-231 및 JIMT-1에서 상기 화학식 1-1 내지 1-31의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체들은 대부분이 농도 의존적으로 세포 생존율을 저해하는 것이 확인되었다.

[0498] 2.2 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 세포사멸 효과 확인

[0499] 상기 실시예 2-1에서 우수한 활성을 보인 화학식 1-15, 1-16, 1-19 및 1-22의 화합물로 다음과 같이 실험하였다. 트라스투주맙 민감성(Trastuzumab-sensitive) HER2 양성 유방암 세포주 SKBR3 및 트라스투주맙 내성(Trastuzumab-resistant) JIMT-1에서 상술한 화합물을 농도별(0, 0.1, 0.5, 1, 2, 5 μM)로 72시간 동안 처리 후, 농도 의존적인 세포생존율(MTS assay) 억제 및 세포생존율 억제에 따른 IC50 값을 확인하여 이를 도 4의 A에 나타내었다. 또한 SKBR3 및 JIMT-1 세포주에서 1-15, 1-16, 1-19 및 1-22 화합물을 5 μM 농도로 48시간 동안 처리 후, 광학현미경을 이용하여 세포의 형태학적 변화를 관찰하여 이를 도 4의 B에 나타내었다. 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 처리에 의해 유방암세포주가 전형적인 세포사멸 형태를 나타내는 것이 확인되었다.

[0500] 이어서 SKBR3 및 JIMT-1 세포주에서 화학식 1-16 및 1-19의 화합물을 5 μM 농도로 48시간 동안 처리 후, Annexin V/PI 염색을 통해 세포사멸 정도를 유세포측정기(Flow cytometry)로 측정하여 이를 도 5의 A에 나타내었다. 두 세포주 모두에서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체가 초기 및 후기 세포자멸사(early and late apoptosis)를 효과적으로 유도함을 확인할 수 있었다. 위와 동일하게 처리한 후 세포사멸 관련 단백질의 발현 및 튜블린 단백질의 분해를 웨스턴 블롯 기법으로 확인하여 도 5의 B에 나타내었다. 이로써 본 발명의 상기 화합물들이 튜블린 중합을 저해하여 세포사멸효과를 나타낼 수 있음을 확인하였다.

[0502] 2.3 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 작용기전 확인

[0503] 본 발명의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체는 상술한 바와 같이 화합물의 퀴나졸린 부분이 인간상피성장수용체 2(HER2)의 티로신 키나아제(Tyrosine kinase)와 강력한 결합을 부여하도록 설계된 것이며, 동시에 벤즈이미다졸 부분이 튜블린 폴리머(Tubulin polymer) 사이에 결합하여 중합반응 억제능을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0504] 이를 확인하기 위하여 다음과 같이 실험하였다. 트라스투주맙 내성 HER2 양성 유방암 세포 JIMT-1에서 화학식 1-16 및 1-19의 화합물을 5 μM 농도로 48시간 동안 처리 후, 세포를 Propidium iodide (PI)로 염색하고 유세포분석기(Flow cytometry)를 이용해 DNA 함량에 따른 세포주기를 분석하여 도 6의 A에 나타내었다. JIMT-1에서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 처리에 의한 G2/M기 세포주기 정체를 확인할 수 있었다.

[0505] 또한, JIMT-1 세포주에 1-16 및 1-19 화합물을 5 μM 농도로 24시간 동안 처리 후, 면역세포화학법(Immunocytochemistry)을 통해 유사분열(Mitosis)의 마커인 phospho-Histone H3의 발현을 확인하여 이를 도 6의 B에 나타내었다. 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 처리에 의해 비정상적인 phospho-Histone H3 단백질의 발현 증가를 확인하였으며, 이로서 본원발명의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체가 튜블린 중합반응 억제능을 통해 세포주기 정체를 유도할 수 있음을 확인하였다.

[0506] 그리고, JIMT-1 세포주에서 화학식 1-16 및 1-19의 화합물을 5 μM 농도로 24, 48 및 72 시간 동안 처리 후, HER2 및 HER family members (HER3, EGFR), 하위 신호 기전의 AKT 및 MEK의 단백질 발현과 인산화(phosphorylation)을 웨스턴 블롯 기법을 통해 확인하여 도 7에 나타내었다. 본원발명의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 처리에 의해 시간 의존적인 HER2 신호 기전 내 주요 단백질들의 발현 및 인산화가 감소되었으며, 특히 트라스투주맙 내성의 주요 원인인 HER2, p95HER2, HER3, EGFR, AKT 및 MEK의 활성을 효과적으로 억제함을 확인

할 수 있었다. 이로써, 본원발명의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체들은 상술한 설계 목표와 같이 HER2의 티로신 키나아제 억제효과를 가짐을 확인할 수 있었다.

[0507]

[0508] **실시예 3. 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체의 암종별 항암활성 확인**

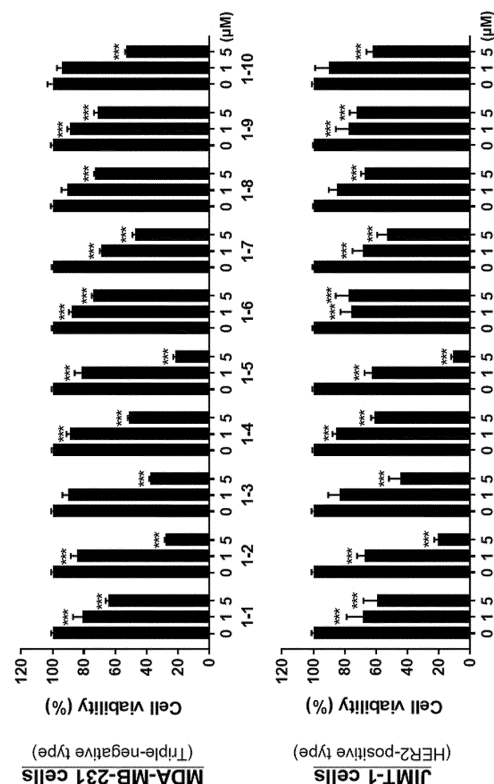
[0509] 폐암 세포주 H1299, 대장암 세포주 HCT116, 난소암 세포주 SKOV3, 전립선암 세포주 Du145, 간암 세포주 HepG2 및 혈액암 세포주 HL-60에서 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 화합물 1-16 및 1-19를 농도별(0, 0.1, 0.5, 1, 5, 10 μM)로 72시간 동안 처리 후, 농도 의존적인 세포생존율(MTS assay) 억제 및 세포생존율 억제에 따른 IC50 값을 확인하여 이를 도 8에 나타내었다. 도면에서 나타나는 바와 같이, 본원발명의 퀴나졸린-벤즈이미다졸 유도체 처리에 따라 타 암종 세포주 모두에서 효과적으로 세포생존율이 억제됨을 확인할 수 있었다.

[0511] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

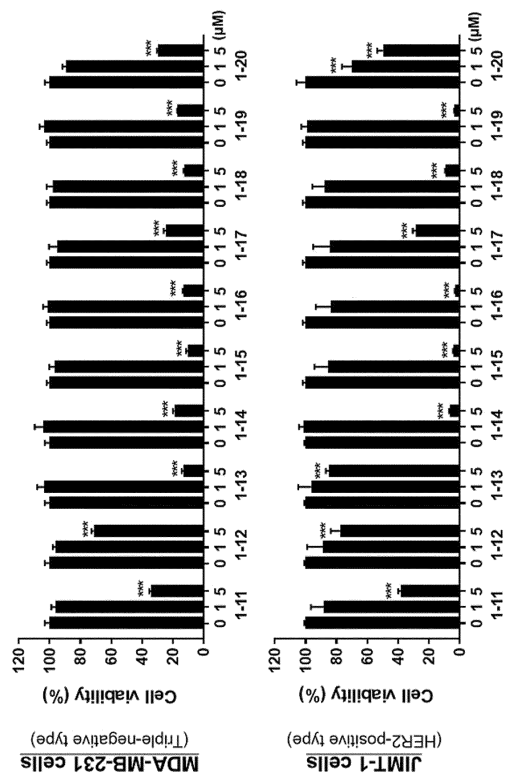
[0512] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

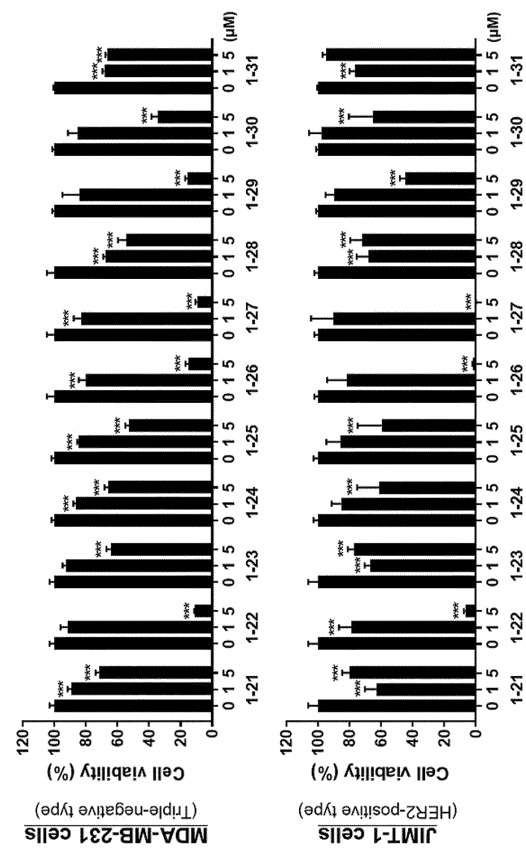
도면1



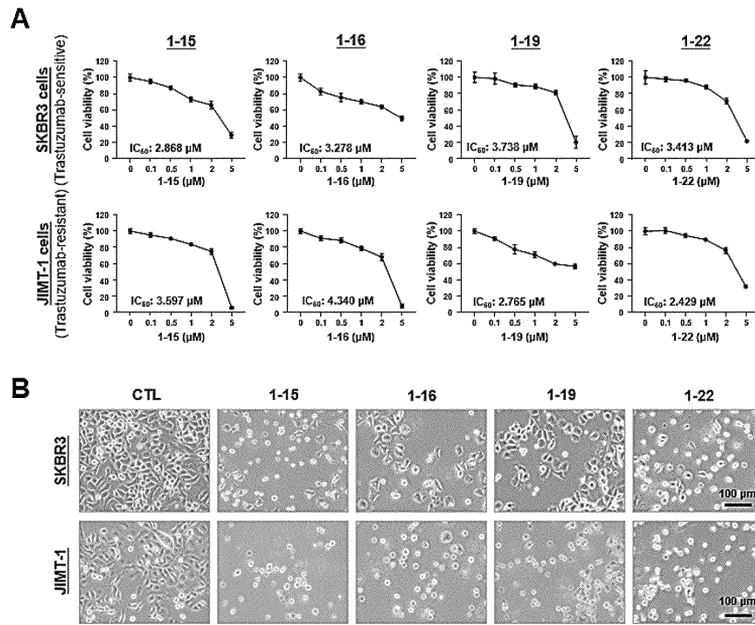
도면2



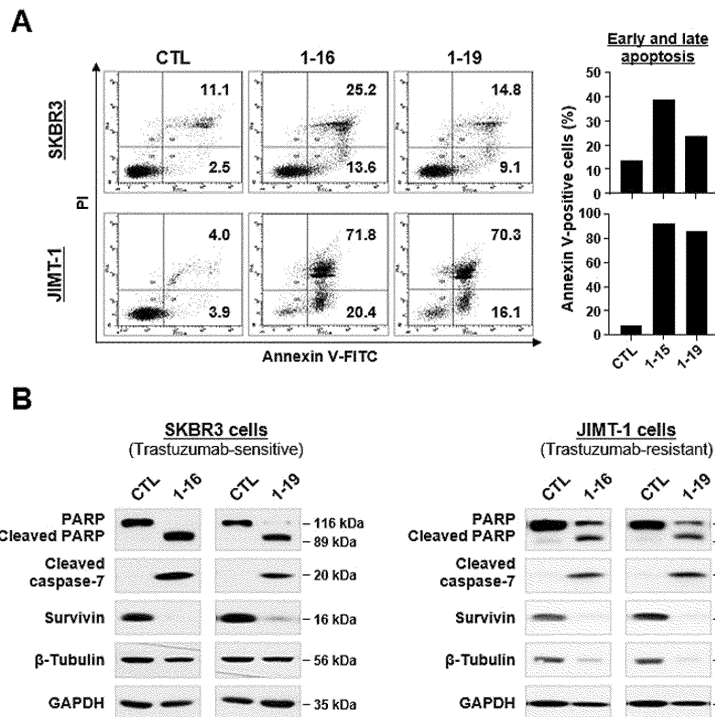
도면3



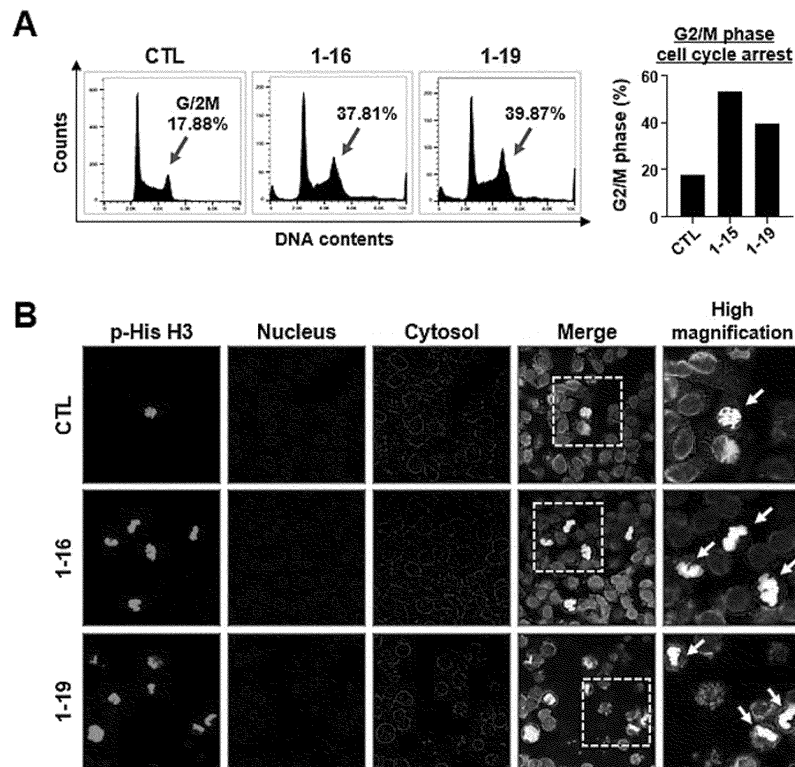
도면4



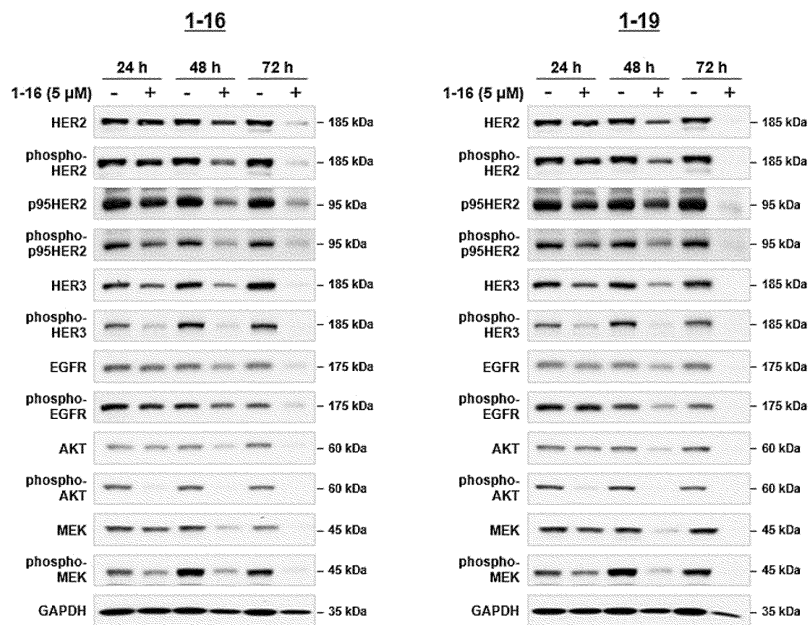
도면5



도면6



도면7



도면8

