

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0058705

(43) 공개일자

2006년05월30일

(21) 출원번호 10-2006-7002540

(22) 출원일자 2006년02월06일

번역문 제출일자 2006년02월06일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/003376

(87) 국제공개번호

WO 2005/014582

국제출원일자 2004년08월05일

국제공개일자

2005년02월17일

(30) 우선권주장

0318422.3

2003년08월06일

영국(GB)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

엔느캥, 로랑 프랑수아 앙드레

프랑스 에프-51689 랑스 비피 1050 라 폼펠 제트.아이.아스트라제네카

파마

(74) 대리인

김성기

김진희

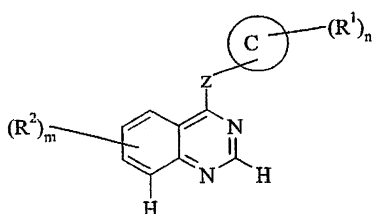
심사청구 : 없음

(54) 혈관형성 억제제로서의 퀴나졸린 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 염; 온혈동물에서의 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능을 생성하는데 사용하기 위한 약제의 제조에서의 이의 용도; 상기 화합물의 제조 방법; 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 함유하는 약학 조성물, 및 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하여 혈관형성을 비롯한 질환 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 또한 화학식 I의 화합물은 암 및 류마티스 관절염을 비롯한 다수의 질환 상태의 치료에 있어서 중요한 성질인 VEGF의 효과를 억제한다:

화학식 I



상기 식에서,

고리 C는 8원, 9원, 10원, 12원 또는 13원 이환 또는 삼환 부분으로, 이 부분은 포화되거나 불포화될 수 있고, 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며, 경우에 따라 독립적으로 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이중 원자를 함유할 수 있고; Z는 -O-, -NH- 또는 -S-이고; n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; m은 0, 1, 2 또는 3이며; R² 및 R¹은 본원에 정의된 바와 같다.

명세서

기술분야

본 발명은 쿠나졸린 유도체, 이의 제조 방법, 활성 성분으로서 이를 함유하는 약학 조성물, 혈관형성 및/또는 증가된 혈관 투과성과 관련된 질환 상태의 치료 방법, 인간을 비롯한 온혈동물에서의 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

정상적인 혈관형성은 배형성 발달, 상처 치유 및 여성의 생식 기능의 여러 성분을 비롯한 각종 단계에서 중요한 역할을 하고 있다. 바람직하지 않거나 또는 병리학적인 혈관형성은 당뇨병성 망막증, 건선, 암, 류마티스성 관절염, 아테롬, 카포시 육종 및 혈관종을 비롯한 질환 상태와 관련되어 있다 [참고 문헌: Fan et al, 1995, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31]. 혈관 투과성의 변형은 정상 및 병리학적 생리학 단계 모두에서 역할을 하는 것으로 판명되었다 [문헌: Cullinan-Bove et al, 1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Senger et al, 1993, *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324]. 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 요소(aFGF 및 bFGF) 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)를 비롯한 시험관내 내피 세포 성장 촉진 활성을 갖는 수 개의 폴리펩티드가 규명되었다. 수용체의 제한된 형질발현에 의하여, FGF와 달리, VEGF의 성장 요소 활성은 내피 세포에 대해 상대적인 특이성을 갖는다. 최근의 증거에 의하면, VEGF가 정상 및 병리학적 혈관형성[문헌: Jakeman et al, 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36:139-155] 및 혈관 투과성[문헌: Connolly et al, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024] 모두에서의 중요한 자극물질이 되는 것으로 나타났다. 항체를 사용한 VEGF의 율혈에 의해 VEGF 작용의 길항작용으로 인해서 종양 성장을 억제할 수 있다 [문헌: Kim et al, 1993, *Nature* 362: 841-844]. 염기성 FGF(bFGF)는 혈관형성의 강력한 자극물질이며[문헌: Hayek et al, 1987, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 147: 876-880], 암을 앓고 있는 환자의 혈청[문헌: Fujimoto et al, 1991, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180: 386-392] 및 소변[문헌: Nguyen et al, 1993, *J. Natl. Cancer. Inst.* 85: 241-242]에서 FGF 농도가 증가되는 것을 판명되었다.

수용체 티로신 키나제(RTK)는 세포의 원형질 막을 통한 생화학적 시그날의 전달에 있어서 중요하다. 이러한 경막 분자는 원형질 막 내의 분절을 통해 세포내 티로신 키나제 도메인에 연결되는 세포외 리간드-결합 도메인으로 이루어지는 것을 특징으로 한다. 수용체로의 리간드 결합에 의해서 수용체 결합된 티로신 키나제 활성이 자극되는데, 이 활성으로 인해서 수용체와 기타의 세포내 분자 모두에서의 티로신 잔기의 인산화 반응이 야기된다. 이러한 티로신 인산화 반응에서의 변화는 각종의 세포 반응을 야기하는 시그날 다단계를 개시하게 된다. 오늘날까지, 아미노산 서열 상동성에 의해 정의되는 19 개 이상의 독특한 RTK 하위군이 판별되었다. 이들 하위군 중 하나는 현재 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt1, 키나제 삽입 도메인 함유 수용체, KDR (또한, 이를 Flk-1로 칭함) 및 기타의 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt4로 이루어진다. 이들 관련 RTK, Flt와 KDR 중 2개는 친화력이 큰 VEGF를 결합시키는 것으로 나타났다 [문헌: De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991, Terman et al, 1992, *Biochem Biophys Res. Comm.* 1992, 187. 1579-1586]. 이형 세포에서 발현되는 이들 수용체에 VEGF가 결합되는 것은 세포 단백질과 칼슘 플럭스의 티로신 인산화 반응 상태의 변화와 관련되어 있다.

본 발명은 혈관형성 및/또는 증가된 혈관 투과성과 관련된 질환 상태, 예컨대 암, 당뇨병, 건선, 류마티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 림프부종, 급성 신증, 만성 신증, 아테롬, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 감염, 과도한 반흔 형성 및 유착, 자궁내막증, 기능부전 자궁 출혈 및 시력 감퇴를 비롯하여 망막 혈관 증식을 갖는 안질환의 치료에 있어서 중요한 성질인 VEGF의 효과를 억제하는 놀라운 화합물을 발견한 것을 토대로 한다.

VEGF는 혈관발생 및 혈관형성을 위한 주요 자극제이다. 이 사이토카인은 내피 세포 증식, 프로테아제 발현 및 이동, 및 세포의 후속 조직화를 유도하여 혈관 싹트기(sprouting) 표현형을 유도하여 모세관을 형성한다 [문헌: Keck, P.J., Hauser,

S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D.T., Science (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hastly, K.A., and Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. and Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.]. 또한, VEGF는 병리적인 혈관형성의 특징인 과투과성, 미성숙 혈관망의 형성을 촉진하는, 상당한 혈관 투과성을 유도한다 [문헌: Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. and Williams, B.J. Physiol. (Lond.), 533: 263-272, 2001].

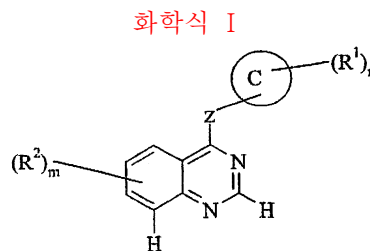
KDR의 활성화만이 내피 세포 증식, 이동 및 생존, 및 혈관 투과성의 유도를 비롯한, VEGF의 주요 표현형 반응 모두를 충분히 촉진시킨다는 것이 드러났다 [문헌: Meyer, M., Clauss, M., Leppl-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Buttner, M., Rziha, H-J., and Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T.F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001].

국제 특허 출원 공보 WO 00/47212에는 VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제에 대해 기재되어 있다. WO 00/47212의 화합물은 VEGF 수용체 티로신 키나제(RTK)에 대한 활성을 보유하여, 이들을 VEGF RTK를 억제하기에 충분한 양으로 사용할 수 있으나, EGF RTK에 대해서는 유의적인 활성을 나타내지 않는다. 이의 VEGF RTK 억제 활성은 KDR 및 Flt-1에 대한 활성으로 인한 것이나, 일반적으로 이들은 KDR에 대해 더 효능이 있다. 일반적으로 이들은 확장된 원형질 약동력학을 가진다. 몇몇 VEGF RTK 억제제는 칼륨 채널 차단제로서 작용한다는 것이 발견되었고, 이는 hERG 분석에서 양성이다; 이러한 활성은 생체 내에서 ECG(심전도) 변화를 일으킬 수 있다. WO 00/47212의 화합물은 염기성 측쇄를 우세하게 가진다.

놀랍게도, 본 발명의 화합물은 KDR 억제제에 대해 매우 효능이 있지만, WO 00/47212의 화합물보다 Flt-1에 대해 더 적은 활성을 가지고, WO 00/47212의 화합물보다 덜 확장된 원형질 약동력학을 가지며, hERG 분석에서 불활성이거나 단지 약하게 활성을 보인다는 것을 본 발명자들이 발견하였다. 본 발명의 화합물은 중성 측쇄를 우세하게 가진다. 본 발명의 화합물은 WO 00/47212의 화합물과 비교했을 때 유리한 독물학적인 프로필을 가진다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 한 측면에 따라, 인간을 비롯한 온혈동물에서의 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능을 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug), 예를 들면 에스테르 또는 아마이드의 용도를 제공한다:



상기 식에서,

고리 C는 8원, 9원, 10원, 12원 또는 13원 이환 또는 삼환 부분으로, 이 부분은 포화되거나 불포화될 수 있고, 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며, 경우에 따라 독립적으로 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이종 원자를 함유할 수 있고;

Z는 -O-, -NH- 또는 -S-이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R^2 는 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬설폰닐, $-NR^3R^4$ {여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^3 및 R^4 는 각각 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타냄}, 또는 R^5X^1 -(여기서, X^1 은 직접 결합, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^6C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^9SO_2-$ 또는 $-NR^{10}-$ (여기서, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^5 는 하기 1)~22)의 기:

1) 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{1-5} 알킬, 옥시라닐 C_{1-4} 알킬 또는 수소;

2) C_{1-5} 알킬 $X^2C(O)R^{11}$ (여기서, X^2 는 $-O-$ 또는 $-NR^{12}-$ (여기서, R^{12} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{11} 은 C_{1-3} 알킬, $-NR^{13}R^{14}$ 또는 $-OR^{15}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 수소, C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타냄);

3) C_{1-5} 알킬 X^3R^{16} (여기서, X^3 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{17}C(O)-$, $-C(O)NR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ 또는 $-NR^{21}-$ (여기서, R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} 및 R^{21} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{16} 은 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환 기를 나타내며, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있고, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

4) C_{1-5} 알킬 $X^4C_{1-5}알킬X^5R^{22}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 X^4 및 X^5 는 각각 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{23}C(O)-$, $-C(O)NR^{24}-$, $-SO_2NR^{25}-$, $-NR^{26}SO_2-$ 또는 $-NR^{27}-$ (여기서, R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} 및 R^{27} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)이고, R^{22} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄);

5) R^{28} (여기서, R^{28} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨)이고, 상기 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

6) C_{1-5} 알킬 R^{28} (여기서, R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음);

7) C_{2-5} 알케닐 R^{28} (여기서, R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음);

8) C_{2-5} 알킬닐 R^{28} (여기서, R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음);

9) R^{29} (여기서, R^{29} 는 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이중 원자를 가지는 5~6원 방향족 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨), 페닐기 또는 피리돈기를 나타내고, 상기 피리돈, 페닐 또는 방향족 복소환 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{30} , R^{31} , R^{32} 및 R^{33} 은 각각 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄) 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 최대 5개의 치환기를 보유할 수 있음);

10) C_{1-5} 알킬 R^{29} (여기서, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

11) C_{2-5} 알케닐 R^{29} (여기서, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

12) C_{2-5} 알킬닐 R^{29} (여기서, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

13) C_{1-5} 알킬 X^6R^{29} (여기서, X^6 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{34}C(O)-$, $-C(O)NR^{35}-$, $-SO_2NR^{36}-$, $-NR^{37}SO_2-$ 또는 $-NR^{38}-$ (여기서, R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} 및 R^{38} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

14) C_{2-5} 알케닐 X^7R^{29} (여기서, X^7 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{39}C(O)-$, $-C(O)NR^{40}-$, $-SO_2NR^{41}-$, $-NR^{42}SO_2-$ 또는 $-NR^{43}-$ (여기서, R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} 및 R^{43} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

15) C_{2-5} 알킬닐 X^8R^{29} (여기서, X^8 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{44}C(O)-$, $-C(O)NR^{45}-$, $-SO_2NR^{46}-$, $-NR^{47}SO_2-$ 또는 $-NR^{48}-$ (여기서, R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} 및 R^{48} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

16) C_{1-4} 알킬 X^9C_{1-4} 알킬 R^{29} (여기서, X^9 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{49}C(O)-$, $-C(O)NR^{50}-$, $-SO_2NR^{51}-$, $-NR^{52}SO_2-$ 또는 $-NR^{53}-$ (여기서, R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} 및 R^{53} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

17) C_{1-4} 알킬 X^9C_{1-4} 알킬 R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알킬;

20) C_{2-5} 알케닐 X^9C_{1-4} 알킬 R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음);

21) C_{2-5} 알킬닐 X^9C_{1-4} 알킬 R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음); 및

22) C_{1-4} 알킬 $R^{54}(C_{1-4}알킬)_q(X^9)_rR^{55}$ (여기서, X^9 는 본원에 정의한 바와 같고, q 는 0 또는 1이고, r 은 0 또는 1이며, R^{54} 및 R^{55} 는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있고, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, R^{54} 는 수소일 수 없음) 중 하나로부터 선택되고;

그리고 추가로, X^1 에 결합된 R^5X^1 -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알킬닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음}를 나타내고;

R^1 은 수소, 옥소, 할로게노, 히드록시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시메틸, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, 아미노, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알킬닐, C_{1-3} 알카노일옥시, 니트로, C_{1-4} 알카노일아미노, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬설파닐, C_{1-4} 알킬설폰닐, C_{1-4} 알킬설폰, 카르바모일, $N-C_{1-4}$ 알킬카르바모일, N,N -디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 아미노설폰닐, $N-C_{1-4}$ 알킬아미노설폰닐, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설폰닐, $N-(C_{1-4}알킬설폰닐)아미노$, $N-(C_{1-4}알킬설폰닐)-N-(C_{1-4}알킬)아미노$, N,N -디($C_{1-4}알킬설폰닐)아미노$, 2개의 고리 C 탄소 원자에 결합된 C_{3-7} 알킬렌 쉐, C_{1-4} 알카노일아미노 C_{1-4} 알킬, 카르복시 또는 $R^{56}X^{10}$ 기{여기서, X^{10} 은 직접 결합, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ 또는 $-NR^{61}-$ (여기서, R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} 및 R^{61} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{56} 은 하기 1)~22)의 기:

1) 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{1-5} 알킬, 옥시라닐 C_{1-4} 알킬 또는 수소;

2) C_{1-5} 알킬 $X^{11}C(O)R^{62}$ (여기서, X^{11} 은 $-O-$ 또는 $-NR^{63}-$ (여기서, R^{63} 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{62} 는 C_{1-3} 알킬, $-NR^{64}R^{65}$ 또는 $-OR^{66}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{64} , R^{65} 및 R^{66} 은 각각 수소, C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타냄);

3) C_{1-5} 알킬 $X^{12}R^{67}$ (여기서, X^{12} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{68}C(O)-$, $-C(O)NR^{69}-$, $-SO_2NR^{70}-$, $-NR^{71}SO_2-$ 또는 $-NR^{72}-$ (여기서, R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{71} 및 R^{72} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{67} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소를 나타내고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4}

알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

4) C_{1-5} 알킬 $X^{13}C_{1-5}$ 알킬 $X^{14}R^{73}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 X^{13} 및 X^{14} 는 각각 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{74}C(O)-$, $-C(O)NR^{75}-$, $-SO_2NR^{76}-$, $-NR^{77}SO_2-$ 또는 $-NR^{78}-$ (여기서, R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} 및 R^{78} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)이고, R^{73} 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄);

5) R^{79} (여기서, R^{79} 는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨)이고, 상기 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

6) C_{1-5} 알킬 R^{79} (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

7) C_{2-5} 알케닐 R^{79} (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 R^{79} (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

9) R^{80} (여기서, R^{80} 은 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이종 원자를 가지는 5~6원 방향족 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨), 페닐기 또는 피리돈기를 나타내고, 피리돈기, 페닐기 또는 방향족 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, $-C(O)NR^{81}R^{82}$, $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{81} , R^{82} , R^{83} 및 R^{84} 는 각각 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄) 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 최대 5개의 치환기를 보유할 수 있음);

10) C_{1-5} 알킬 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

11) C_{2-5} 알케닐 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

12) C_{2-5} 알키닐 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

13) C_{1-5} 알킬 $X^{15}R^{80}$ (여기서, X^{15} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{85}C(O)-$, $-C(O)NR^{86}-$, $-SO_2NR^{87}-$, $-NR^{88}SO_2-$ 또는 $-NR^{89}-$ (여기서, R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} 및 R^{89} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

14) C_{2-5} 알케닐 $X^{16}R^{80}$ (여기서, X^{16} 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{90}C(O)-$, $-C(O)NR^{91}-$, $-SO_2NR^{92}-$, $-NR^{93}SO_2-$ 또는 $-NR^{94}-$ (여기서, R^{90} , R^{91} , R^{92} , R^{93} 및 R^{94} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

15) C_{2-5} 알킬닐 $X^{17}R^{80}$ (여기서, X^{17} 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{95}C(O)-$, $-C(O)NR^{96}-$, $-SO_2NR^{97}-$, $-NR^{98}SO_2-$ 또는 $-NR^{99}-$ (여기서, R^{95} , R^{96} , R^{97} , R^{98} 및 R^{99} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

16) C_{1-4} 알킬 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{80} (여기서, X^{18} 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{100}C(O)-$, $-C(O)NR^{101}-$, $-SO_2NR^{102}-$, $-NR^{103}SO_2-$ 또는 $-NR^{104}-$ (여기서, R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} 및 R^{104} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

17) C_{1-4} 알킬 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설폰, N - C_{1-4} 알킬아미노설폰 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설폰 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설폰, N - C_{1-4} 알킬아미노설폰 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설폰 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알킬;

20) C_{2-5} 알케닐 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

21) C_{2-5} 알킬닐 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음); 및

22) C_{1-4} 알킬 $R^{105}(C_{1-4}알킬)_x(X^{18})_yR^{106}$ (여기서, X^{18} 은 본원에 정의한 바와 같고, x 는 0 또는 1이고, y 는 0 또는 1이며, R^{105} 및 R^{106} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, R^{105} 는 수소일 수 없음) 중 하나로부터 선택되고;

그리고 추가로, X^{10} 에 결합된 $R^{56}X^{10}$ -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알킬닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음}를 나타내고;

단, 하나 이상의 R^1 및/또는 하나 이상의 R^2 는 Q^1X^1 -으로부터 선택되는데, 이 때, X^1 은 본원에 정의한 바와 같고, Q^1 은 하기 1)~11)의 기:

1) C_{1-4} 알킬- Q^{13} - $C(O)$ - C_{1-4} 알킬- Q^{14} (여기서, Q^{13} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기 또는 C_{1-3} 알킬기이고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성할 수 있거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰, C_{1-6} 플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, Q^{14} 는 하나 이상의 질소 원자, 경우에 따라 추가 질소 원자를 함유하는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기로, Q^{14} 는 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합하고, 경우에 따라 Q^{14} 는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰, C_{1-6} 플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유함);

2) Q^2 (여기서, Q^2 는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰, C_{1-6} 플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);

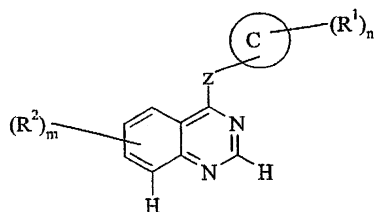
- 3) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 (여기서, W^1 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NQ^3C(O)-$, $-C(O)NQ^4-$, $-SO_2NQ^5-$, $-NQ^6SO_2-$ 또는 $-NQ^7-$ (여기서, Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 및 Q^7 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐 또는 C_{1-4} 할로알킬을 나타냄)을 나타내고, Q^2 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 4) C_{1-5} 알킬 Q^2 (여기서, Q^2 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 5) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서, Q^2 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 6) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서, Q^2 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 7) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서, W^2 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NQ^8C(O)-$, $-C(O)NQ^9-$, $-SO_2NQ^{10}-$, $-NQ^{11}SO_2-$ 또는 $-NQ^{12}-$ (여기서, Q^8 , Q^9 , Q^{10} , Q^{11} 및 Q^{12} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐 또는 C_{1-4} 할로알킬을 나타냄)를 나타내고, Q^2 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 8) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서, W^2 및 Q^2 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 9) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서, W^2 및 Q^2 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 10) C_{1-4} 알킬 $Q^{15}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{16}$ (여기서, W^2 는 본원에 정의한 바와 같고, j 는 0 또는 1이고, k 는 0 또는 1이며, Q^{15} 및 Q^{16} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성할 수 있거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰, C_{1-6} 플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, Q^{15} 는 수소일 수 없고, Q^{15} 및 Q^{16} 중 하나 또는 둘 다는 본원에 정의한 바와 같은 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이어야 하며, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 본원에 정의된 것들 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);
- 11) C_{1-4} 알킬 $Q^{15}C_{1-4}$ 알카노일 Q^{16n} (여기서, Q^{15} 는 본원에 정의한 바와 같으나, 수소는 아니며, Q^{16n} 은 하나 이상의 질소 원자와 경우에 따라 추가 질소 원자를 함유하는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 때, Q^{16n} 은 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합하고, Q^{16n} 은 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유

하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유하며; 단, Q^{15} 및 Q^{16n} 중 하나 또는 둘 다는 본원에 정의한 바와 같은 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이어야 하며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 본원에 정의된 것들 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함) 중 하나로부터 선택되며;

그리고 추가적으로, X^1 에 결합된 Q^1X^1 -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있다.

본 발명의 한 측면에 따라, 인간을 비롯한 온혈동물에서의 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능을 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 또는 이의 프로드러그, 예를 들면 에스테르 또는 아미드의 용도를 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

고리 C는 8원, 9원, 10원, 12원 또는 13원 이환 또는 삼환 부분으로, 이 부분은 포화되거나 불포화될 수 있고, 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며, 경우에 따라 독립적으로 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이종 원자를 함유할 수 있고;

Z는 -O-, -NH- 또는 -S-이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R^2 는 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬설포닐, $-NR^3R^4$ {여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^3 및 R^4 는 각각 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타냄}, 또는 R^5X^1 -(여기서, X^1 은 직접 결합, -O-, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^9SO_2-$ 또는 $-NR^{10}-$ (여기서, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^5 는 하기 1)~22)의 기:

- 1) 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C₁₋₅알킬, 옥시라닐C₁₋₄알킬 또는 수소;
- 2) C₁₋₅알킬X²C(O)R¹¹(여기서, X²는 -O- 또는 -NR¹²-(여기서, R¹²는 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R¹¹은 C₁₋₃알킬, -NR¹³R¹⁴ 또는 -OR¹⁵(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 수소, C₁₋₅알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)를 나타냄);
- 3) C₁₋₅알킬X³R¹⁶(여기서, X³는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- 또는 -NR²¹-(여기서, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R¹⁶은 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환 기를 나타내며, 상기 C₁₋₃알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있고, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);
- 4) C₁₋₅알킬X⁴C₁₋₅알킬X⁵R²²(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 X⁴ 및 X⁵는 각각 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- 또는 -NR²⁷-(여기서, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)이고, R²²는 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄);
- 5) R²⁸(여기서, R²⁸은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨)이고, 상기 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);
- 6) C₁₋₅알킬R²⁸(여기서, R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);
- 7) C₂₋₅알케닐R²⁸(여기서, R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);
- 8) C₂₋₅알키닐R²⁸(여기서, R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);
- 9) R²⁹(여기서, R²⁹는 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이종 원자를 가지는 5~6원 방향족 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨), 페닐기 또는 피리돈기를 나타내고, 상기 피리돈, 페닐 또는 방향족 복소환 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 아미노, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, C₁₋₄히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R³⁰, R³¹, R³² 및 R³³은 각

각 수소, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄) 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 최대 5개의 치환기를 보유할 수 있음);

10) C₁₋₅알킬R²⁹(여기서, R²⁹는 본원에 정의한 바와 같음);

11) C₂₋₅알케닐R²⁹(여기서, R²⁹는 본원에 정의한 바와 같음);

12) C₂₋₅알키닐R²⁹(여기서, R²⁹는 본원에 정의한 바와 같음);

13) C₁₋₅알킬X⁶R²⁹(여기서, X⁶는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- 또는 -NR³⁸-(여기서, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ 및 R³⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R²⁹는 본원에 정의한 바와 같음);

14) C₂₋₅알케닐X⁷R²⁹(여기서, X⁷는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- 또는 -NR⁴³-(여기서, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² 및 R⁴³은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R²⁹는 본원에 정의한 바와 같음);

15) C₂₋₅알키닐X⁸R²⁹(여기서, X⁸는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- 또는 -NR⁴⁸-(여기서, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ 및 R⁴⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R²⁹는 본원에 정의한 바와 같음);

16) C₁₋₄알킬X⁹C₁₋₄알킬R²⁹(여기서, X⁹는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- 또는 -NR⁵³-(여기서, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² 및 R⁵³은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R²⁹는 본원에 정의한 바와 같음);

17) C₁₋₄알킬X⁹C₁₋₄알킬R²⁸(여기서, X⁹ 및 R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, N,N-디(C₁₋₄알킬)아미노, 아미노설포닐, N-C₁₋₄알킬아미노설포닐 및 N,N-디(C₁₋₄알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C₂₋₅알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, N,N-디(C₁₋₄알킬)아미노, 아미노설포닐, N-C₁₋₄알킬아미노설포닐 및 N,N-디(C₁₋₄알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C₂₋₅알키닐;

20) C₂₋₅알케닐X⁹C₁₋₄알킬R²⁸(여기서, X⁹ 및 R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);

21) C₂₋₅알키닐X⁹C₁₋₄알킬R²⁸(여기서, X⁹ 및 R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음); 및

22) C₁₋₄알킬R⁵⁴(C₁₋₄알킬)_q(X⁹)_rR⁵⁵(여기서, X⁹는 본원에 정의한 바와 같고, q는 0 또는 1이고, r은 0 또는 1이며, R⁵⁴ 및 R⁵⁵는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C₁₋₃알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C₁₋₃알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및

C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있고, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, R^{54} 는 수소일 수 없음) 중 하나로부터 선택되고;

그리고 추가로, X^1 에 결합된 R^5X^1 -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)를 나타내고;

R^1 은 수소, 옥소, 할로게노, 히드록시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시메틸, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, 아미노, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-3} 알카노일옥시, 니트로, C_{1-4} 알카노일아미노, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬설파닐, C_{1-4} 알킬설피닐, C_{1-4} 알킬설폰닐, 카르바모일, N - C_{1-4} 알킬카르바모일, N,N -디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 아미노설폰닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설폰닐, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설폰닐, N -(C_{1-4} 알킬설폰닐)아미노, N -(C_{1-4} 알킬설폰닐)- N -(C_{1-4} 알킬)아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬설폰닐)아미노, 2개의 고리 C 탄소 원자에 결합된 C_{3-7} 알킬렌쇄, C_{1-4} 알카노일아미노 C_{1-4} 알킬, 카르복시 또는 $R^{56}X^{10}$ 기{여기서, X^{10} 은 직접 결합, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ 또는 $-NR^{61}-$ (여기서, R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} 및 R^{61} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{56} 은 하기 1)~22)의 기:

1) 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{1-5} 알킬, 옥시라닐 C_{1-4} 알킬 또는 수소;

2) C_{1-5} 알킬 $X^{11}C(O)R^{62}$ (여기서, X^{11} 은 $-O-$ 또는 $-NR^{63}-$ (여기서, R^{63} 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{62} 는 C_{1-3} 알킬, $-NR^{64}R^{65}$ 또는 $-OR^{66}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{64} , R^{65} 및 R^{66} 은 각각 수소, C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타냄);

3) C_{1-5} 알킬 $X^{12}R^{67}$ (여기서, X^{12} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{68}C(O)-$, $-C(O)NR^{69}-$, $-SO_2NR^{70}-$, $-NR^{71}SO_2-$ 또는 $-NR^{72}-$ (여기서, R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{71} 및 R^{72} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{67} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소를 나타내고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

4) C_{1-5} 알킬 $X^{13}C_{1-5}알킬X^{14}R^{73}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 X^{13} 및 X^{14} 는 각각 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{74}C(O)-$, $-C(O)NR^{75}-$, $-SO_2NR^{76}-$, $-NR^{77}SO_2-$ 또는 $-NR^{78}-$ (여기서, R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} 및 R^{78} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)이고, R^{73} 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄);

5) R^{79} (여기서, R^{79} 는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨)이고, 상기 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

6) C_{1-5} 알킬 R^{79} (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

7) C_{2-5} 알케닐 R^{79} (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 R^{79} (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

9) R^{80} (여기서, R^{80} 은 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이중 원자를 가지는 5~6원 방향족 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨), 페닐기 또는 피리돈기를 나타내고, 피리돈기, 페닐기 또는 방향족 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, $-C(O)NR^{81}R^{82}$, $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{81} , R^{82} , R^{83} 및 R^{84} 는 각각 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄) 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 최대 5개의 치환기를 보유할 수 있음);

10) C_{1-5} 알킬 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

11) C_{2-5} 알케닐 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

12) C_{2-5} 알키닐 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

13) C_{1-5} 알킬 $X^{15}R^{80}$ (여기서, X^{15} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{85}C(O)-$, $-C(O)NR^{86}-$, $-SO_2NR^{87}-$, $-NR^{88}SO_2-$ 또는 $-NR^{89}-$ (여기서, R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} 및 R^{89} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

14) C_{2-5} 알케닐 $X^{16}R^{80}$ (여기서, X^{16} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{90}C(O)-$, $-C(O)NR^{91}-$, $-SO_2NR^{92}-$, $-NR^{93}SO_2-$ 또는 $-NR^{94}-$ (여기서, R^{90} , R^{91} , R^{92} , R^{93} 및 R^{94} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

15) C_{2-5} 알키닐 $X^{17}R^{80}$ (여기서, X^{17} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{95}C(O)-$, $-C(O)NR^{96}-$, $-SO_2NR^{97}-$, $-NR^{98}SO_2-$ 또는 $-NR^{99}-$ (여기서, R^{95} , R^{96} , R^{97} , R^{98} 및 R^{99} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

16) C_{1-4} 알킬 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{80} (여기서, X^{18} 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{100}C(O)-$, $-C(O)NR^{101}-$, $-SO_2NR^{102}-$, $-NR^{103}SO_2-$ 또는 $-NR^{104}-$ (여기서, R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} 및 R^{104} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

17) C_{1-4} 알킬 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

20) C_{2-5} 알케닐 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

21) C_{2-5} 알키닐 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음); 및

22) C_{1-4} 알킬 $R^{105}(C_{1-4}알킬)_x(X^{18})_yR^{106}$ (여기서, X^{18} 은 본원에 정의한 바와 같고, x 는 0 또는 1이고, y 는 0 또는 1이며, R^{105} 및 R^{106} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소 환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, R^{105} 는 수소일 수 없음) 중 하나로부터 선택되고;

그리고 추가로, X^{10} 에 결합된 $R^{56}X^{10}$ -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음}를 나타내고;

단, 하나 이상의 R^1 및/또는 하나 이상의 R^2 는 Q^1X^1 -으로부터 선택되는데, 이 때, X^1 은 본원에 정의한 바와 같고, Q^1 은 하기의 기:

C_{1-4} 알킬- $Q^{13n}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬- Q^{14n} (여기서, Q^{13n} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기 또는 C_{1-3} 알킬기이고, 이 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 이 고리기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D

기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, Q¹⁴ⁿ은 하나 이상의 질소 원자와, 경우에 따라 추가 질소 원자를 함유하는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기로, Q¹⁴ⁿ은 질소 원자를 통해 C₁₋₆알카노일에 결합하고, 경우에 따라 Q¹⁴ⁿ은 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설포닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유함)이며;

그리고 추가적으로, X¹에 결합된 Q¹X¹-에서의 C₁₋₄알킬기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 이종 원자를 경우에 따라 포함할 수 있는 9~10원 방향족 이환 부분이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 이종 원자를 포함하는 9~10원 헤테로방향족 이환 부분이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 9~10원 헤테로방향족 이환 부분이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 인돌릴, 퀴놀리닐, 인다졸릴 또는 아자인돌릴이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 인돌릴, 인다졸릴 또는 아자인돌릴이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 인돌릴 또는 아자인돌릴이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 아자인돌릴이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 인돌릴이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 고리 C는 인다졸릴이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, Z는 -O- 또는 -S-이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, Z는 -O-이다.

본 발명의 한 구체예에서, X¹은 직접 결합, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂- 또는 -NR¹⁰-(식 중, R⁶, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₂알킬 또는 C₁₋₂알콕시에틸임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X¹은 직접 결합, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂-(식 중, R⁶ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₂알킬임) 또는 NH이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^1 은 $-O-$, $-S-$, $-NR^6C(O)-$ (식 중, R^6 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬임) 또는 NH 이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^1 은 $-O-$ 또는 $-NR^6C(O)-$ (식 중, R^6 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^1 은 $-O-$ 또는 $-NHC(O)-$ 이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^1 은 $-O-$ 이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, X^1 은 $-O-$ 또는 직접 결합이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^1 은 Q^1X^1 (식 중, Q^1 및 X^1 은 상기에 정의된 바와 같음)이고/이거나, R^1 은 옥소, 히드록시, C_{1-2} 알콕시메틸, 아미노, 할로게노, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, C_{2-3} 알카노일이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, R^1 은 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로게노이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, R^1 은 메틸, 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, R^1 은 메틸 또는 플루오로이다.

본 발명의 한 구체예에서, n 은 3이다.

본 발명의 한 구체예에서, n 은 2이다.

본 발명의 한 구체예에서, n 은 1이다.

본 발명의 한 구체예에서, n 은 0이다.

본 발명의 한 구체예에서, n 은 0, 1 또는 2이다.

본 발명의 한 구체예에서, m 은 1 또는 2이다.

본 발명의 한 구체예에서, m 은 1이다.

본 발명의 한 구체예에서, m 은 2이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^3 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{19}-$ 또는 $-NR^{21}-$ (식 중, R^{19} 및 R^{21} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^3 은 $-O-$ 또는 $-NR^{21}-$ (식 중, R^{21} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^3 은 $-O-$ 이다.

본 발명의 한 구체예에서, 동일하거나 상이할 수 있는 X^4 및 X^5 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^{27}-$ (식 중, R^{27} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, 동일하거나 상이할 수 있는 X^4 및 X^5 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^4 및 X^5 는 각각 -O-이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^6 은 -O-, -S- 또는 $-NR^{38}-$ (식 중, R^{38} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^6 은 -O- 또는 $-NR^{38}-$ (식 중, R^{38} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^6 은 -O-이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^7 은 -O-, -S- 또는 $-NR^{43}-$ (식 중, R^{43} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^7 은 -O- 또는 $-NR^{43}-$ (식 중, R^{43} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^7 은 -O-이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^8 은 -O-, -S- 또는 $-NR^{48}-$ (식 중, R^{48} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^8 은 -O- 또는 $-NR^{48}-$ (식 중, R^{48} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^8 은 -O-이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^9 은 -O-, -S- 또는 $-NR^{53}-$ (식 중, R^{53} 은 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 알콕시에틸임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^9 은 -O- 또는 $-NR^{53}-$ (식 중, R^{53} 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬임)이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^9 은 -O-이다.

본 발명의 한 구체예에서, X^{28} 은 피롤리딘, 피페라지, 피페리딘, 이미다졸, 1,3-디옥솔란-2-일, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노이며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시 C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬설포닐 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노, 디(C_{1-3} 알킬)아미노, C_{1-3} 알킬아미노 C_{1-3} 알킬, 디(C_{1-3} 알킬)아미노 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노 C_{1-3} 알콕시, 디(C_{1-3} 알킬)아미노 C_{1-3} 알콕시 및 $-(O-)_f$ (C_{1-3} 알킬) $_g$ 고리 D 기(식 중, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이고, 고리 D는 피롤리딘, 피페라지, 피페리딘, 이미다졸리딘, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되는 복소환기이며, 이 고리기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, R^{28} 은 피롤리딘, 피페라지, 피페리딘, 1,3-디옥솔란-2-일, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노이며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시 C_{1-3} 알킬 및 C_{1-2} 알킬설포닐 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, R^{29} 은 페닐, 피리딜, 이미다졸, 티아졸 또는 트리아졸 기이며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 시아노 및 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (식 중, R^{32} 및 R^{33} 은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, R^{54} 및 R^{55} 는 각각 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되며, 이 기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 알콕시 C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 알킬설포닐 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐 및 $-(O-)_f(C_{1-3}알킬)_g$ 고리 D 기(식 중, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이고, 고리 D는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노로부터 선택되고, 상기 고리기는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, R^2 는 Q^1X^1 (식 중, Q^1 및 X^1 은 상기에 정의된 바와 같음)이고/이거나;

R^2 는 6,7-메틸렌디옥시, 6,7-에틸렌디옥시, 히드록시, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1 -[식 중, X^1 은 상기에 정의된 바와 같고, R^5 는 메틸, 에틸, 벤질, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸설포닐)에틸, 2-(메틸설포닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, 2-(N,N-디메틸설포닐)에틸, 2-(N-메틸설포닐)에틸, 2-설포닐에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 2-(에틸아미노)에틸, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸, 2-(N,N-디에틸아미노)에틸, 2-(N-메틸-N-메틸설포닐아미노)에틸, 3-(N-메틸-N-메틸설포닐아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 2-(메틸피페리디노)에틸, 2-(에틸피페리디노)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 2-((2-메틸설포닐)에틸피페리디노)에틸, 3-((2-메틸설포닐)에틸피페리디노)프로필, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, (1-(2-메틸설포닐에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸설포닐에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸설포닐에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸설포닐에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸설포닐에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸설포닐에틸)피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, (피롤리딘-2-일)메틸, (2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(R)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5S)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-메틸티아졸-4-일메틸, 2-아세트아미도티아졸-4-일메틸, 1-메틸이미다졸-2-일메틸, 2-(이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-메틸이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-에틸이미다졸-1-일)에틸, 3-(2-메틸이미다졸-1-일)프로필, 3-(2-에틸이미다졸-1-일)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(메틸설포닐)프로필, 3-(메틸설포닐)프로필, 3-(에틸설포닐)프로필, 3-(에틸설포닐)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((N-(1-메틸이미다졸-4-일설포닐)-N-메틸)아미노)에틸, 2-((N-(3-모르폴리노프로필설포닐)-N-메틸)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2R)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2R)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2R)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2S)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2R)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필 또는 (2S)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필임]이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^2 는 Q^1X^1 (식 중, Q^1 및 X^1 은 상기에 정의된 바와 같음)이고/이거나, R^2 는 6,7-메틸렌디옥시, 6,7-에틸렌디옥시, 히드록시, C_{1-3} 알킬, 아미노 또는 R^5X^1 -[식 중, X^1 은 -O-이고, R^5 는 메틸, 에틸, 벤질, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 2-(메틸설포닐)에틸, 2-(메틸설포닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, 2-(N,N-디메틸설포닐)에틸, 2-(N-메틸설포닐)에틸]

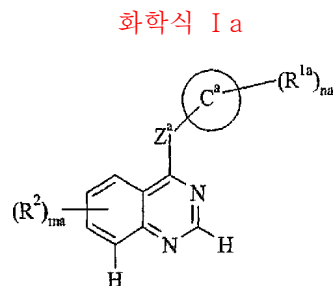
에틸, 2-설펜모일에틸, 2-(메틸아미노)에틸, 2-(에틸아미노)에틸, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸, 2-(N,N-디에틸아미노)에틸, 2-(N-메틸-N-메틸설펜모일아미노)에틸, 3-(N-메틸-N-메틸설펜모일아미노)프로필, 2-모르폴리노에틸, 3-모르폴리노프로필, 2-피페리디노에틸, 2-(메틸피페리디노)에틸, 2-(에틸피페리디노)에틸, 2-((2-메톡시에틸)피페리디노)에틸, 2-((2-메틸설펜모일)에틸피페리디노)에틸, 3-((2-메틸설펜모일)에틸피페리디노)프로필, (1-시아노메틸피페리딘-3-일)메틸, (1-시아노메틸피페리딘-4-일)메틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)에틸, 2-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)에틸, 3-(1-시아노메틸피페리딘-3-일)프로필, 3-(1-시아노메틸피페리딘-4-일)프로필, ((2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸, ((2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸, (1-(2-메틸설펜모일에틸)피페리딘-3-일)메틸, (1-(2-메틸설펜모일에틸)피페리딘-4-일)메틸, 2-((2-메틸설펜모일에틸)피페리딘-3-일)에틸, 2-((2-메틸설펜모일에틸)피페리딘-4-일)에틸, 3-((2-메틸설펜모일에틸)피페리딘-3-일)프로필, 3-((2-메틸설펜모일에틸)피페리딘-4-일)프로필, 2-(피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)에틸, 3-(1-(2-시아노에틸)피페리딘-4-일옥시)프로필, 2-(피페라진-1-일)에틸, (피롤리딘-2-일)메틸, (2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, 5(R)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (5S)-(2-옥소-테트라히드로-2H-피롤리딘-5-일)메틸, (1,3-디옥솔란-2-일)메틸, 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸, 2-(2-메톡시에틸아미노)에틸, 2-(N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노)에틸, 2-(2-히드록시에틸아미노)에틸, 3-(2-메톡시에틸아미노)프로필, 3-(N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노)프로필, 3-(2-히드록시에틸아미노)프로필, 2-메틸티아졸-4-일메틸, 2-아세트아미도티아졸-4-일메틸, 1-메틸이미다졸-2-일메틸, 2-(이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-메틸이미다졸-1-일)에틸, 2-(2-에틸이미다졸-1-일)에틸, 3-(2-메틸이미다졸-1-일)프로필, 3-(2-에틸이미다졸-1-일)프로필, 2-(1,2,3-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,3-트리아졸-2-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 2-(1,2,4-트리아졸-4-일)에틸, 4-피리딜메틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(4-피리딜)프로필, 2-(4-피리딜옥시)에틸, 2-(4-피리딜아미노)에틸, 2-(4-옥소-1,4-디히드로-1-피리딜)에틸, 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)에틸, 3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)프로필, 2-티오모르폴리노에틸, 3-티오모르폴리노프로필, 2-(1,1-디옥소티오모르폴리노)에틸, 3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로필, 2-(2-메톡시에톡시)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 3-(메틸설펜모일)프로필, 3-(메틸설펜모일)프로필, 3-(에틸설펜모일)프로필, 3-(에틸설펜모일)프로필, 2-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 모르폴리노, 2-((N-(1-메틸이미다졸-4-일설펜모일)-N-메틸)아미노)에틸, 2-((N-(3-모르폴리노프로필설펜모일)-N-메틸)아미노)에틸, 3-(4-옥시도모르폴리노)프로필, 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에틸, 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)프로필, 2-(2-모르폴리노에톡시)에틸, 3-(2-모르폴리노에톡시)프로필, 2-(테트라히드로피란-4-일옥시)에틸, 3-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로필, 2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)비닐, 3-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)프로프-2-엔-1-일, 1-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 1-(2-티오모르폴리노에틸)피페리딘-4-일메틸, 3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2R)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, (2S)-3-모르폴리노-2-히드록시프로필, 3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2R)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, (2S)-3-피페리디노-2-히드록시프로필, 3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필, (2R)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필 또는 (2S)-3-(1-메틸피페라진-4-일)-2-히드록시프로필임]이다.

본 발명의 한 구체예에서, R²는 퀴나졸린 고리의 6번 및/또는 7번 위치에 위치한다.

본 발명의 한 구체예에서, R²는 Q¹X¹(식 중, Q¹ 및 X¹은 상기에 정의된 바와 같음)이고/이거나, R²는 메톡시이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물이 제공된다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 Ia의 화합물 및 이의 염과, 이들의 프로드럭, 예를 들어 에스테르, 아마이드 및 설펜아이드, 바람직하게는 에스테르 및 아마이드가 제공된다.



상기 식에서,

고리 C^a는 인돌릴, 인다졸릴 또는 아자인돌릴이고;

R^{1a}는 옥소, 히드록시, C₁₋₂알콕시메틸, 아미노, 할로게노, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, C₁₋₃알카노일 및 Q¹X¹(식 중, Q¹ 및 X¹은 상기에 정의된 바와 같음)로부터 선택되고;

R²는 상기에 정의된 바와 같고;

ma는 0, 1, 2 또는 3이고;

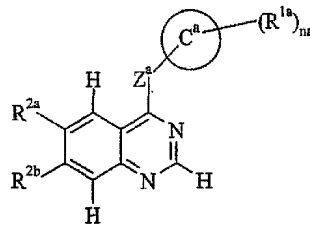
Z^a는 -O- 또는 -S-이고;

na는 0, 1 또는 2이며;

단, 적어도 1개의 R²는 R²의 정의에서 상기에 정의된 바와 같은 Q¹X¹로부터 선택되고/되거나, R^{1a}는 상기에 정의된 바와 같은 Q¹X¹로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 염과, 이들의 프로드럭, 예를 들어 에스테르, 아미드 및 설페이드, 바람직하게는 에스테르 및 아미드가 제공된다.

화학식 II



상기 식에서,

고리 C^a는 인돌릴, 인다졸릴 또는 아자인돌릴이고;

R^{1a}는 옥소, 히드록시, C₁₋₂알콕시메틸, 아미노, 할로게노, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, C₁₋₃알카노일 및 Q¹X¹(식 중, Q¹ 및 X¹은 상기에 정의된 바와 같음)로부터 선택되고; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬설페닐, -NR^{3a}R^{4a}(식 중, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{3a} 및 R^{4a}는 각각 수소 또는 C₁₋₃알킬임), 및 Q¹X¹(식 중, Q¹ 및 X¹은 상기에 정의된 바와 같음)로부터 선택되고;

Z^a는 -O- 또는 -S-이고;

na는 0, 1 또는 2이며;

단, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 하나는 Q¹X¹(식 중, Q¹ 및 X¹은 상기에 정의된 바와 같음)이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 하나가 Q¹X¹이고 Q¹ 및 X¹이 상기에 정의된 바와 같은, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IIa의 화합물이 제공된다.

본 발명의 한 구체예에서, Z^a 는 -O-이다.

본 발명의 한 구체예에서, C^a 는 인돌-5-일, 인돌-6-일, 7-아자인돌-5-일, 인다졸-5-일, 인다졸-6-일이다.

본 발명의 한 구체예에서, C^a 는 인돌-5-일, 7-아자인돌-5-일 또는 인다졸-5-일이다.

본 발명의 한 구체예에서, C^a 는 인돌-5-일 또는 인돌-6-일이다.

본 발명의 한 구체예에서, C^a 는 인돌-5-일이다.

본 발명의 한 구체예에서, C^a 는 7-아자인돌-5-일이다.

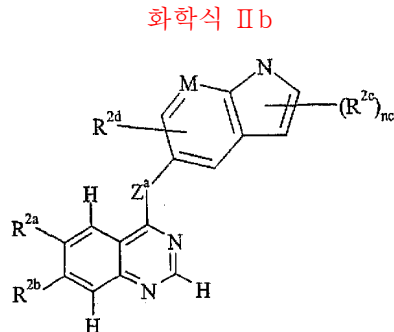
본 발명의 한 구체예에서, R^{1a} 는 할로게노 또는 C_{1-3} 알킬이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^{1a} 는 플루오로 또는 메틸이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^{2a} 는 메톡시이고 R^{2b} 는 Q^1X^1 (식 중, Q^1 및 X^1 은 상기에 정의된 바와 같음)이다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, R^{2b} 는 메톡시이고 R^{2a} 는 Q^1X^1 (식 중, Q^1 및 X^1 은 상기에 정의된 바와 같음)이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 IIb 및 이의 염과, 이들의 프로드럭, 예를 들어 에스테르, 아마이드 및 설페이드, 바람직하게는 에스테르 및 아마이드가 제공된다.



상기 식에서,

M은 -CH- 또는 -N-이고;

nc 는 0, 1 또는 2이고;

R^{2c} 는 5원 고리의 탄소 원자에 결합되고 수소 및 메틸로부터 선택되고;

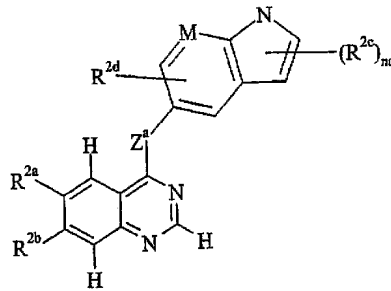
R^{2d} 는 6원 고리의 탄소 원자에 결합되고 수소 및 플루오로로부터 선택되고;

Z^a , R^{2a} 및 R^{2b} 는 상기에 정의된 바와 같고;

단, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 하나는 Q^1X^1 (식 중, Q^1 및 X^1 은 상기에 정의된 바와 같음)이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 II d의 화합물 및 이의 염과, 이들의 프로드럭, 예를 들어 에스테르, 아마이드 및 설파이드, 바람직하게는 에스테르 및 아마이드가 제공된다.

화학식 II d



상기 식에서,

M은 -CH- 또는 -N-이고;

nc는 0, 1 또는 2이고;

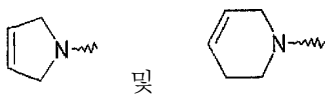
Z^a는 -O- 또는 -S-이고;

R^{2c}는 5원 고리의 탄소 원자에 결합되고 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R^{2d}는 6원 고리의 탄소 원자에 결합되고 수소 및 플루오로로부터 선택되고;

R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고 다른 하나는 Q¹X¹이며, 여기서 X¹은 상기에 정의된 바와 같고, Q¹은 하기 1)~11)의 기 중 하나로부터 선택된다:

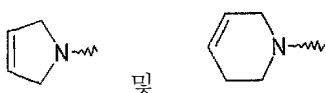
1) C₁₋₄알킬-Q¹³-C(O)-C₁₋₄알킬-Q¹⁴(식 중, Q¹³은 상기에 정의된 바와 같고 Q¹⁴는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



및

로부터 선택되며, Q¹⁴는 질소 원자를 통해 C₁₋₆알카노일에 결합됨);

2) Q²(식 중, Q²는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



및

로부터 선택되는 5~6원 복소환기이고, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₁₋₆알카노일C₁₋₆알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유하고 경우에 따라 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬

설폰닐, C₁₋₆플루오로알킬설폰닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D 기(식 중, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이고, 고리 D는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 이중 원자를 갖는 5~6원의 포화 또는 부분 불포화 복소환기이며, 상기 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 더 보유함);

3) C₁₋₅알킬W¹Q²(식 중, W¹ 및 Q²는 상기에 정의된 바와 같음);

4) C₁₋₅알킬Q²(식 중, Q²는 상기에 정의된 바와 같음);

5) C₂₋₅알케닐Q²(식 중, Q²는 상기에 정의된 바와 같음);

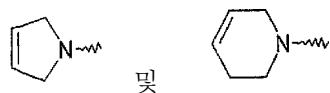
6) C₂₋₅알키닐Q²(식 중, Q²는 상기에 정의된 바와 같음);

7) C₁₋₄알킬W²C₁₋₄알킬Q²(식 중, W² 및 Q²는 상기에 정의된 바와 같음);

8) C₂₋₅알케닐W²C₁₋₄알킬Q²(식 중, W² 및 Q²는 상기에 정의된 바와 같음);

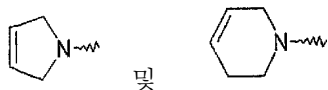
9) C₂₋₅알키닐W²C₁₋₄알킬Q²(식 중, W² 및 Q²는 상기에 정의된 바와 같음);

10) C₁₋₄알킬Q¹⁵(C₁₋₄알킬)_j(W²)_kQ¹⁶(식 중, W²는 상기에 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이고, k는 0 또는 1이고, Q¹⁵ 및 Q¹⁶은 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



로부터 선택되는 5~6원 복소환기로부터 선택되며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설폰닐, C₁₋₆플루오로알킬설폰닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D 기(식 중, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이고, 고리 D는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 이중 원자를 갖는 5~6원의 포화 또는 부분 불포화 복소환기이며, 상기 복소환기는 C₁₋₄알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, Q¹⁵ 및 Q¹⁶ 중 하나 또는 둘 다는 상기에 정의된 바와 같은 5~6원 복소환기여야 하며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₁₋₆알카노일C₁₋₆알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유하고 경우에 따라 상기에 정의된 것으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);

11) C₁₋₄알킬Q¹⁵C₁₋₄알카노일Q¹⁶ⁿ(식 중, Q¹⁵는 상기에 정의된 바와 같고, Q¹⁶ⁿ은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐

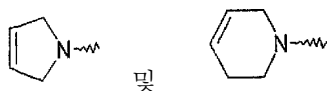


로부터 선택되는 5~6원 복소환기이며,

Q^{16n} 은 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합되고, Q^{16n} 은 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰일, C_{1-6} 플루오로알킬설폰일, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰일 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D 기(식 중, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이고, 고리 D는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 이종 원자를 갖는 5~6원의 포화 또는 부분 불포화 복소환기이며, 상기 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 보유하며; 단, Q^{15} 및 Q^{16} 중 하나 또는 둘 다는 상기에 정의된 바와 같은 5~6원 복소환기여야 하며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유하고 경우에 따라 상기에 정의된 것으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가 치환기를 보유하며; 또한, X^1 에 결합되는 Q^1X^1- 내의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음).

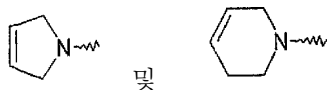
본 발명의 한 구체예에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q^1X^1 이며, 여기서 X^1 은 $-O-$ 이고, Q^1 은 하기 1)~6)의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) C_{1-4} 알킬- Q^{13} -C(O)- C_{1-4} 알킬- Q^{14} (식 중, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



로부터 선택되며, Q^{14} 는 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합됨);

2) Q^2 (식 중, Q^2 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



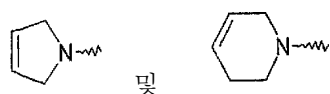
로부터 선택되는 5~6원 복소환기이고, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰일, C_{1-6} 플루오로알킬설폰일, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4}

알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D 기(식 중, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이고, 고리 D는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 이중 원자를 갖는 5~6원의 포화 또는 부분 불포화 복소환기이며, 상기 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 더 보유함);

3) C_{1-5} 알킬 Q^2 (식 중, Q^2 는 상기에 정의된 바와 같음);

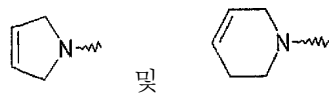
4) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (식 중, W^2 및 Q^2 는 상기에 정의된 바와 같음);

5) C_{1-4} 알킬 $Q^{15}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{16}$ (식 중, W^2 는 상기에 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이고, k는 0 또는 1이고, Q^{15} 및 Q^{16} 은 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



로부터 선택되는 5~6원 복소환기로부터 선택되며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성할 수 있거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D 기(식 중, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이고, 고리 D는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 이중 원자를 갖는 5~6원의 포화 또는 부분 불포화 복소환기이며, 상기 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음)로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, Q^{15} 및 Q^{16} 중 하나 또는 둘 다는 상기에 정의된 바와 같은 5~6원 복소환기여야 하며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유하고 경우에 따라 상기에 정의된 것으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);

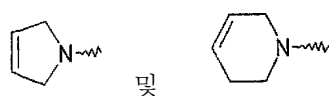
6) C_{1-4} 알킬 $Q^{15}C_{1-4}$ 알카노일 Q^{16n} (식 중, Q^{15} 는 상기에 정의된 바와 같고, Q^{16n} 은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐



로부터 선택되는 5~6원 복소환기이며, Q^{16n} 은 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합되고, Q^{16n} 은 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬,

디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g고리 D 기(식 중, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이고, 고리 D는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 이종 원자를 갖는 5~6원의 포화 또는 부분 불포화 복소환기이며, 상기 복소환기는 C₁₋₄알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보 유할 수 있음)로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 보유하며; 단, Q¹⁵ 및 Q¹⁶ 중 하나 또는 둘 다는 상기에 정의 된 바와 같은 5~6원 복소환기여야 하며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환 기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₂₋₄알카노일C₁₋₃알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유하고 경 우에 따라 상기에 정의된 것으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가 치환기를 보유하며; 또한, X¹에 결합되는 Q¹X¹- 내의 임의의 C₁₋₅알킬, C₂₋₅알케닐 또는 C₂₋₅알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음).

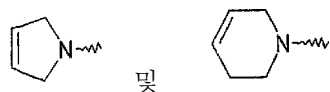
본 발명의 한 구체예에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q¹X¹이며, 여기서 X¹은 -O-이고, Q¹은 C₁₋₄알 킬-Q¹³-C(O)-C₁₋₄알킬-Q¹⁴(식 중, Q¹³ 및 Q¹⁴는 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



로부터 선택되며, Q¹⁴는 질소 원자를 통해 C₁₋₆알카노일에 결합됨)이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q¹X¹이며, 여기서 X¹은 -O-이고, Q¹은 하기의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q²(식 중, Q²는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,

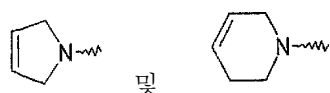


로부터 선택되는 5~6원 복소환기이고, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시로부터 선택되는 1개의 치환기 를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₂₋₄알카노일C₁₋₃알킬로부터 선택되는 1개의 치환기를 보유함); 및

2) C₁₋₅알킬Q²(식 중, Q²는 상기에 정의된 바와 같음).

본 발명의 한 구체예에서, R^{2a}는 메톡시이다.

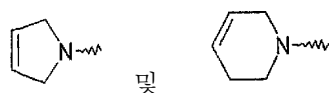
본 발명의 한 구체예에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q¹X¹이며, 여기서 X¹은 -O-이고, Q¹은 C₁₋₄알 킬-Q¹³ⁿ-C(O)-C₁₋₄알킬-Q¹⁴ⁿ이고, Q¹³ⁿ 및 Q¹⁴ⁿ은 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



로부터 선택되며, 상기 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알 킬설폰일, C₁₋₄플루오로알킬설폰일, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬,

C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며; 단, Q¹³ⁿ 및 Q¹⁴ⁿ 중 적어도 하나는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₄플루오로알킬, C₁₋₄알카노일, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬설포닐 및 C₁₋₄플루오로알킬설포닐로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 보유하고, 또한, X¹에 결합되는 Q¹X¹- 내의 임의의 C₁₋₄알킬기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음).

본 발명의 한 구체예에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q¹X¹이며, 여기서 X¹은 -O-이고, Q¹은 C₁₋₄알킬-Q¹³ⁿ-C(O)-C₁₋₄알킬-Q¹⁴ⁿ이고, Q¹³ⁿ 및 Q¹⁴ⁿ은 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



로부터 선택되며, 상기 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₄알카노일, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬설포닐, C₁₋₄플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며; 단, Q¹³ⁿ 및 Q¹⁴ⁿ 중 적어도 하나는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₄알카노일, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬설포닐 및 C₁₋₄플루오로알킬설포닐로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 보유하고; 또한, X¹에 결합되는 Q¹X¹- 내의 임의의 C₁₋₄알킬기는 히드록시, 할로게노 및 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음).

본 발명의 화합물의 예는

7-({1-[(4-아세틸피페라진-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌)-5-일옥시]-6-메톡시퀴나졸린,

4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌)-5-일옥시]-6-메톡시-7-{{1-[(피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,

4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌)-5-일옥시]-6-메톡시-7-{{1-[(피페리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,

4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌)-5-일옥시]-6-메톡시-7-{{1-[(모르폴린-4-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,

4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌)-5-일옥시]-6-메톡시-7-({1-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)퀴나졸린,

(3S)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌)-5-일옥시]-7-({1-[(3-히드록시피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

7-({1-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌)-5-일옥시]-6-메톡시-퀴나졸린, 및

이들의 염을 포함한다.

본 발명의 화합물의 예는

7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(3-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-7-([1-피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-6-일)옥시]-7-([1-피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-7-([1-피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시]퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(3-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 4-[(2,3-디메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-4-[(2,3-디메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-7-(2-[4-(피롤리딘-1-일아세틸)피페라진-1-일]에톡시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린, 및
 이들의 염을 포함한다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은

4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,

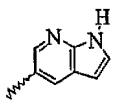
7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린, 및

이들의 염을 포함한다.

혼동을 피하기 위해, 본 발명의 명세서에서는 "상기에 정의된 바와 같음"은 각각의 그리고 모든 기 정의의 바람직한 정의 뿐 아니라, 최초에 기재된 광의의 정의를 포함하는 것으로 한다.

본 명세서에서는 특별한 언급이 없는 한, 용어 "알킬"의 예로는 직쇄형 및 분지쇄형 알킬기 모두를 의미하나, 각각의 알킬기, 예컨대 "프로필"은 직쇄형 알킬기만 해당된다. 유사한 명명은 기타의 일반적인 명칭에도 적용된다. 특별한 언급이 없는 한, 용어 "알킬"은 C_1 - C_6 , 바람직하게는 C_1 - C_4 인 것이 이롭다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 특별한 언급이 없는 한 "알킬"-O-기를 의미하며, 여기서 "알킬"은 상기에 정의된 바와 같다. 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 특별한 언급이 없는 한, C_6 - C_{10} 아릴기를 의미하는 것으로서, 필요할 경우, 이는 할로게노, 알킬, 알콕시, 니트로, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있으며, 여기서 알킬 및 알콕시는 상기에 정의된 바와 같다. 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴옥시"는 특별한 언급이 없는 한, "아릴"-O-기를 의미하며, 여기서 "아릴"은 상기에 정의된 바와 같다. 본 명세서에서 사용된 용어 "설폰닐옥시"는 알킬설폰닐옥시 및 아릴설폰닐옥시기를 의미하는 것으로서, 여기서 "알킬" 및 "아릴"은 상기에 정의된 바와 같다. 본 명세서에서 사용된 용어 "알카노일"은 특별한 언급이 없는 한, 포르밀 및 알킬C=O 기이고, 여기서 "알킬"은 상기에서 정의된 바와 같으며, 예를 들면 C_2 알카노일은 에타노일이고, 이는 $CH_3C=O$ 이고, C_1 알카노일은 포르밀이고, 이는 CHO 를 의미한다. 부타노일은 $CH_3-CH_2-CH_2-C(O)$ 를 의미하고, 이소부티릴은 $(CH_3)_2-CH-C(O)$ 를 의미한다. 본 명세서에서, 특별한 언급이 없는 한, 용어 "알케닐"은 직쇄형 및 분지쇄형 알케닐기를 의미하나, 각각의 알케닐기, 예컨대 2-부테닐은 직쇄형만을 지칭하는 것이다. 특별한 언급이 없는 한, 용어 "알케닐"은 C_2 - C_5 , 바람직하게는 C_3 - C_4 이다. 본 명세서에서, 특별한 언급이 없는 한, 용어 "알키닐"로는 직쇄형 및 분지쇄형 알키닐기를 의미하나, 각각의 알키닐기, 예컨대 2-부티닐은 직쇄형만을 지칭하는 것이다. 특별한 언급이 없는 한, 용어 "알키닐"은 C_2 - C_5 , 바람직하게는 C_3 - C_4 를 칭하는 것이다. 특별한 언급이 없는 한, 용어 "할로알킬"은 상기에 정의된 바와 같이 1 이상의 할로게노기, 예컨대 트리플루오로메틸을 포함하는 알킬기이다.

본 명세서에서, 아자인돌릴이란 용어는 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘) 부분을 의미하며, 유사한 명명법이 유사한 기에 적용된다. 예를 들어, 7-아자인돌-5-일은 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이고, 하기 화학식으로 표시되는 기이다.



본 발명에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 호변이성체의 현상을 나타내며, 본 명세서에서의 화학식에서는 가능한 1종의 호변이성체 형태만을 나타낸다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성을 억제하며, 화학식에 사용된 임의의 1종의 호변이성체 형태에 한정되지 않는 것으로 이해한다. 본 명세서에서의 화학식은 가능한 1종의 호변이성체만을 나타낼 수 있으나, 이는 본 명세서에서 화학식으로 도시가 가능한 형태만이 아니라 가능한 모든 호변이성체 형태 모두를 포함하는 것으로 이해하여야만 한다.

화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있는 것을 알 수 있다. 이러한 비대칭 탄소 원자는 또한 전술한 호변이성체를 포함할 수 있으며, 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성을 억제하는 임의의 호변이성체 형태 뿐 아니라, 임의의 키랄 형태(순수한 부분입체 이성체, 스칼레미(scalemic) 및 라세미 혼합물 포함)도 포함하며, 화학식에 사용된 임의의 호변이성체 형태 또는 키랄 형태에만 한정되는 것이 아닌 것으로 이해한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성을 억제하는 모든 광학 이성체 및 부분입체 이성체를 포함하는 것으로 이해한다. 또한, 키랄 화합물의 명칭에서 (R,S)는 임의의 스칼레미 또는 라세미 혼합물을 지칭하는 것인 반면, (R) 및 (S)는 거울상 이성체를 나타내는 것이다. 명칭에서 (R,S), (R) 또는 (S)의 부재는 그 명칭이 임의의 스칼레미 또는 라세미 혼합물을 의미하는 것이며, 여기서 스칼레미 혼합물은 임의의 상대적 비율로 R 및 S 거울상 이성체를 함유하는 것이며, 라세미 혼합물은 50:50 비율의 R 및 S의 거울상 이성체를 포함하는 것으로 이해한다.

또한, 화학식 I의 특성의 화합물 및 이의 염은 비용매화 형태 뿐 아니라, 용매화 형태, 예를 들면 수화된 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성을 억제하는 이러한 용매화된 형태 모두를 포함하는 것으로 이해한다.

혼동을 피하기 위해, X^1 이 예를 들면, 화학식 $-NR^6C(O)-$ 의 기인 경우, 퀴나졸린 고리에 결합된 것은 R^6 기를 포함하는 질소 원자이고, 카르보닐 $[C(O)]$ 기는 R^5 에 결합되는 반면, X^1 이 예를 들어 화학식 $-C(O)NR^7-$ 의 기인 경우, 퀴나졸린 고리에 결합된 것은 카르보닐기이고, R^7 기를 포함하는 질소 원자는 R^5 에 결합된다. $-NR^9SO_2-$ 및 $-SO_2NR^8-$ 과 같은 X^1 결합기의 2개의 원자에도 유사하게 적용할 수 있다. X^1 이 $-NR^{10}-$ 인 경우, 퀴나졸린 고리와 R^5 에 결합되는 것은 R^{10} 기를 포함하는 질소 원자이다. 기타의 기에도 유사한 방식으로 적용할 수 있다. 또한, X^1 이 $-NR^{10}-$ 이고, R^{10} 이 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬이면, X^1 의 질소 원자에 결합된 것은 C_2-C_3 알킬 부분이고, 기타의 기에도 유사한 방식으로 적용할 수 있다.

혼동을 피하기 위해, 화학식 I의 화합물에서 R^5 가 예를 들면, 화학식 C_1-C_3 알킬 X^9 C_1-C_3 알킬 R^{29} 의 기인 경우, X^1 에 결합되는 것은 말단 C_1-C_3 알킬 부분이고, R^5 가 예를 들면 화학식 C_2-C_5 알케닐 R^{28} 인 경우, X^1 에 결합되는 것은 C_2-C_5 알케닐 부분이고, 기타의 기에도 유사한 방식으로 적용할 수 있다. R^5 가 1- R^{29} 프로프-1-엔-3-일인 경우, R^{29} 기가 결합되는 것은 첫번째 탄소이고, X^1 에 결합되는 것은 세번째 탄소이며, 기타의 기에도 유사한 방식으로 적용할 수 있다.

혼동을 피하기 위해, 화학식 I의 화합물에서, R^5 가 예를 들어 R^{28} 이고, R^{28} 이 $-(O-)_f(C_1-C_4 \text{ 알킬})_g$ 고리 D기를 포함하는 피롤리디닐 고리에서, 피롤리디닐 고리에 결합된 것이 고리 D일 때, f 및 g가 모두 0이 아닌 경우 피롤리디닐 고리에 결합된 것은 $-O-$ 또는 C_1-C_4 알킬이며, 기타의 기에도 유사한 방식으로 적용할 수 있다.

혼동을 피하기 위해, R^{29} 가 C_1-C_4 아미노알킬 치환기를 포함하는 경우, R^{29} 에 결합되어 있는 것은 C_1-C_4 알킬 부분인 반면, R^{29} 가 C_1-C_4 알킬아미노 치환기를 포함하는 경우, R^{29} 에 결합되어 있는 것은 아미노 부분이고, 기타의 기에서 유사한 방식으로 적용할 수 있는 것으로 이해한다.

혼동을 피하기 위해, R^{28} 이 C_1-C_4 알콕시 C_1-C_4 알킬 치환기를 포함하는 경우, R^{28} 에 결합된 것은 C_1-C_4 알킬 부분이며, 기타의 기에도 유사한 방식으로 적용할 수 있는 것으로 이해한다.

혼동을 피하기 위해, R^2 가 $-X^1-C_{1-4}$ 알킬- $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬- Q^{14} 인 경우, X^1 이 퀴나졸린 고리에 결합되고, Q^{13} 은 C_{1-4} 알킬쇄 및 카르보닐기에 결합되며, 상기 카르보닐기는 또한 말단 C_{1-4} 알킬쇄에 결합되고 Q^{14} 는 말단 C_{1-4} 알킬쇄에 결합되는 것으로 이해되어야 한다.

C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬의 특정 의미는 아세틸메틸이다.

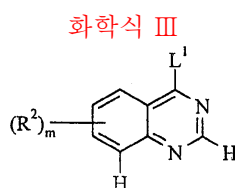
본 발명은 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 뿐 아니라, 이의 염에 관한 것이다. 약학 조성물에 사용하기 위한 염은 약학적으로 허용 가능한 염이 될 수 있으나, 기타의 염도 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들면 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 산 부가 염이 있는데, 이는 이러한 염을 형성하기 위해 충분히 염기성을 갖는다. 이러한 산 부가 염은 예를 들면 할로젠화수소(특히 염산 또는 브롬화수소산, 특히 염산이 바람직함)를 사용하거나 또는 황산 또는 인산을 사용하거나 또는, 트리플루오로아세트산, 구연산 또는 말레산을 사용하는 것과 같은 약학적으로 허용 가능한 음이온을 제공할 수 있는 무기산 또는 유기산과의 염 등이 있다. 화학식 I의 화합물이 충분히 산성인 것 이외에, 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 양이온을 제공하는 무기 또는 유기 염기를 사용하여 형성할 수 있다. 이러한 무기 염기 또는 유기 염기를 사용한 염의 예로는 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘염, 암모늄염 또는 예를 들면 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민 등이 있다.

본 발명의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 및 기타의 화합물(상기에서 정의된 바와 같음)은 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용 가능한 것으로 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 이러한 제법의 예로는 국제 특허 출원 번호 WO 00/47212 및 유럽 특허 출원 제0,520,722호, 제0,566,226호, 제0,602,851호 및 제0,635,498호 등이 있다. 이러한 제법의 예로는 고체상 합성법 등이 있다. 이러한 방법은 본 발명의 추가의 특성으로서 제공되며, 이는 이하에서 기재된 바와 같다. 필수 출발 물질은 유기 화학의 표준 제법에 의해 얻을 수 있다. 이러한 출발 물질의 제법은 이하의 비제한적인 실시예 내에 기재되어 있다. 또는, 필수 출발 물질은 유기 화학자의 통상의 기법 내에 포함되는 예시된 것과 유사한 절차에 의해 얻을 수 있다.

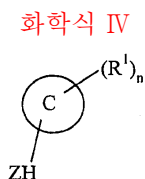
따라서, 하기의 제법 (a)~(f) 및 (i)~(vi)는 본 발명의 추가의 특징을 이룬다.

화학식 I의 화합물의 합성

(a) 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물 및 이의 염을 얻음으로써 제조할 수 있다:



(여기서, R^2 및 m 은 상기에 정의된 바와 같고, L^1 은 치환 가능한 기이다)



(여기서, 고리 C, R^1 , Z 및 n 은 상기에 정의된 바와 같다).

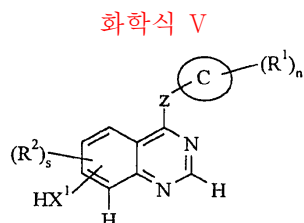
편리한 치환 가능한 부분 L^1 은, 예컨대 할로게노, 알콕시(바람직하게는 C_1 - C_4 알콕시), 아릴옥시, 알킬설파닐, 아릴설파닐, 알콕시알킬설파닐 또는 설포닐옥시기, 예컨대 클로로, 브로모, 메톡시, 페녹시, 메틸설파닐, 2-메톡시에틸설파닐, 메탄설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시기 등이 있다.

반응은 염기의 존재 하에 실시하는 것이 유리하다. 이러한 염기의 예로는 유기 아민 염기, 예컨대 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린, N -메틸모르폴린 또는 디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔, 테트라메틸구아니딘, 또는 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산세슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 등이 있다. 대안적으로, 이러한 염기의 예로는 알칼리 금속 수산화물(예, 수산화나트륨), 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 아마이드, 예컨대 나트륨 아마이드, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아מיד, 칼륨 아마이드 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴)아מיד 등이 있다. 반응은, 비활성 용매 또는 희석제, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산과 같은 에테르, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매, 또는 N,N -디메틸포름아מיד, N,N -디메틸아세트아מיד, N -메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸 설폭시드와 같은 이극성 비양성자성 용매 등의 존재 하에 실시하는 것이 바람직하다. 반응은, 예컨대 10~150°C, 바람직하게는 20~90°C의 범위의 온도에서 편리하게 실시된다.

R^1 또는 R^2 가 치환기를 가진 복소환 고리를 포함하는 경우, 유기 화학의 표준 방법을 이용하여 상기 공정 (a) 다음에 치환기를 추가하는 것이 가능하다. 따라서, 예를 들어 상기에 정의된 바와 같고 다만 R^2 가 비치환 복소환 고리를 포함하는 화학식 III의 화합물은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 R^2 가 비치환 복소환 고리를 포함하는 중간 화합물을 생성할 수 있다. 그 후 중간 화합물은 표준 유기 화학 기법을 이용하여 R^2 내의 복소환 고리 상에서 치환시켜 화학식 I의 최종 화합물을 생성할 수 있다.

산의 염을 얻고자 하는 경우, 유리 염기를 할로젠화수소, 예컨대 염화수소, 황산, 설펡산, 예컨대 메탄 설펡산, 또는 카르복실산, 예컨대 아세트산 또는 구연산 등의 산을 사용하여 통상의 절차에 따라 처리할 수 있다.

(b) 하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 또는 Q^1X^1 [여기서, R^5 , Q^1 은 상기에 정의된 바와 같고, X^1 은 $-O-$, $-S-$, $-OC(O)-$ 또는 $-NR^{10}-$ (여기서 R^{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)임]인 화학식 I의 화합물 및 이의 염은, 편리하게는 (공정 (a)에 제시된 바와 같은) 염기의 존재 하에, 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VIa 및 VIb의 화합물 중 하나와 반응시켜 생성할 수 있다.



(여기서, 고리 C, Z, R^1 , R^2 및 n은 상기에 정의된 바와 같고, X^1 는 본 섹션에서 상기에 정의된 바와 같으며, s는 0~2의 정수이다.)

화학식 VIa



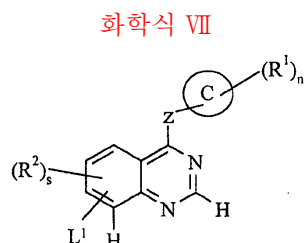
화학식 VIb



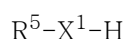
(여기서, R^5 , Q^1 및 L^1 은 상기에 정의된 바와 같다.)

L^1 은 치환 가능한 부분, 예를 들어 브로모, 메탄설폰닐옥시 또는 톨루엔-4-설폰닐옥시기와 같은 할로게노 또는 설폰닐옥시 기이거나, 또는 L^1 은 표준 미츠노부 조건("Organic Reaction", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol42, 2장, David L Hughes)하에 알코올로부터 동일하게 생성할 수 있다. 반응은 (공정 (a)에서 상기에 정의된 바와 같은) 염기의 존재 하에 실시하는 것이 좋으며, (공정 (a)에서 상기에 정의된 바와 같은) 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에, 유리하게는 10~150°C 범위의 온도, 편리하게는 약 50°C의 온도에서 실시하는 것이 유리하다.

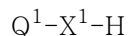
(c) 하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 또는 Q^1X^1 [여기서, R^5 및 Q^1 은 상기에 정의된 바와 같고, X^1 은 $-O-$, $-S-$, $-OC(O)-$ 또는 $-NR^{10}-$ (여기서, R^{10} 은 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)임]인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VIIIa 및 VIIIb의 화합물 중 하나와 반응시켜 제조할 수 있다.



화학식 VIIIa



화학식 VIIIb



(여기서, L^1 , R^1 , R^2 , R^5 , Q^1 , 고리 C, Z, n, 및 s는 모두 상기에 정의된 바와 같고, X^1 는 본 섹션에서 상기에 정의된 바와 같다)

반응은 (공정 (a)에서 상기에 정의된 바와 같은) 염기의 존재 하에 실시하는 것이 편리하며, (공정 (a)에서 상기에 정의된 바와 같은) 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에, 유리하게는 10~150℃ 범위의 온도, 편리하게는 약 100℃의 온도에서 실시하는 것이 유리하다.

(d) 하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 또는 Q^1X^1 [여기서 X^1 은 상기에 정의된 바와 같고, R^5 는 C_1-C_5 알킬 R^{113} (여기서, R^{113} 은 하기 1)~9)의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) $X^{19}C_1-C_3$ 알킬[여기서, X^{19} 는 -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁴C(O)- 또는 -NR¹¹⁵SO₂-(이때, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{114} 및 R^{115} 는 각각 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)임];

2) NR¹¹⁶R¹¹⁷[여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{116} 및 R^{117} 은 각각 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임];

3) $X^{20}C_1-C_5$ 알킬 X^5R^{22} [여기서, X^{20} 은 -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁸C(O)-, -NR¹¹⁹SO₂- 또는 NR¹²⁰-(여기서, R^{118} , R^{119} , 및 R^{120} 은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)이고, X^5 및 R^{22} 는 상기에 정의된 바와 같음];

4) R^{28} [여기서, R^{28} 은 상기에 정의된 바와 같음];

5) $X^{21}R^{29}$ [여기서, X^{21} 은 -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²¹C(O)-, -NR¹²²SO₂-, 또는 -NR¹²³-(이때, R^{121} , R^{122} , 및 R^{123} 은 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 각각 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)이고, R^{29} 는 상기에 정의된 바와 같음];

6) $X^{22}C_1-C_3$ 알킬 R^{29} [여기서, X^{22} 는 -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²⁴C(O)-, -NR¹²⁵SO₂- 또는 -NR¹²⁶-(이때, R^{124} , R^{125} 및 R^{126} 은 각각 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)이고, R^{29} 는 상기에 정의된 바와 같음];

7) R^{29} [여기서, R^{29} 는 상기에 정의된 바와 같음];

8) $X^{22}C_1-C_4$ 알킬 R^{28} [여기서, X^{22} 및 R^{28} 은 상기에 정의된 바와 같음];

9) $R^{54}(C_1-C_4 \text{ 알킬})_q(X^9)_rR^{55}$ [여기서, q, r, X^9 , R^{54} 및 R^{55} 는 상기에 정의된 바와 같음])이고;

Q^1 은 C_{1-5} 알킬 Q^{27} [여기서, Q^{27} 은 하기 1)~6)의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14} (여기서, Q^{13} 및 Q^{14} 는 상기에 정의된 바와 같음);

2) W^1Q^2 (여기서, W^1 및 Q^2 는 상기에 정의된 바와 같음);

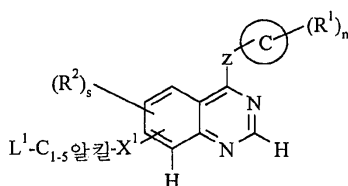
3) Q^2 (여기서, Q^2 는 상기에 정의된 바와 같음);

4) W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서, W^1 및 Q^2 는 상기에 정의된 바와 같음);

5) $Q^{15}(C_{1-4}$ 알킬) $_j(W^2)_kQ^{16}$ (여기서, W^2 , j , k , Q^{15} 및 Q^{16} 은 상기에 정의된 바와 같음);

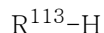
6) $Q^{15}C_{1-4}$ 알카노일 Q^{16n} (여기서, Q^{15} 및 Q^{16n} 은 상기에 정의된 바와 같음)]인 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 하기 화학식 IX의 화합물을 하기 화학식 Xa 및 Xb의 화합물 중 하나와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 IX



(상기 식에서, L^1 , X^1 , R^1 , R^2 , 고리 C, Z, n, 및 s는 상기에 정의된 바와 같다)

화학식 Xa



화학식 Xb



(여기서, R^{113} 및 Q^{27} 은 상기에 정의된 바와 같다)

반응은 (공정 (a)에서 상기에 정의된 바와 같은) 염기의 존재 하에 실시하는 것이 편리하며, (공정 (a)에서 상기에 정의된 바와 같은) 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에, 유리하게는 0~150℃ 범위의 온도, 편리하게는 약 50℃의 온도에서 실시하는 것이 유리하다.

R^1 또는 R^2 가 치환기를 가진 복소환 고리를 포함하는 경우, 유기 화학의 표준 방법을 이용하여 상기 공정 (a) 다음에 치환기를 추가하는 것이 가능하다. 따라서, 예를 들어 상기에 정의된 바와 같고 다만 R^2 가 비치환 복소환 고리를 포함하는 화학식 III의 화합물은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 R^2 가 비치환 복소환 고리를 포함하는 중간 화합물을 생성할 수 있다. 그 후 중간 화합물은 표준 유기 화학 기법을 이용하여 R^2 내의 복소환 고리 상에서 치환시켜 화학식 I의 최종 화합물을 생성할 수 있다.

공정 (a), (b) 및 (d)는 공정 (c)보다 바람직하다.

공정 (a) 및 (b)가 더 바람직하다.

공정 (d) 역시 바람직하다.

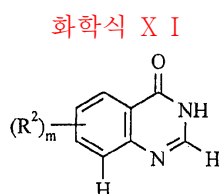
(e) 치환기 (R^2) $_m$ 중 하나 이상이 $-NR^{127}R^{128}$ [여기서, R^{127} 및 R^{128} 중 하나(및 다른 것은 수소임) 또는 둘 다는 C_1-C_3 알킬임]로 표시되는 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 생성은, 치환기 (R^2) $_m$ 가 아미노기인 화학식 I의 화합물과 알킬화제를, 바람직하게는 전술한 염기의 존재 하에 반응시켜 실시할 수 있다. 이러한 알킬화제는 C_1-C_3 알킬 할로젠화물, 예컨대 C_1-C_3 알킬 염화물, 브롬화물 또는 요오드화물과 같은 전술한 치환 가능한 부분을 보유하는 C_1-C_3 알킬 부분이다. 반응은

(공정 (a)에서 상기에 정의된 바와 같이) 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에, 예를 들어 10~100℃ 범위의 온도, 편리하게는 대략 상온에서 실시하는 것이 바람직하다. 치환기 R^2 중 하나 이상이 아미노기인 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 생성은, 퀴나졸린기의 해당 위치(들)에서의 치환기(들)가 니트로기(들)인 화학식 I의 해당 화합물의 환원으로 실시할 수 있다. 환원은 이하에 설명되는 공정 (i)에 개시된 바와 같이 편리하게 실시할 수 있다. 퀴나졸린기의 해당 위치(들)에서의 치환기(들)가 니트로기(들)인 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 생성은, 퀴나졸린기의 해당 위치(들)에서의 치환기(들)가 니트로기(들)인 화학식 I-X X II의 화합물로부터 선택된 화합물을 사용하여 전술한 공정과, 이하에 설명되어 있는 공정(a-d) 및 (i-v)로 실시할 수 있다.

(f) X^1 이 $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ 인 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 X^1 이 $-S-$ 또는 $-SO-$ (최종 생성물에서 필요한 X^1 이 $-SO_2-$ 인 경우)인 해당 화합물을 산화시켜 제조할 수 있다. 그러한 반응을 위한 통상적인 산화 조건 및 시약은 당해 분야의 화학자들에게 널리 공지되어 있다.

중간체의 합성

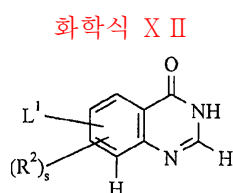
(i) L^1 이 할로게노인 화학식 III의 화합물 및 이의 염은, 예를 들어 하기 화학식 X I의 화합물을 할로젠화 반응으로 처리하여 제조할 수 있다.



(상기 식에서, R^2 및 m 은 전술한 바와 같다)

편리한 할로젠화로는 무기산 할로젠화물, 예컨대 티오닐 클로라이드, 염화인(III), 옥시염화인(V) 및 염화인(V) 등이 있다. 할로젠화 반응은 불활성 용매 또는 희석제, 예컨대 할로젠화 용매, 예를 들어 염화메틸렌, 트리클로로메탄 또는 사염화탄소, 또는 방향족 탄화수소 용매, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔의 존재하에 실시하거나, 또는 반응은 용매의 존재없이 실시할 수 있다. 이 반응은, 예컨대 10~150℃의 범위, 바람직하게는 40~100℃의 범위에서 편리하게 실시된다.

화학식 X I의 화합물 및 이의 염은, 예컨대 하기 화학식 X II의 화합물을 상기 화학식 VIIIa-d의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

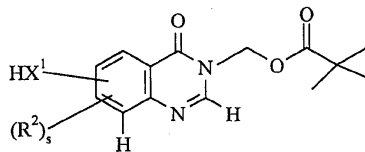


(상기 식에서, R^2 , s 및 L^1 은 전술한 바와 같다)

반응은 (공정 (a)에서 전술한 바와 같이) 염기의 존재하에 실시하는 것이 편리하며, (공정 (a)에서 전술한 바와 같이) 불활성 용매 또는 희석제의 존재하에, 유리하게는 10~150℃ 범위의 온도, 편리하게는 약 100℃의 온도에서 실시하는 것이 유리하다.

하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 또는 Q^1X^1 [여기서 R^5 및 Q^1 은 상기 정의된 바와 같고, X^1 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$ 또는 $-NR^{10}-$ (여기서 R^7 , R^8 및 R^{10} 은 각각 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)]인 화학식 X I의 화합물 및 이의 염은, 예를 들어 화학식 X III의 화합물을 전술한 화학식 VIa-b의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 X III

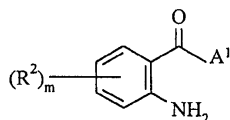


(상기 식에서, R^2 및 s 는 전술한 바와 같고, X^1 은 본 섹션에서 전술한 바와 같다)

반응은 상기 공정 (b)에 개시된 바와 같이 실시할 수 있다. 예컨대 수성 암모니아, 수중 트리에틸아민, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물 또는 알콕시드, 바람직하게는 수성 암모니아, 수성 수산화나트륨 또는 수성 수산화칼륨과 같은 염기와 생성물을, 알코올(예, 메탄올 또는 에탄올)과 같은 극성 양성자성 용매 중에서 반응시켜 피발로일옥시메틸기를 절단시킬 수 있다. 반응은 20~100℃의 온도에서, 바람직하게는 20~50℃의 온도에서 편리하게 실시된다.

화학식 X I의 화합물 및 이의 염은 화학식 X IV의 화합물을 고리화하여 제조할 수 있는데, 이로써 화학식 X I의 화합물 또는 이의 염이 형성된다.

화학식 X IV

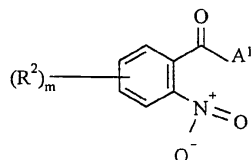


(상기 식에서, R^2 및 m 은 전술한 바와 같고, A^1 는 히드록시, 알콕시(바람직하게는 C_1 - C_4 알콕시) 또는 아미노기이다.)

A^1 이 히드록시 또는 알콕시기인 화학식 X IV의 화합물을, 고리화 반응을 유도하여 화학식 X I의 화합물 또는 이의 염을 얻을 수 있는데 효과적인 포름아미드 또는 이의 등가물, 예컨대 [3-(디메틸아미노)-2-아자프로프-2-에닐리덴]디메틸암모늄 클로라이드와 반응시켜 고리화를 실시할 수 있다. 고리화는 불활성 용매 또는 희석제, 예컨대 에테르(예, 1,4-디옥산)의 존재하에 또는 용매로서 포름아미드의 존재하에 편리하게 실시된다. 고리화는 고온, 바람직하게는 80~200℃의 범위에서 편리하게 실시된다. 화학식 X I의 화합물은 A^1 가 아미노기인 화학식 X IV의 화합물을, 고리화시켜 화학식 X I의 화합물 또는 이의 염을 얻을 수 있는 포름산 또는 이의 등가물로 고리화시켜 제조할 수 있다. 고리화를 유도하는데 효과적인 포름산 등가물은, 예컨대 트리 C_1 - C_4 알콕시메탄(예, 트리에톡시메탄 및 트리메톡시메탄)을 포함한다. 고리화는 무수산, 예컨대 질산(예, p-톨루엔설폰산)의 촉매량의 존재하에, 그리고 할로젠화 용매, 예컨대 염화메틸렌, 트리클로로메탄 또는 사염화탄소, 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란 등의 에테르, 또는 방향족 탄화수소 용매(예, 톨루엔)의 존재하에 편리하게 실시된다. 고리화는, 예를 들어 10~100℃의 범위, 바람직하게는 20~50℃의 범위의 온도에서 편리하게 실시된다.

화학식 X IV의 화합물 및 이의 염은 화학식 X V의 화합물 중 니트로기를 환원시켜 전술한 바와 같이 화학식 X IV의 화합물을 산출함으로써 제조할 수 있다.

화학식 X V



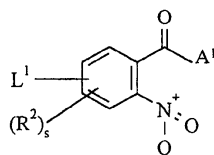
(상기 식에서, R^2 , m 및 A^1 은 전술한 바와 같다)

니트로기의 환원은 그러한 변환에 대해 공지된 임의의 절차를 사용하여 편리하게 실시할 수 있다. 환원은, 예를 들어 팔라듐 또는 백금과 같이 수소 첨가 반응에서 촉매 작용을 하는 데 효과적인 금속의 존재하에 전술한 불활성 용매 또는 희석제의 존재하에 1~4 기압에서 수소 하에 니트로 화합물의 용액을 교반함으로써 실시할 수 있다. 추가의 환원제는, 예컨대 활

성화된 철(예컨대 염산과 같은 묽은 산 용액으로 철 분말을 세척하여 생성됨)과 같은 활성화된 금속이다. 따라서, 환원은 예를 들어 50~150°C, 편리하게는 약 70°C의 온도에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올 및 물의 혼합물 등의 용매 또는 희석제와 활성화된 금속의 존재하에 2기압에서 수소 하에 니트로 화합물을 가열하여 실시할 수 있다.

화학식 X V의 화합물 및 이의 염은 화학식 X VI의 화합물을 전술한 화학식 VIIIa-d의 화합물과 반응시켜 제조함으로써 화학식 X V의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 X VI

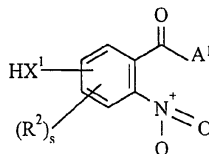


(상기 식에서, R^2 , s, L^1 및 A^1 은 전술한 바와 같다)

화학식 X VI 및 VIIIa-b의 화합물의 반응은 상기 공정 (c)의 조건하에서 편리하게 실시된다.

하나 이상의 R^2 는 R^5X^1 또는 Q^1X^1 [여기서 R^5 및 Q^1 은 상기 정의된 바와 같고, X^1 는 $-O^-$, $-S^-$, $-SO_2^-$, $-C(O)^-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$ 또는 $-NR^{10}-$ (이 때, R^7 , R^8 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬을 나타냄)임]인 화학식 X V의 화합물 및 이의 염은 화학식 X VII의 화합물을 전술한 화학식 VIa-b의 화합물과 반응시켜 제조함으로써 화학식 X V의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 X VII



(여기서, R^2 , s 및 A^1 은 전술한 바와 같고, X^1 는 본 섹션에서 전술한 바와 같으며, s는 0~2의 정수이다.)

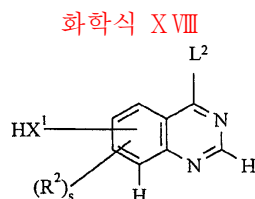
화학식 X VII의 화합물과 화학식 VIa-d의 화합물의 반응은 상기 공정 (b)에 대해 개시된 조건하에서 편리하게 실시된다.

하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 [여기서, X^1 은 $-CH_2-$ 임]인 화학식 III의 화합물 및 이의 염은, 예를 들어 전술한 바와 같이 화학식 X V의 화합물(R^2 는 $-CH_2-$ 임) 또는 X III(HX^1 -는 $-CH_3$ 임)의 화합물로부터, 라디칼 브롬화 또는 염소화 반응으로 처리하여 $-CH_2Br$ 또는 $-CH_2Cl$ 기를 제공한 다음, 이를 그러한 치환 반응을 위한 표준 조건하에 화학식 R^5-H 의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 [여기서, X^1 은 직접 결합임]인 화학식 III의 화합물 및 이의 염은, 예를 들어 화학식 X I의 화합물을 제조하는데 사용된 화학식 X I의 화합물[R^5 기가 중간체 화합물(예컨대 화학식 X V의 화합물)에 이전부터 존재함]로부터 전술한 바와 같이 제조할 수 있다.

하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 [여기서, X^1 은 $-NR^6C(O)-$ 또는 $-NR^9SO_2-$ 임]인 화학식 III의 화합물 및 이의 염은, 예를 들어 화학식 $R^5COC(=O)Cl$ 또는 R^5SO_2Cl 의 산 염화물 또는 설폰일 클로라이드 화합물과 반응하는, HX^1 이 $-NHR^6-$ 또는 $-NHR^9-$ 기인 화학식 X III의 화합물(니트로기를 환원시켜 아미노기(필요에 따라 나중에 작용성화됨)로부터 제조됨)로부터 제조할 수 있다.

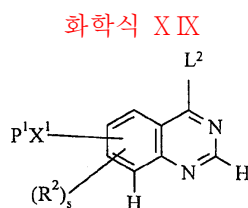
하나 이상의 R^2 는 R^5X^1 또는 Q^1X^1 [여기서 R^5 및 Q^1 은 상기 정의된 바와 같고, X^1 는 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$ 또는 $-NR^{10}-$ (이 때, R^7 , R^8 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시 C_2-C_3 알킬임)인 화학식 III의 화합물 및 이의 염은, 예를 들어 화학식 XVIII의 화합물을 전술한 화학식 VIa-b의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있으며, 이로서 L^1 이 L^2 로 표시되는 화학식 III의 화합물을 얻을 수 있다.



(상기 식에서, R^2 및 s 는 전술한 바와 같고, X^1 는 본 섹션에서 전술한 바와 같으며, L^2 는 치환가능한 보호기이다.)

L^2 가 필요에 따라 할로게노, 니트로 및 시아노로부터 선택된 5개 이하의 치환기, 바람직하게는 2개 이하의 치환기를 보유할 수 있는 폐쇄시기를 나타내는 화학식 XVIII의 화합물이 편리하게 사용된다. 반응은 상기 공정 (b)에 대해 개시된 조건하에서 편리하게 실시할 수 있다.

화학식 XVIII의 화합물 및 이의 염은, 예를 들어 화학식 XIX의 화합물을 탈보호시켜 제조할 수 있다.



(상기 식에서, R^2 , s 및 L^2 은 전술한 바와 같고, P^1 은 보호기이며, X^1 는 화학식 XVIII의 화합물을 개시한 섹션에서 전술한 바와 같다)

보호기 P^1 의 선택은 유기 화학자의 표준 지식내에 있으며, 예를 들어 ["Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene and R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991와 같은 표준 문헌에 포함되어 있는 것들, 예컨대, N -설포닐 유도체(예, p -톨루엔설포닐), 카바메이트(예, t -부틸 카르보닐), N -알킬 유도체(예, 2-클로로에틸, 벤질) 및 아미노아세탈 유도체(예, 벤질옥시메틸) 등이 있다. 이러한 보호기의 제거는, 예컨대 이하 제시된 바와 같은 표준 문헌에 제시된 반응 조건을 비롯하여 그러한 변형에 대해 공지된 임의의 절차, 또는 관련 절차로 실시할 수 있다. 탈보호는 문헌에 공지된 기법으로 실시할 수 있다. 예를 들어, P^1 이 벤질기를 나타내는 경우, 탈보호는 트리플루오로아세트산으로 처리하거나 또는 가수분해하여 실시할 수 있다.

화학식 III로 표시되는 하나의 화합물은, 필요에 따라 부분 L^1 이 상이한 화학식 III의 또 다른 화합물로 전환시킬 수 있다. 따라서, 예를 들어, L^1 이 할로게노가 아니고, 예컨대 경우에 따라 치환된 폐쇄시인 화학식 III의 화합물은, 화학식 III의 화합물(L^1 은 할로게노가 아님)을 가수분해시켜 전술한 화학식 XI의 화합물을 산출한 다음, 전술한 바와 같이 얻은 화학식 XI의 화합물에 할로젠화물을 도입하여 L^1 이 할로젠을 나타내는 화학식 III의 화합물을 산출함으로써 L^1 이 할로게노인 화학식 III의 화합물로 전환시킬 수 있다.

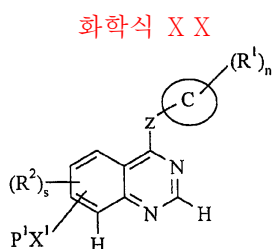
(ii) 고리 C가 인돌린인 화학식 IV의 화합물 및 이의 염은 당업계에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있으며, 예컨대 문헌 ["Indoles Part I", "Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd, 및 "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, W. J Houlihan 편집]에 기재되어 있다. 고리 C가 인돌린인 화학식 IV의 화합물 및 이의 염은 국제 특허 출원 PCT/GB03/00343 또는 WO 00/47212 에 기술된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

고리 C가 퀴놀리닐인 화학식 IV의 화합물 및 이의 염은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines Parts I, II and III", 1982 (Interscience publications) John Wiley & Sons Ltd, G. Jones 편저, 및 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol II by A. R. Katritzky", 1984 Pergamon Press, A. J. Boulton 및 A. McKillop 편저]에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

고리 C가 인다졸릴인 화학식 IV의 화합물 및 이의 염은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 [Petitcolas, Bull. Soc. Chim. Fr. 1950, 466] 및 [Davies, J. Chem. Soc. 1955, 2412]에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

고리 C가 아자인다졸릴인 화학식 IV의 화합물 및 이의 염은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 [Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999]에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

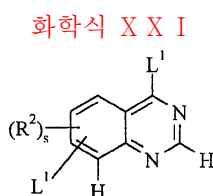
(III) 상기 화학식 V의 화합물 및 이의 염은 상기 (i)에 개시된 바와 같은 공정으로 화학식 XX의 화합물을 탈보호시켜 제조할 수 있다.



(상기 식에서, 고리 C, Z, R^1 , R^2 , P^1 , n, 및 s는 전술한 바와 같고, X^1 은 화학식 V의 화합물을 개시한 섹션에 정의되어 있다.)

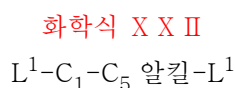
화학식 XX의 화합물 및 이의 염은 상기 (a)에 개시된 조건하에서 전술한 화학식 XIX과 IV의 화합물을 반응시켜 제조하여 화학식 XX의 화합물 또는 이의 염을 얻을 수 있다.

(iv) 화학식 VII의 화합물 및 이의 염은 화학식 XXI의 화합물을 전술한 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 얻을 수 있으며, 예컨대 반응은 상기 (a)에 개시된 바와 같은 공정으로 실시한다.



(상기 식에서, R^2 , s 및 각 L^1 은 전술한 바와 같으며, 퀴나졸린 고리의 4번 위치에서의 L^1 및 추가의 위치에서의 다른 L^1 은 동일하거나 또는 상이할 수 있다.)

(v) 전술한 화학식 IX의 화합물 및 이의 염은, 예컨대 화학식 V의 화합물을 화학식 XXII의 화합물과 반응시켜 제조하여 화학식 IX의 화합물 또는 이의 염을 얻을 수 있다. 반응은, 예컨대 상기 (b)에 개시된 공정으로 실시할 수 있다.



(상기 식에서, L^1 은 전술한 바와 같다)

(vi) X^1 이 $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ 인 중간체 화합물은, X^1 이 $-S-$ 또는 $-SO-$ (최종 생성물에서 필요한 X^1 이 $-SO_2-$ 인 경우)인 해당 화합물을 산화시켜 제조할 수 있다. 이러한 반응에 대한 종래의 산화 조건 및 시약은 당해 화학자들에게 공지되어 있다.

화학식 I의 화합물의 약학적 허용 염이 필요한 경우, 예를 들어 상기 화합물을, 예컨대 종래의 절차를 사용하여 산과 반응시켜 얻을 수 있는데, 이 때 산은 약학적 허용 음이온을 보유한다.

본 명세서에서 정의한 여러 중간체는 신규하며, 본 발명의 추가의 특징으로서 제공된다. 이들 화합물은 본 명세서에 개시된 바와 같이 제조할 수 있으며/또는 유기 화학 분야의 전문가에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

VEGF 수용체 KDR과 관련되며 덜 신장된 혈장 약동학을 가지며 불활성이거나 hERG 분석에서만 약하게 활성인 Flt-1에 비해 KDR에 선택적인 티로신 키나제 활성을 유효하게 저해하고, 혈관형성 및/또는 증가된 혈관 투과성을 저해하는 화합물을 확인하는 것이 바람직하며, 본 발명의 과제이다.

이들 특성은, 예컨대 하기에 설명되는 절차 중 하나 이상을 사용하여 평가할 수 있다.

(a) 시험관내 수용체 티로신 키나제 저해 시험

이 분석은 티로신 키나제 활성을 저해하는 시험 화합물의 능력을 측정하는 것이다. VEGF, FGF 또는 EGF 수용체 세포질 도메인을 암호화하는 DNA는 총 유전자 합성(Edwards M, *International Biotechnology Lab* 5(3), 19-25, 1987) 또는 클로닝에 의해서 얻을 수 있다. 그 다음 적절한 발현계에서 발현시켜 티로신 키나제 활성을 보유하는 폴리펩티드를 얻을 수 있다. 예를 들어, VEGF, FGF 및 EGF 수용체 세포질 도메인은, 곤충 세포에서 재조합 단백질을 발현시켜 얻었는데, 내재성 티로신 키나제 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. VEGF 수용체 Flt-1(젠뱅크 수탁번호 X51602)의 경우, Shibuya 등이 기술한(*Oncogene*, 1990, 5: 519-524) 세포질 도메인의 대부분을 암호화하는 1.7kb DNA 단편(이 단편은 메티오닌 783에서 개시하고 종결 코돈을 포함함)을 cDNA로부터 분리하여, 바큘로바이러스 변위(transplacement) 벡터(예를 들어, pAcYM1(*The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide*, L.A. King and R. D. Possee, Chapman and Hall, 1992) 또는 pAc360 또는 pBlueBacHis(인비트로젠 코포레이션에서 입수가 가능)내로 클로닝하였다. 이 재조합 작제물을 바이러스 DNA(예, 파밍엔, 바큘로골드)와 함께 곤충 세포(예, 스포도테라 푸루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 21(Sf21))로 동시 형질감염시켜 재조합 바큘로바이러스를 제조하였다. 재조합 DNA 분자의 어셈블리 방법과 재조합 바큘로바이러스의 제조 및 용도에 관한 상세한 설명은 표준 문헌, 예컨대 Sambrook 등의 문헌[1989, *Molecular cloning- A Laboratory Manual*, 2판, Cold Spring Harbour Laboratory Press] 및 O'Reilly 등의 문헌[1992, *Baculovirus Expression Vectors- A Laboratory Manual*, W. H. Freeman and Co, New York]에서 찾아볼 수 있다. 분석에 사용하기 위한 기타 티로신 키나제의 경우, 메티오닌 806(KDR, 젠뱅크 수탁번호 L04947), 메티오닌 668(EGF 수용체, 젠뱅크 수탁번호 X00588) 및 메티오닌 399(FGF R1 수용체, 젠뱅크 수탁번호 X51803)으로부터 출발하는 세포질 단편을 클로닝하여 유사한 방식으로 발현시켰다.

cFlt-1 티로신 키나제 활성의 발현을 위해서, 다중감염도 3으로 플라크-순수 cFlt-1 재조합 바이러스를 사용하여 Sf21 세포를 감염시키고, 48시간 후에 수거하였다. 수거된 세포를 얼음 냉각된 인산염 완충 염수 용액(PBS)(10 mM 인산나트륨 pH7.4, 138 mM 염화나트륨, 2.7 mM 염화칼륨)로 세척한 다음, 천만 세포당 1 ml HNTG/PMSF를 사용하여 얼음 냉각된 HNTG/PMSF(20 mM Hepes pH7.5, 150 mM 염화나트륨, 10 %v/v 글리세롤, 1% v/v 트리톤 X100, 1.5 mM 염화마그네슘, 1 mM 에틸렌 글리콜-비스(β아미노에틸에테르) N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 1 mM PMSF(페닐메틸설포닐 플루오라이드); 메탄올 중 새로 제조된 100 mM 용액으로부터 사용 직전에 PMSF를 첨가한다)에 재현탁시켰다. 현탁액은 4℃에서 13,000 rpm으로 10분 동안 원심분리하고, 상청액(효소 원료)을 제거하고, -70℃에서 분액을 저장하였다. 원료 효소의 각각의 새로운 1회분을 효소 희석액(100 mM Hepes pH 7.4, 0.2 mM 오르토마나트산나트륨, 0.1% v/v 트리톤 X100, 0.2 mM 디티오프레이톨)으로 희석하여 분석에서 적정하였다, 통상적인 희분식의 경우, 원료 효소는 효소 희석제로 1:2000으로 희석하고, 희석 효소 50 μl를 각 분석 웰에 사용한다.

기질 용액 원료는 티로신을 함유하는 랜덤 공중합체, 예컨대 폴리(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (시그마 P3899)로부터 제조하고, -20℃에서 PBS 중 1 mg/ml 원료로 보관하고, 평판 피복을 위해서 PBS로 1:500으로 희석한다.

분석 전날, 희석된 기질 용액 100 μl를 분석 평판의 모든 웰(Nunc maX I sorp 96-웰 면역평판)에 분배하고, 밀봉하여 4℃에서 밤새 정지시켰다.

분석 당일, 기질 용액을 버리고, 분석 평판 웰을 PBST(0.05% v/v 트윈 20을 함유하는 PBS)로 1회, 그리고 50 mM Hepes pH7.4로 1회 세척하였다.

시험 화합물을 10% 디메틸설폭사이드(DMSO)로 희석하고, 희석된 화합물 25 μ l를 세척된 분석 평판내의 웰로 옮겼다. "전체" 대조군 웰은 화합물 대신에 10% DMSO를 함유하였다. 8 μ M 아데노신-5'-트리프스페이트(ATP)를 함유하는 40 mM 염화망간(II)의 25 μ l를, ATP 없이 염화망간(II)을 함유하는 "공시험" 대조군 웰을 제외한 모든 시험 웰에 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해서, 새로 희석한 효소 50 μ l를 각 웰에 첨가하고, 평판을 실온에서 20분 동안 배양하였다. 그 다음 액체를 버리고, 웰을 PBST로 2회 세척하였다. 0.5% w/v 소 혈청 알부민(BSA)을 함유하는 PBST로 1:6000으로 희석한 마우스 IgG 항-포스포티로신 항체(엡스테이트 바이오테크놀로지 인코포레이티드, 제품 05-321)의 100 μ l를 각 웰에 첨가하고, 평판을 실온에서 1 시간 동안 배양한 후에, 액체를 버리고 PBST로 2회 웰을 세척하였다. 0.5% w/v BSA를 함유하는 PBST로 1:500으로 희석한 호스래디쉬 퍼옥시다제(HRP) 결합된 양 항-마우스 Ig 항체(아머삼 제품 NXA 931) 100 μ l를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 항온배양한 다음 액체를 버리고 웰을 PBST로 2회 세척하였다. 50 ml의 새로 제조한 50 mM 인산염-구연산염 완충액 pH 5.0 + 0.03% 나트륨 퍼보레이트(100 ml 증류수에 나트륨 퍼보레이트(PCSB) 캡슐(시그마 P4922)과 1 인산염-구연산염 완충액으로 제조함) 중 50 mg ABTS 정제(비링거 1204 521)를 사용하여 새로 제조한 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤즈티아졸린-6-설폰산)(ABTS)용액 100 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 평판 판독 분광계를 사용하여 405 nm에서 측정시 "전체" 대조군 웰의 광학 밀도값이 약 1.0이 될 때까지 평판을 실온에서 20~60분 동안 항온배양하였다. "공시험"(ATP 없음) 및 "전체"(화합물 없음) 대조군 값을 사용하여 효소 활성의 50% 저해를 제공하는 시험 화합물의 희석 범위를 결정하였다.

(b) 시험관내 HUVEC 증식 분석

이 분석은 인간 제대 정맥 내피세포(HUVEC)의 성장인자로 자극된 증식을 저해하는 시험 화합물의 능력을 측정한다.

HUVEC 세포는 MCDB 131(기브코 BRL) + 7.5% v/v 태아 소 혈청(FCS)에서 분리하고, 96웰 평판에서 1000세포/웰의 농도로 MCDB 131 + 2% v/v FCS + 3 μ g/ml 헤파린 + 1 μ g/ml 히드로코르티손 중에서 평판배양하였다(2~8회 계대배양). 최소 4시간 후에, 적절한 성장 인자(즉, VEGF 3 ng/ml, EGF 3 ng/ml 또는 β -FGF 0.3 ng/ml) 및 화합물을 제공하였다. 그 다음, 배양물을 37°C에서 7.5% CO₂와 함께 4일 동안 항온배양하였다. 4일째에, 배양물에 삼중수소화된 티미딘(아머삼 제품 TRA 61)의 1 μ Ci/웰로 펄스를 가하고, 4시간 동안 항온배양하였다. 96웰 평판 수거기(토크)를 사용하여 세포를 수거한 다음 베타 평판 계수기를 사용하여 삼중수소의 도입에 대해 분석하였다. cpm으로서 표시되는 방사성의 세포내 도입을 이용하여 화합물에 의한 성장인자 자극된 세포 증식의 억제를 측정하였다.

(c) 생체내 고형 종양 질병 모델

이 시험은 고형 종양 성장을 저해하는 화합물의 능력을 측정한다.

무혈청 배양 배지에서 Matrigel의 50%(v/v) 용액 100 μ l 중 1×10^6 CaLu-6 세포/마우스를 피하 주사하여 CaLu-6 종양 이종이식편을 암컷 무흉선 스위스 *nu/nu* 마우스의 옆구리에 만들었다. 세포 이식한지 10일 후, 비슷한 그룹 평균 체적을 얻을 수 있도록 마우스를 8~10개의 그룹으로 나누었다. 부척 달린 캘리퍼스를 사용하여 종양을 측정하고, 체적을($l \times w$) $\times \sqrt{(l \times w) \times (\pi/6)}$ 으로 계산하였다. 여기서, l은 최장 직경이고, w는 최장 직경에 수직하는 직경이다. 최소 21일 동안 1일 1회 시험 화합물을 경구투여하였고, 대조군 동물에게는 화합물 희석제를 제공하였다. 1주일에 2회 종양을 측정하였다. 성장 저해의 수준은 대조군 그룹에서의 평균 종양 체적 대 처리 그룹에서의 평균 종양 체적을, 스튜던트 T 테스트 및/또는 만-위트니 랭크 섬 테스트를 사용하여 비교함으로써 계산하였다. 화합물 처리의 저해 효과는, $p < 0.05$ 인 경우 유의적인 것으로 간주하였다.

(d) hERG-암호화된 칼륨 채널 저해 테스트

이 분석법은 테스트 화합물이 인간 에테르-어-고-고-관련 유전자(human ether-a-go-go-related-gene, hERG)가 암호화하는 칼륨 채널을 통해 유동하는 테일 전류(tail current)를 저해하는지를 측정한다.

hERG-암호화된 채널을 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 세포를 10% 송아지 태아 혈청(Labtech International; 제품 번호 4-101-500), 10% M1 혈청-프리 보충물(Egg Technologies; 제품 번호 70916) 및 0.4 mg/ml Geneticin G418(Sigma-Aldrich; 카탈로그 번호 G7034)이 보충된 이글 최소 필수 배지(EMEM; Sigma-Aldrich 카탈로그 번호 M2279)에서 배양

하였다. 각각의 실험 1일 또는 2일 전, 표준 조직 배양법을 사용하여 조직 배양 플라스크로부터 아큐타제(Accutase, TCS Biologicals)로 세포를 탈착시켰다. 그 후, 세포를 12 웰 플레이트 웰의 유리 커버슬립 위에 두고, 2 ml의 배양 배지로 덮었다.

각각의 세포를 기록하기 위해, 세포를 함유하는 유리 커버슬립을 상온(~20°C)에서 조(bath) 용액(이하 참고)을 함유하는 Perspex 챔버의 바닥에 두었다. 이 챔버를 역위상차 현미경의 스테이지에 고정하였다. 커버슬립을 챔버에 위치시킨 직후, 조 용액을 중력-공급 저장기로부터 챔버로 2분 동안 ~ 2 ml/분의 속도로 관류시켰다. 이 시간이 지난 후, 관류를 중단시켰다.

P-97 마이크로피펫 풀러(puller)(Sutter Instrument Co.)를 사용하여 봉규산업 유리 튜빙(GC120F, Harvard Apparatus)으로 제조한 패치(patch) 피펫을 피펫 용액으로 채웠다(이하 참고). 피펫을 패치 클램프 증폭기(Axopatch 200B, Axon Instruments)의 헤드스테이지에 은/염화는 와이어를 통해 연결하였다. 헤드스테이지 바닥은 접지 전극과 연결하였다. 이는 0.85% 염화나트륨으로 된 3% 아가로 임베딩된 은/염화는 와이어로 구성된다.

패치 클램프 기술로 세포의 전체 세포 형상을 기록하였다. -80 mV(증폭기로 셋팅됨)의 보유 전위, 및 적절히 조정된 시리즈 저항 및 전기용량 제어하에서 수행되는 이하 "브레이크-인(break-in)"에서, 전기생리학 소프트웨어(*Clampex*, Axon Instruments)를 보유 전위(-80 mV)를 셋팅하고, 전압 프로토콜을 송달하는데 사용하였다. 이 프로토콜은 15초마다 공급되며, +40 mV의 1초 단계 및 이후 -50 mV의 1초 단계로 구성된다. 각각의 부과된 전압 프로토콜에 대한 전류 반응은 1 kHz에서 증폭기에 의해로우 패스(low pass) 여과되었다. 그 후, 증폭기로부터의 아날로그 시그널을 디지털 전환기로 디지털화 함으로써, 여과된 신호가 온라인으로 취득된다. 그 후, 디지털화된 시그널은 컴퓨터로 작동되는 *Clampex* 소프트웨어(Axon Instruments) 상에서 캡처된다. 보유 전위 및 +40 mV 단계 동안, 전류는 1 kHz에서 시험된다. 그 후, 나머지 전압 프로토콜에 대해서는 시험 속도를 5 kHz로 셋팅한다.

조(bath) 및 피펫 용액의 조성, pH 및 삼투압은 이하 표와 같다.

염	피펫(mM)	조(mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
글루코즈	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-
매개변수	피펫	조
pH	7.18-7.22	7.40
pH 조절	1M KOH	1M NaOH
삼투압(mOsm)	275-285	285-295

+40 mV 내지 -50 mV에서의 상기 단계 후의 hERG-코딩된 칼륨 채널 테일 전류의 크기는 *Clampex* 소프트웨어(Axon Instruments)에 의해 온라인으로 기록된다. 상기 테일 전류 크기의 안정화 이후, 시험 물질용 비히클을 포함하는 조 용액을 세포에 적용시켰다. 비히클을 적용시키는 것은 테일 전류 크기에 아무 현저한 영향이 없었으며, 이후에 화합물에 대한 누적 농도 효과 곡선이 구축되었다.

각 농도의 시험 화합물의 영향은 주어진 농도의 시험 화합물의 존재하에 테일 전류 크기를 비히클의 존재하에 백분율로서 표현함으로써 정량된다.

시험 화합물의 능력(IC₅₀)은 표준 데이터-맞춤 패키지(standard data-fitting package)를 이용하여 농도-효과를 이루는 퍼센트 억제값을 4개의 매개변수 힐(Hill) 방정식에 맞춤으로써 결정한다. 가장 높은 시험 농도에서 보여진 억제 수준이 50%를 초과하지 않는 경우, 능력 수치는 나타나지 않아 상기 농도에서 퍼센트 억제값을 인용한다.

화학식 I의 화합물의 약리학적 특성들이 구조적 변화에 따라 다양하지만, 일반적으로 화학식 I의 화합물이 지닌 활성은 상기 시험 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상의 방법에서 하기 열거한 농도 또는 투여량으로 입증할 수 있다.

시험 (a): 예를 들면 $< 5 \mu\text{M}$ 범위의 IC_{50} ,

시험 (b): 예를 들면 $0.001\text{--}5 \mu\text{M}$ 범위의 IC_{50} ,

시험 (c): 활성 범위, 예를 들면 $0.1\text{--}100 \text{ mg/kg}$,

본 발명의 실시예 11 은 KDR 에 대해 $0.104 \mu\text{M}$ 의 효소 분석(a)에서의 IC_{50} 값을 가진다.

본 발명의 실시예 11 은 hERG 분석(d)에서 $10.1 \mu\text{M}$ 의 IC_{50} 값을 가진다.

혈장 약동학은 생체 내 혈장 반감기를 측정함으로써 평가될 수 있다. 혈장 반감기가 길어지면 혈장 약동학성은 더욱 증가된다.

본 발명의 화합물은 WO 00/47212의 화합물보다 덜 신장된 혈장 약동학성을 가진다. 본 발명의 화합물은 WO 00/47212의 화합물보다 더 짧은 생체 내 반감기를 가진다.

생체 내 혈장 반감기는 혈장 약동학 당업계에 잘 공지된 표준 방법에 의해 측정될 수 있다. 임의의 종들이 사용될 수 있으며 혈장 반감기는 표준 방법론에 의해 측정될 수 있는데, 예를 들어 혈장 반감기는 래트, 개, 원숭이 또는 인간에서 측정될 수 있다.

본 발명의 다른 관점에 의하면, 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적 허용 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

조성물은 경구 투여용으로 적절한 형태로 존재할 수 있다. 예컨대 정제 또는 캡슐, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 비경구 주사용(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입), 연고 또는 크림과 같은 국소 투여용, 또는 좌약과 같은 직장 투여용일 수 있다. 일반적으로, 상기 조성물은 종래 부형제를 사용하여 종래의 방식으로 제조할 수 있다.

본 발명의 조성물은 단위 용량 형태로 제공되는 것이 유리하다. 화합물은 동물의 체면적 1m^2 당 $5\text{--}5000 \text{ mg}$ 범위의 단위 용량, 즉 약 $0.1\text{--}100 \text{ mg/kg}$ 으로 온혈동물에게 투여하는 것이 일반적이다. 예를 들어, $1\text{--}100 \text{ mg/kg}$, 바람직하게는 $1\text{--}50 \text{ mg/kg}$ 범위의 단위 용량을 생각할 수 있으며, 이는 통상적으로 치료학적 유효량을 제공한다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 용량 형태는 일반적으로 활성 성분 $1\text{--}250 \text{ mg}$ 을 함유한다.

본 발명의 추가의 측면에 따라서, 처치에 의한 인간 또는 동물의 치료 방법에 사용하기 위한 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염이 제공된다.

본 발명자들은 본 발명의 화합물이 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성을 저해하며, 따라서 혈관형성억제 효과 및/또는 혈관 투과성을 저하시키는 능력이 있음을 발견하였다.

본 발명의 추가의 특징은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염, 편리하게는 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능을 인간과 같은 온혈동물에서 형성하는 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염이다.

따라서, 본 발명의 추가의 특징에 따라서, 인간과 같은 온혈동물에서 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능을 생성하는데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가의 특징은 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능이 필요한 인간을 비롯한 온혈동물에서 이를 생성하는 방법을 제공하며, 이 방법은 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

전술한 바와 같이, 특정 질병 상태의 처치학적 또는 예방학적 치료에 필요한 용량 크기는, 본질적으로 치료하고자 하는 숙주, 투여 경로, 치료하는 병의 경중에 따라 다양할 수 있다. 0.1~50 mg/kg 범위의 일일 용량을 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 치료되는 숙주, 특정 투여 경로 및 치료되는 병의 경중에 따라 일일 용량은 다양할 수 있다. 따라서, 최적 용량은 어떤 특정 환자를 치료하는 의사가 결정한다.

전술한 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 치료는 단독 치료로서 적용될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물 외에 1종 이상의 기타 물질 및/또는 치료를 포함할 수 있다. 그러한 공동 치료는 치료의 개별 성분을 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여하는 방식으로 달성할 수 있다. 의학 종양학 분야에서, 암에 걸린 각 환자를 치료하기 위해서 상이한 형태의 치료 방법을 병용하여 실시하는 것이 일반적이다. 의학 종양학에서, 그러한 공동 치료의 기타 성분(들)로는 전술한 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 치료 외에 수술, 방사선 치료 또는 화학치료 등이 있다. 이러한 화학 치료는 3가지 주요 카테고리 치료제를 포함할 수 있다.

(i) 혈관 내피세포 성장 인자의 영향을 억제하는 것과 같은 기타 항혈관 형성제 (예를 들어 항혈관 내피세포 성장 인자 항체 베바시주맵 [Avastin™]), 및 전술한 것과 상이한 기작에 의해 작용하는 다른 항혈관 형성제(예, 리노미드, 인테그린 $\alpha v\beta 3$ 기능 억제제, 안지오테라틴, 라족신, 탈리도미드), 및 혈관 표적제(예, 콤브레타스타틴 포스페이트와 참고로 본원에 통합되는 국제 특허 출원 공개 WO 99/02166에 개시된 혈관 손상제(예, N-아세틸콜치놀-O-포스페이트), 그리고 참고로 본원에 통합되는 국제 특허 출원 공개 WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물)를 포함하며;

(ii) 안티오에스트로겐(예, 타목시펜, 토레미펜, 라록시펜, 드로록시펜, 이오독시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제(예, 폴베스트란트), 프로게스테론(예, 메게스테롤 아세테이트), 아로마타제 억제제(예, 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸, 엑세메스탄), 안티프로게스테론, 항안드로겐(예, 플루타미드, 니루타미드, 비카루타미드, 시프로테론 아세테이트), LHRH 작용제와 길항제(예, 고세렐린 아세테이트, 루프로리드, 부세셀린), 5 α -디하이드로리덕타제의 억제제(예, 피나스테라이드), 항침윤제(예, 마리마스타트와 같은 메탈로프로테이나제 억제제 및 유로키나제 플라스미노겐 활성화인자 수용체 기능의 억제제) 및 성장 인자 기능의 억제제(성장 인자의 예로는 혈소판 유래 성장 인자와 간세포 성장 인자를 포함), 억제제의 예로는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체가 있으며, (예를 들어 항-erbB2 항체 트라스투주맵 [Herceptin™] 및 항-erbB1 항체 세툽시맵 [C225]), 파네실 트랜스퍼라아제 억제제, 티로신 키나제 억제제 예를 들어 상피세포 성장 인자 부류의 억제제 (예를 들어 EGFR 부류의 티로신 키나제 억제제 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티닙, AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에로티닙, OSI-774) 및 6-아실아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)) 및 세린/트레오닌 키나제 억제제)와 같은 세포 증식제; 및

(iii) 항대사산물(예, 메토트렉세이트와 같은 항엽산, 5-플루오로우라실과 같은 플루오로피리미딘, 테가푸르, 퓨린 및 아데노신 유사체, 시토신 아라비노시드); 항종양 항생제(예, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 미트라마이신과 같은 안트라사이클린); 플라티늄 유도체(예, 시스플라틴, 카르보플라틴); 알킬화제(예, 니트로젠 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아, 티오테파); 항유사분열제(예, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈과 같은 빈카 알칼로이드와 택솔, 텍소테레와 같은 택소이드); 토포이소머라제 억제제(예, 에토포사이드와 테니포사이드와 같은 에피토포도필로톡신, 암사크린, 토포테칸, 캄토테신 및 또한 이리노테칸); 또한 효소(예, 아스파라기나제); 및 티미딜레이트 신타제 억제제(예, 알티트렉세드)와 같은 의학 종양학에서 사용되는 항증식/항종양 약제 및 그 조합.

그리고 부가 유형의 화학 치료제는 하기를 포함한다:

(iv) 생물 반응 개질제(예, 인터페론);

(v) 항체(예, 에드레콜로맵);

(vi) 안티센스 치료, 예를 들어 상기 열거된 표적과 연관되는 것들, 예컨대 ISIS 2503, 항-ras 안티센스;

(vii) 예를 들어 시토신 디아미나아제, 티미진 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 이용한 것과 같은 변종 유전자 예컨대 변종 p53 또는 변종 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자-표적 효소 전구약물 치료)를 대체하는 접근 및 다중-약물 내성 유전자 치료와 같은 화학요법 및 방사능 치료에 대한 환자의 내성을 증가시키는 접근을 포함하는 유전자 치료 접근; 및

(viii) 예를 들어 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구-대식세포 군락 자극 인자등의 사이토킨과의 감염과 같은 생체의 및 생체내 면역치료 접근, T-세포 에너지를 감소시키는 접근, 사이토킨-감염된 수지상 세포와 같은 감염된 면역 세포를 이용하는 접근, 사이토킨-감염된 종양 세포주를 이용하는 접근, 및 항-개체특이형 항체를 이용하는 접근을 포함하는 면역치료 접근.

예를 들어 그러한 연합 치료는 전술한 화학식 I의 화합물과 WO 99/02166에 개시된 혈관 표적화제(예, N-아세틸콜치놀-O-포스페이트)(WO 99/02166의 실시예 1)를 동시, 순차적 또는 별도로 투여하여 이루어질 수 있다.

항혈관 형성은 혈압강하제와 조합될 수 있음은 WO 01/74360에 공지되어 있다. 본 발명의 화합물은 또한 혈압강하제와 조합하여 투여될 수 있다. 혈압강하제는 혈압을 낮추는 제제이며, WO 01/74360를 참고하며 이는 본원에 참고로서 포함된다.

따라서 본 발명에 따르면 인간과 같은 온혈동물에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제 조합의 유효량의 투여를 포함하는 혈관신생과 연관된 질병의 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 추가의 특징에 따르면 인간과 같은 온혈동물에서 혈관신생과 연관된 질병 상태의 치료용 의약의 제조에서 사용을 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제 조합의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가의 특징에 따르면 인간과 같은 온혈동물에서 혈관신생과 연관된 질병 상태의 치료를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

본 발명의 추가 특징에 의하면 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내는 방법이 제공되며, 이는 상기 동물에 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 혈압강하제 조합의 유효량의 투여를 포함한다.

본 발명의 추가의 특징에 따르면 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 나타내는 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제 조합의 용도가 제공된다.

바람직한 혈압강하제는 칼슘 채널 블로커, 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACE 억제제), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (A-II 길항제), 이노제, 베타-아드레날린 수용체 블로커 (β -블로커), 혈관확장제 및 알파-알드레날린 수용체 블로커 (α -블로커)가 있다. 특정 혈압강하제는 칼슘 채널 블로커, 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACE 억제제), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (A-II 길항제) 및 베타-아드레날린 수용체 블로커 (β -블로커), 특히 칼슘 채널 블로커가 있다.

전술한 바처럼 본 발명에서 정의한 화합물은 그들의 항혈관 형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 때문에 중요하다. 그러한 본 발명 화합물은 암, 당뇨병, 건선, 류마티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 림프부종, 급성 및 만성 신장병증, 죽종, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 염증, 과다한 상처 형성 및 부작, 자궁내막증, 기능장애 자궁출혈 및 노화관련 근육 퇴행을 포함하는 망막혈관증식을 가진 안구 질환을 포함하는 다양한 질병 상태에 유용한 것으로 생각된다. 암은 임의의 조직에 영향을 줄 수 있으며 백혈병, 다발성 골수종 및 림프종을 포함한다. 특히 그러한 본 발명 화합물들은 예를 들어 대장, 유방, 전립선, 폐 및 피부의 일차 및 재발성 고체 종양의 성장을 유익하게 늦출 것으로 예상된다. 더욱 구체적으로 그러한 본 발명 화합물들은 VEGF와 관련된 일차 및 재발성 고체 종양, 특히 예를 들어 대장, 유방, 전립선, 폐, 외음부 및 피부의 종양을 포함한, 그들의 성장 및 확장을 위해 VEGF에 상당히 의존하는 종양들의 성장을 억제할 것으로 기대된다.

치료 의약에서의 그들의 용도에 더하여, 화학식 I의 화합물과 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 새로운 치료제 연구의 일부로서 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 쥐 및 마우스와 같은 실험 동물에서 VEGF 수용체 티로신 키나제 활성의 억제제의 효과를 평가하기 위한 생체의 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에서 약리학적 도구로서 유용하다.

본원 명세서에서 사용되는 "에테르"는 디에틸 에테르를 말한다.

본 발명은 하기 비제한적 실시예에서 예시되며, 이때 달리 언급되지 않으면:

(i) 증발은 진공에서 로타리 증발에 의해 이루어졌으며 워크업(work-up) 과정은 여과에 의해 건조제와 같은 잔여 고체를 제거한 후 이루어졌으며;

(ii) 아르곤과 같은 불활성 가스 대기하에서 상온, 즉 18-25 °C 범위에서 작업을 수행하였고;

(III) 컬럼 크로마토그래피(플래쉬 과정에 의해)와 중간 압력 액체 크로마토그래피(MPLC)를 머크 키젤겔 실리카(Art.9385) 또는 머크 리크로프랩 RP-18(Art.9303) 역상 실리카(E.Merck, Darmstadt, Germany에서 구함) 상에서 수행하였으며;

(iv) 수율은 예시만을 위한 것이며 반드시 얻어질 수 있는 최대값을 의미하지 않고;

(v) 용점은 보정되지 않으며 메틀러(Mettler) SP62 자동 용점 장치, 오일-배쓰 장치 또는 코플러(Koffler) 열판 장치를 이용하여 결정되었으며;

(vi) 화학식 I의 최종 산물의 구조를 핵(일반적으로 양성자) 자기공명(NMR)과 질량 스펙트럼 기법에 의해 확인하였고; 양성자 자기 공명 화학 전이 값은 델타 스케일로 측정하고 피크 다중도는 하기와 같이 나타낸다: s, 단일; d, 이중; t, 삼중; m, 다중; br, 넓음; q, 사중; quin, 오중;

(vii) 중간체는 대개 완전히 특성을 규명하지는 않았고, 순도는 박층 크로마토그래피(TLC), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 적외선(IR) 또는 NMR 분석에 의해 평가하였으며;

(VIII) HPLC는 하기 2 가지 상이한 조건하에서 이루어졌고:

1) TSK 겔 수퍼 ODS 2 μ M 4.6 mm x 5 cm 컬럼 상에서, 물 중의 메탄올(1 % 아세트산 함유) 구배 20 내지 100 %로 5 분 동안 용출시킴. 유속 1.4 ml/분.

검출: 254 nm에서의 U.V.와 광산란 검출;

2) TSK 겔 수퍼 ODS 2 μ M 4.6 mm x 5 cm 컬럼 상에서, 물 중의 메탄올(1 % 아세트산 함유) 구배 0 내지 100 %로 7 분 동안 용출시킴. 유속 1.4 ml/분.

검출: 254 nm에서의 U.V.와 광산란 검출

(ix) 페트롤륨 에테르는 40~60°C 사이에서 끓는 분획을 말하며,

(x) 하기 약자가 사용되었다:

DMF *N,N*-디메틸포름아미드

DMSO 디메틸설폭사이드

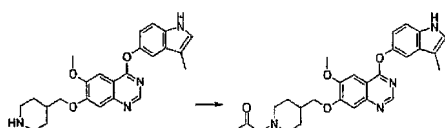
TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라히드로퓨란

LC-MS 질량 분광기에 커플링된 HPLC

실시예

실시예 1



6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린(0.2 g), 클로로아세톤(0.046 ml), 탄산칼륨(0.1 g) 및 DMF(6 ml)의 혼합물을 교반하였고 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각하였고, 침전물을 여과에 의해 제거하였으며, 용매를 진공 하에 증발에 의해 제거하였고, 잔류물은 디클로로메탄으로 시작하여 디클로로메탄/메탄올(93/7)로 끝나는, 점차 극성인 용매 혼합물을 사용하는, 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 포말을 제공하였고, 이를 에테르/펜탄(70/30) 하에 분쇄하여 고체를 제공하였으며, 이를 여과에 의해 수집하고 진공 하에 건조시켜 7-{[1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시}-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.074 g)을 제공하였다.

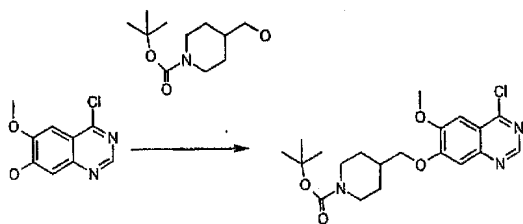
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 475

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 68.38; H 6.59; N 11.68;

$C_{27}H_{30}N_4O_4$ 이론치 C 68.34; H 6.37; N 11.81%

시작 물질은 하기와 같이 제조하였다:



디옥산(100 ml) 중의 2-아미노-4-벤질옥시-5-메톡시벤즈아미드(10 g, 0.04 mol), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149), 및 골드 시약(Gold's reagent)(7.4 g, 0.05 mol)의 혼합물을 교반하였고 24시간 동안 환류 가열하였다. 아세트산나트륨(3.02 g, 0.037 mol) 및 아세트산(1.65 ml, 0.029 mol)을 반응 혼합물에 첨가하였고 이를 3시간 동안 더 가열하였다. 혼합물을 증발시켰고, 물을 잔류물에 첨가하였으며, 고체를 여과 제거하였고, 물로 세정하였으며 건조시켰다 ($MgSO_4$). 아세트산으로부터 재결정화하여 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(8.7 g, 84%)을 제공하였다.

탄소(8.3 g) 상의 10% 팔라듐을 질소 하에 디메틸포름아미드(800 ml) 중의 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(50 g, 0.177 mol)의 현탁액에 첨가하였다. 포름산암모늄(111.8 g, 1.77 mol)을 5분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반한 후, 추가의 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 고온 여과시켰고, 잔류물을 디메틸포름아미드에 의해 세정하였다. 그 후, 여과물을 농축하였고 잔류물을 물에 현탁시켰다. 2M의 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.0으로 조절하였고, 생성되는 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 고체를 여과하였고, 물로 세정하였으며, 오산화인 상에서 건조시켜 7-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(20.52 g, 60%)을 백색 고체로서 제공하였다..

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 3.85 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)

MS-ESI: 193 [$M+H$] $^+$

피리딘(20 ml)을 아세트산 무수물(150 ml, 1.6 mol) 중의 7-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(20.5 g, 107 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 120℃로 가열하였고, 가열하는 동안 고체를 용해시켰다. 반응 혼합물이 냉각되게 한 후, 빙수조(900 ml)에 부었다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 고체를 여과에 의해 제거하였고, 오산화인 상에서 건조시켜 7-아세톡시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(20.98 g, 84%)을 백색 결정 으로서 제공하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (DMSO-d_6) 2.25 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)

MS-ESI: 235 $[\text{M} + \text{H}]^+$

7-아세톡시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(1 g, 4.3 mmol)을 염화티오닐(10.5 ml)에 현탁시켰다. 한 방울의 디메틸포름아미드를 첨가하였고, 반응물을 2시간 동안 80°C 로 가열하였으며, 가열하는 동안 고체를 용해시켰다. 반응 혼합물을 냉각시켰고, 염화티오닐을 진공에서 제거하였다. 잔류물은 염화메틸렌에 현탁시키기 이전에 이를 톨루엔과 공비혼합시켰다. 메탄올(40 ml) 중의 10%의 암모니아 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 15분 동안 80°C 로 가열하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 제거하였으며, 잔류물을 물(10 ml)에 재용해시켰고, pH를 2 M의 염산에 의해 7.0으로 조절하였다. 생성되는 고체를 여과하였고, 물에 의해 세정하였으며, 오산화인 상에서 건조시켜 4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(680 mg, 75%)을 백색 고체로서 제공하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (DMSO-d_6) 4.00 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

MS-ESI: 211-213 $[\text{M} + \text{H}]^+$

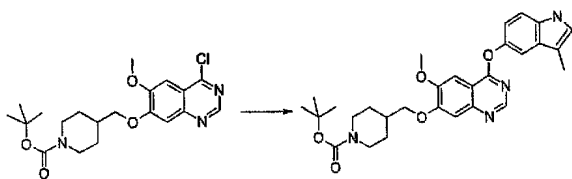
온도를 0°C 내지 5°C 의 범위로 유지시키면서, 에틸 아세테이트(75 ml) 중의 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(41.7 g, 0.19 mol)를 5°C 에서 냉각된 에틸 아세테이트(150 ml) 중의 에틸 4-피페리딘카르복실레이트(30 g, 0.19 mol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 상온에서 48시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 물(300 ml)에 부었다. 유기층을 분리하였고, 이어서 물(200 ml), 0.1 N의 염산 수용액(200 ml), 포화 탄산수소나트륨(200 ml) 및 염수(200 ml)에 의해 연속적으로 세정하였으며, 건조하였고(MgSO_4), 증발시켜 에틸 4-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘)카르복실레이트(48 g, 98%)를 제공하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (CDCl_3) 1.25(t, 3H); 1.45(s, 9H); 1.55-1.70(m, 2H); 1.8-2.0(d, 2H); 2.35-2.5(m, 1H); 2.7-2.95(t, 2H); 3.9-4.1(br s, 2H); 4.15(q, 2H)

THF(133 ml, 0.133 mol) 중의 1M의 수소화알루미늄리튬의 용액을 0°C 에서 냉각된 THF(180 ml) 중의 에틸 4-(1-(*tert*-부틸카르보닐)피페리딘)카르복실레이트(48 g, 0.19 mol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 0°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 물(30 ml)을 첨가하였고, 이어서 2N의 수산화나트륨(10 ml)을 첨가하였다. 침전물을 규조토를 통해 여과시킴에 의해 제거하였고 에틸 아세테이트에 의해 세정하였다. 여과물을 물 및 염수로 세정하였고, 건조하였으며(MgO_4), 증발시켜 1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-(히드록시메틸)피페리딘(36.3 g, 89%)을 제공하였다.

디클로로메탄(250 ml) 중의 4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(10 g)의 현탁액에 트리페닐 포스핀(18.7 g), 1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-(히드록시메틸)피페리딘(12.2 g) 및 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트(16.4 g)를 연속적으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 1/3로 농축하였고, 용리제로서 에틸 아세테이트/석유 에테르(3/7)의 혼합물을 사용하는 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 증발에 의해 용매를 제거하여 7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시}-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(14 g)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

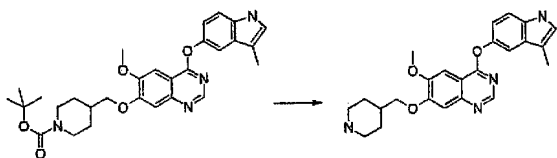
질량 스펙트럼: $\text{M} + \text{H}^+$ 408 및 410



7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시}-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(4.6 g), 5-히드록시-3-메틸인돌(2 g), (Journal of Organic Chemistry 1993, 58, 3757), 탄산칼륨(3.1 g) 및 DMF(20 ml)의 혼합물을 교반하였고, 2시간 동안 90°C 로 가열하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였고, 아세토니트릴에 의해 세정하였으며, 배합된 여과물을 진공

하에 농축 건조하였다. 이에 따라 수득된 생성물을 에테르/석유 에테르(8/2) 하에 분쇄하였고, 여과에 의해 수집하였으며, 건조하여 7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시}-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(5.8 g)을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 519

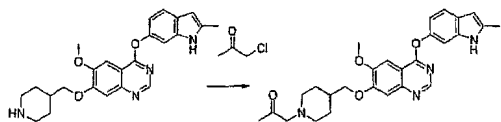


7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시}-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(5.8 g)을 디클로로메탄(40 ml)에 현탁시켰고, 빙수조에 의해 냉각시켰다. TFA(17 ml)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하였고, 잔류물을 물 및 디클로로메탄 하에 분쇄하였다. 빙수조에 의해 냉각시키면서, 30%의 수산화나트륨 수용액을 사용함에 의해 pH를 12.5까지 염기성으로 만들었다. 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물에 의해 추출을 실시하였다. 배합된 추출물을 이어서 물 및 염수로 세정하였고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰고, 잔류물을 에테르 하에 분쇄하였으며, 여과 및 건조시켜 6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린(3.6 g)을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 419

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6 및 CF_3CO_2D) 1.50 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

실시예 2



6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린(0.2 g)을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 클로르아세톤(0.046 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후에, 7-{[1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린(0.155 g)을 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 475

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 67.52; H 6.55; N 11.75;

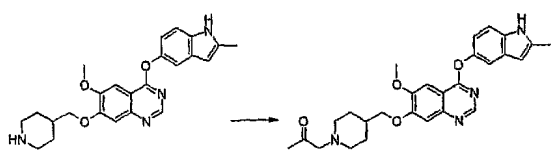
$C_{27}H_{30}N_4O_4 \cdot 0.2 H_2O$ 이론치 C 68.34; H 6.37; N 11.81%

시작 물질을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였으나, 5-히드록시-3-메틸인돌을 6-히드록시-2-메틸인돌, (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187)으로 대체하였다. 이에 따라 7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시}-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(4.6 g) 및 6-히드록시-2-메틸인돌(2 g)은 커플링 및 탈보호 이후에 2.6 g의 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 419

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6 및 CF₃CO₂D) 1.55 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

실시예 3



6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린(0.25 g)을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 클로르아세트(0.057 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후에, 7-{[1-(*acetyl*)ethyl]피페리딘-4-일}메톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.207 g)을 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 475

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 67.56; H 6.44; N 11.66;

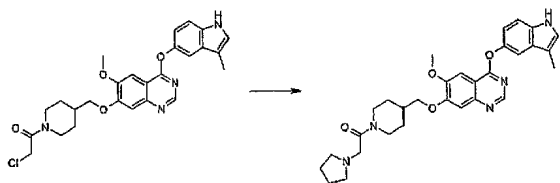
C₂₇H₃₀N₄O₄ 0.3 H₂O 0.01에테르 이론치 C 68.34; H 6.37; N 11.81%

시작 물질을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였으나, 5-히드록시-3-메틸인돌을 5-히드록시-2-메틸인돌로 대체하였다. 이에 따라 7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]메톡시}-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(3 g) 및 5-히드록시-2-메틸인돌(1.3 g)은 커플링 및 탈보호 이후에 1.7 g의 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 419

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.55 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

실시예 4



7-([1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.118 g), 피롤리딘(0.059 ml), 요오드화칼륨(0.01 g) 및 DMF(3 ml)의 혼합물을 교반하였고, 40분 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하였고, 용매를 진공 하에 증발에 의해 제거하였으며, 잔류물은 디클로로메탄으로 시작하여 암모니아(3.5M)로 포화된 디클로로메탄/메탄올(93/6)로 끝나는, 점차 극성인 용매 혼합물을 사용하는, 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 포말을 제공하였고, 이를 에탄/펜탄(70/30) 하에 분쇄하여 고체를 제공하였으며, 이를 여과에 의해 수집하고 진공 하에 건조시켜 6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-([1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린(0.096 g)을 제공하였다.

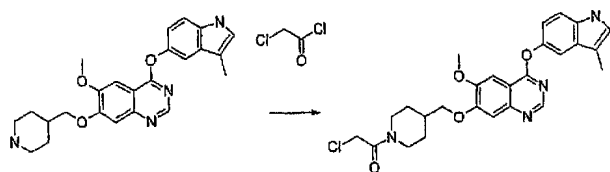
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 530

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6 및 CF_3CO_2D) 1.25 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

원소 분석: 실험치 C 67.31; H 7.01; N 12.94;

$C_{30}H_{35}N_5O_4 \cdot 0.3 H_2O \cdot 0.1$ 에테르 이론치 C 67.31; H 6.80; N 12.91 %

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

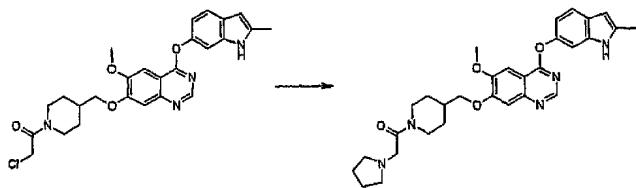


실시예 1의 시작 물질에 대해서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-([피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린(0.4 g)을 제조하였고, 디클로로메탄(15 ml)에 용해시켰다. PS-DIEA 수지(0.6 g; 4 mmol/g)를 첨가한 후, 클로로아세틸 클로라이드(0.091 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 메탄올에 의해 희석하였으며, 수지를 여과에 의해 제거하였다. 용매를 진공 하에 증발시켰고, 잔류물은 디클로로메탄으로 시작하여 디클로로메탄/메탄올(92/8)로 끝나는, 점차 극성이 되는 용매 혼합물을 사용하는 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발에 의해 제거하여 7-([1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.237 g)을 고체 포말로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 495 및 497

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 5



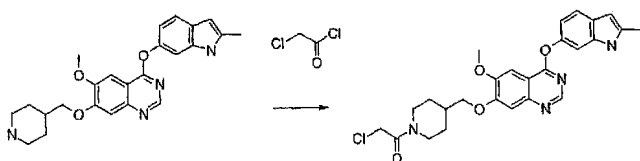
7- $\{[1-(\text{클로로아세틸})\text{피페리딘-4-일}]메톡시\}$ -6-메톡시-4- $[(2\text{-메틸-}1H\text{-인돌-6-일})옥시]$ 퀴나졸린(0.116 g)을 실시예 4에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 피롤리딘(0.059 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, **6-메톡시-4- $[(2\text{-메틸-}1H\text{-인돌-6-일})옥시]$ -7- $\{[1-(\text{피롤리딘-1-일아세틸})\text{피페리딘-4-일}]메톡시\}$ 퀴나졸린**(0.087 g)을 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 530

1H NMR 스펙트럼: ($DMSO-d_6$ 및 CF_3CO_2D) 1.25 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 66.64; H 6.73; N 12.98;

$C_{30}H_{35}N_5O_4 \cdot 0.5 H_2O \cdot 0.05$ 에테르 이론치 C 66.88; H 6.78; N 12.91%

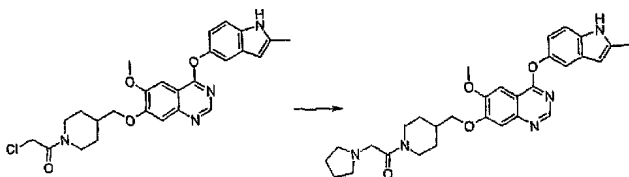


시작 물질을 실시예 1 및 4에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였으나, 5-히드록시-3-메틸인돌을 6-히드록시-2-메틸인돌, (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187)로 대체하였다. 이에 따라 6-메톡시-4- $[(2\text{-메틸-}1H\text{-인돌-6-일})옥시]$ -7- $\{[1-(\text{피페리딘-4-일})메톡시]\}$ 퀴나졸린(0.4 g)은 7- $\{[1-(\text{클로로아세틸})\text{피페리딘-4-일}]메톡시\}$ -6-메톡시-4- $[(2\text{-메틸-}1H\text{-인돌-6-일})옥시]$ 퀴나졸린(0.233 g)을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 495 및 497

1H NMR 스펙트럼: ($DMSO-d_6$) 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 6



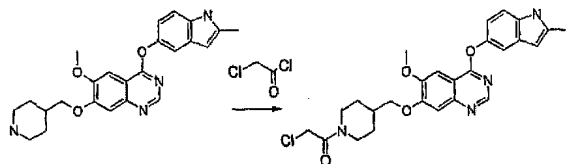
7-([1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.157 g)을 실시예 4에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 피롤리딘(0.077 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, **6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-([1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린**(0.130 g)을 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 530

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6 및 CF_3CO_2D) 1.25 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.15 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 65.38; H 6.62; N 13.56;

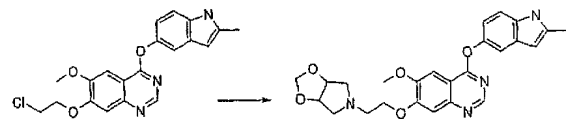
$C_{30}H_{35}N_5O_4 \cdot 0.7 H_2O \cdot 0.4 DMF$ 이론치 C 65.57; H 6.91; N 13.23 %



시작 물질을 실시예 1 및 4에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였으나, 5-히드록시-3-메틸인돌을 5-히드록시-2-메틸인돌로 대체하였다. 이에 따라 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-([피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린(0.42 g)은 7-([1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.315 g)을 제공하였다.

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 7



DMA(1.5 ml) 중의 7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.15 g), 테트라히드로-3*aH*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤 히드록로라이드(0.10 g), 탄산칼륨(0.09 g) 및 요오드화칼륨(0.1 g)을 교반하였고 12시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 DMF(0.8 ml) 내에 희석시켰고, 5%의 탄산암모늄 용액(100 g/l, pH 8.9)으로 완충된, 아세토니트릴 및 물로 이루어진 용매 구배를 사용하는 예비 LCMS Hypersil C18- β -염기성 칼럼에 의해 여과 및 정제시켰다. 용매를 진공 하에 증발에 의해 제거하였고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에 분쇄하였으며, 여과 및 건조하여 **6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린**(0.10 g)을 연황색 고체로서 제공하였다.

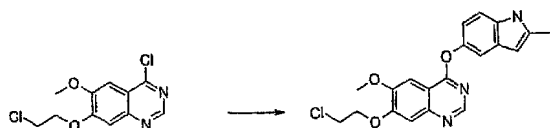
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 463

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.30 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 62.51; H 5.64; N 11.63;

C₂₅H₂₆N₄O₅ 이론치 C 62.53; H 5.99; N 11.48 %

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

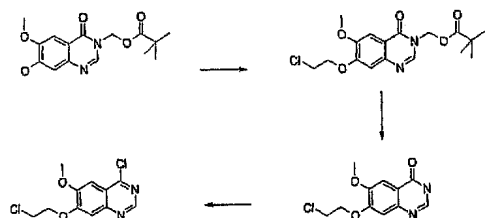


4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시퀴나졸린(4.0 g) 을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 5-히드록시-2-메틸인돌(2.8 g) 및 탄산칼륨(3.3 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후에, 7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(4.8 g)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: M+ H⁺ 384 및 386

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시퀴나졸린을 하기와 같이 제조하였다:



디옥산(100 ml) 중의 2-아미노-4-벤질옥시-5-메톡시벤즈아미드(10 g, 40 mmol), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149), 및 골드 시약(Gold's reagent)(7.4 g, 50 mmol)을 교반하였고, 24시간 동안 환류 가열하였다. 아세트산나트륨(3.02 g, 37 mmol) 및 아세트산(1.65 ml, 29 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 이를 3시간 동안 더 가열하였다. 휘발물을 증발에 의해 제거하였고, 물을 잔류물에 첨가하였으며, 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물로 세정하였으며 건조시켰다. 아세트산으로부터 재결정화하여 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(8.7 g, 84%)을 제공하였다.

수소화나트륨(광유 중 1.44 g 의 60% 현탁액, 36 mmol)을 20 분에 걸쳐 DMF(70 ml) 중의 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(8.46 g, 30mmol)에 조금씩 첨가하였으며, 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 클로로메틸 피발레이트(5.65 g, 37.5mmol)를 적가하였고, 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml)에 의해 희석하였고 얼음/물(400 ml) 및 2M의 염산(4 ml)에 부었다. 유기층을 분리하였고, 수성층을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였으며, 배합된 추출물을 염수에 의해 세정하였고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 에테르 및 석유 에테르의 혼합물에 의해 분쇄하였으며, 고체를 여과에 의해 수집하였고, 진공 하에 건조시켜 7-벤질옥시-6-메톡시-3-((피바로일옥시)메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(10 g, 84%)을 제공하였다.

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.11(s, 9H), 3.89(s, 3H), 5.3(s, 2H), 5.9(s, 2H), 7.27(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.47(t, 2H), 7.49(d, 2H), 7.51(s, 1H), 8.34(s, 1H)

에틸 아세테이트(250 ml), DMF(50 ml), 메탄올(50 ml) 및 아세트산(0.7 ml) 중의 7-벤질옥시-6-메톡시-3-((피바로일옥시)메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(7 g, 17.7mmol) 및 10%의 탄소 담지 팔라듐 촉매(700mg)의 혼합물을 수소 하에 대기압에서 40분 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하였고, 용매를 증발에 의해 여과물로부터 제거하였다. 잔류물을 에테르에 의해 분쇄하였고, 여과에 의해 수집하였으며, 진공 하에 건조시켜 7-히드록시-6-메톡시-3-((피바로일옥시)메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4.36 g, 80%)을 제공하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.1(s, 9H), 3.89(s, 3H), 5.89(s, 2H), 7.0(s, 1H), 7.48(s, 1H), 8.5(s, 1H)

7-히드록시-6-메톡시-3-((피바로일옥시)메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(85 g, 270 mmol, 여러 회분을 함께 모았음)을 DMF(400 ml)에 용해시켰고, 탄산칼륨(77 g, 550 mmol) 및 디클로로메탄(400 ml, 5130 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며 70°C에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였으며 DMF에 의해 세정하였다. 용매를 증발시켰고, 이에 따라 수득된 고체를 물에 의해 세정하였으며, 50°C에서 P_2O_5 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(85/15 내지 75/25 이하)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-3-((피바로일옥시)메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(65.6 g, 66%)을 백색 고체로서 제공하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (CDCl_3) 1.2 (s, 9H), 3.9 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H)

질량 스펙트럼: $\text{M} + \text{H}^+$ 369 및 371

7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-3-((피발로일옥시)메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(65 g)을 암모니아 기체(1.6 l)로 포화된 메탄올에 현탁시켰고, 상온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 약 1/4로 농축하였고, 침전물을 여과에 의해 수집하였으며, 에테르에 의해 세정하여 7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(44 g, 100%)을 백색 고체로서 제공하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 3.9 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H)

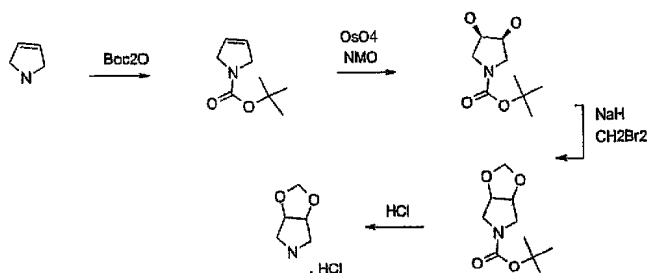
질량 스펙트럼: $\text{M} + \text{H}^+$ 255 및 257

7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(5 g, 19 mmol)을 염화티오닐(28 ml)에 현탁시켰고, DMF(0.7 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 무수 조건 하에서 5 시간 동안 80°C에서 가열하였다. 과량의 염화티오닐을 증발 제거하였고, 톨루엔을 첨가하여 마지막 미량까지 공비 증류(2회 반복)에 의해 제거하였다. 고체를 얼음-물에 현탁시켰고, 처음에는 2 N의 수산화나트륨에 의해, 그 후 포화 탄산수소나트륨 수용액에 의해 pH를 7.5로 조절하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물 및 에테르로 세정하였으며, 진공 하에 P_2O_5 상에서 건조시켰다. 디클로로메탄/아세트니트릴(95/5 내지 90/10 이하)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 미정제 생성물을 정제하였다. 용매를 증발시켜 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시퀴나졸린(3.06 g, 59%)을 제공하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (CDCl_3) 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.5 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)

질량 스펙트럼: $\text{M} + \text{H}^+$ 273 및 275

테트라히드로-3aH-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤히드로클로라이드를 하기와 같이 제조하였다:



3-피롤린(2,5-디히드로-1*H*-피롤)(25 g ; 0.36 mol; 피롤리딘을 함유하는 65% 순수) 및 에틸 아세테이트(125 ml)의 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, 온도를 5℃ 내지 10℃로 유지시키면서 에틸 아세테이트(125 ml) 중의 Boc₂O(78.95 g ; 0.36 mol)의 용액을 적가하였다. 그 후, 이 반응 혼합물의 온도가 상온까지 상승하도록 밤새 정치시켰다. 유기상을 물, 0.1 N의 HCl, 포화된 탄산수소나트륨, 염수에 의해 연속적으로 세정하였고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 여과 및 건조시켜 소정의 *tert*-부틸 2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-카르복실레이트(62 g, 피롤린 및 피롤리딘 모두의 전환율에 기초하여 100%)에 추가하여 37%의 피롤리딘-Boc를 함유하는 무색 오일(62 g)을 제공하였다.

¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 4.1 (d, 4H), 6.75 (m, 2H)

피롤리딘-Boc: 1.50 (s, 9H), 1.80 (br s, 4H), 3.3 (br s, 4H)

아세톤(500 ml) 중의 미정제의 *tert*-부틸 2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-카르복실레이트의 용액(57.5 g ; 0.22 mol)을 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 N-메틸 모르폴린-N-옥시드(28.45 g ; 0.243 mol), 사산화오스뮴(1.0 g ; 0.004 mol) 및 물(500 ml)의 혼합물에 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 5시간 동안 상온에서 교반하였다. 아세톤을 증발 제거하였고, 유기상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기상을 이어서 물 및 염수에 의해 세정하였고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰고, 잔류물은 에틸 아세테이트/ 석유 에테르(1/1)로부터 시작하여 순수 에틸 아세테이트로 끝나는, 점차 극성인 용매 혼합물을 사용하는 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 메탄올/디클로로메탄(2/98)으로부터 시작하여 메탄올/디클로로메탄(5/95)으로 끝나는, 점차 극성인 용매 혼합물을 사용하는 두번째 플래쉬 크로마토그래피를 실시하였다. 용매를 증발시켜 *tert*-부틸(3*R*,4*S*)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(34.6 g ; 77%)를 갈색 오일로서 제공하였다.

¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 2.65 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 2H)

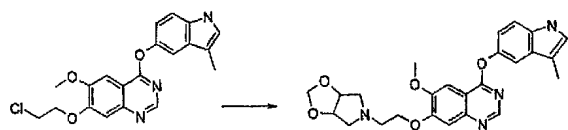
tert-부틸(3*R*,4*S*)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(34.6 g ; 0.17 mol)을 아르곤 하에 DMF(400 ml)에 용해하였고, 0℃ 내지 5℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨(15 g ; 0.375 mol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물은 포말을 형성하였고, 이는 교반하기가 어려웠다. 5℃에서 1시간 이후, 디브로모메탄(15.6 ml ; 0.22 mol)을 첨가하였다. 동일한 온도에서 추가의 30분 이후에, 반응 혼합물의 온도가 상온으로 상승하도록 정치하였다. 온도를 35℃까지 상승시켰고 밤새 교반하였다. DMF를 증류 제거하였고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분배하였다. 수성상을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였고, 유기상을 배합하였으며, 물 및 염수에 의해 세정하였고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 증발시켰다. 잔류물을 최소의 디클로로메탄에 용해하였고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(3/7)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 *tert*-부틸 테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-카르복실레이트(19.77 g ; 54%)를 무색 오일로서 제공하였다.

¹H NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 3.35 (m, 2H), 3.75 (br s, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (s, 1H)

tert-부틸 테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-카르복실레이트(19.77 g)를 디클로로메탄(500 ml)에 용해시켰고, 빙수조에서 냉각시켰다. 이소프로판올(150 ml ; 5 N) 중의 (냉동 장치에 의한) 저온의 HCl 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발 제거하였고, 잔류물을 에테르 하에 분쇄하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하였고, 에테르에 의해 세정하였으며, 건조시켜 테트라히드로-3*aH*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤 히드로클로라이드(13.18 g ; 95%)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.8 (m, 2H), 5.1 (s, 1H)

실시예 8



7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.15 g)을 실시예 7에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여, 실시예 7에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 테트라히드로-3a*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤 히드로클로라이드(0.18 g), 탄산칼륨(0.16 g) 및 요오드화칼륨(0.13 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, **6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린**(0.07 g)을 연황색 고체로서 제공하였다.

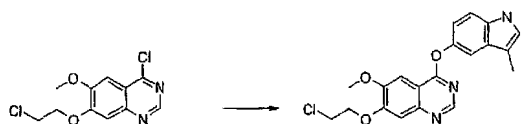
질량 스펙트럼: M+ H⁺ 463

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 2.30 (d, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 64.24; H 5.89; N 11.94;

C₂₅H₂₆N₄O₅ 이론치 C 64.30; H 5.78; N 11.90 %.

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

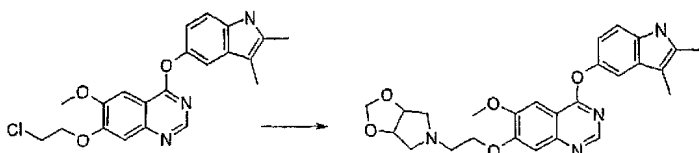


실시예 7에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시퀴나졸린(1 g)을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 5-히드록시-3-메틸인돌(0.65 g), (Journal of Organic Chemistry 1993, 58, 3757), 및 탄산칼륨(0.76 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.81 g)을 백색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: M+ H⁺ 384 및 386

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 9



7-(2-클로로에톡시)-4-[(2,3-디메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(0.15 g)을 실시예 7에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여, 실시예 7에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 테트라히드로-3*aH*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤 히드로클로라이드(0.23 g), 탄산칼륨(0.26 g) 및 요오드화칼륨(0.09 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 4-[(2,3-디메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린(0.03 g)을 연황색 고체로서 제공하였다.

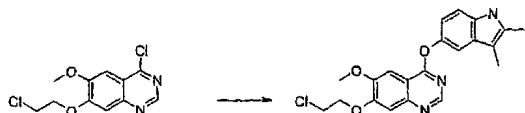
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 477

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.25 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 64.45; H 6.12; N 11.22;

C₂₆H₂₈N₄O₅ 이론치 C 64.63; H 5.86; N 11.55 %

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

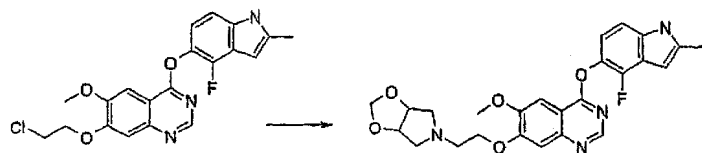


DMF(70 ml) 중의 실시예 7에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시퀴나졸린(5.0 g), 2,3-디메틸-5-히드록시인돌(3.5 g), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), 및 탄산칼륨(4.0 g)의 혼합물을 교반하였고 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 여과하였고, 용매를 진공 하에 증발에 의해 제거하였다. 잔류물은 디클로로 메탄/에틸 아세테이트/메탄올(50/48/2)의 용매 혼합물을 사용하는 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 7-(2-클로로에톡시)-4-[(2,3-디메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(4.9 g)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 398 및 400

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 10

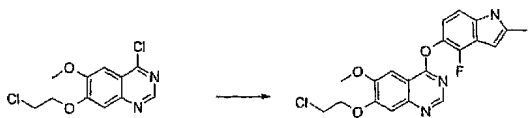


7-(2-클로로에톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(0.15 g)을 실시예 7에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여, 실시예 7에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 테트라히드로-3*aH*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤 히드로클로라이드(0.10 g)와 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린(0.09 g)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 481

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.30 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

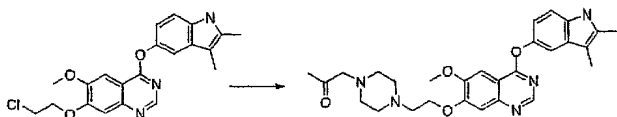


실시에 7에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시퀴나졸린(4.0 g)의 혼합물을 실시에 1에서 개시되어 있는 방법과 동일한 방법을 사용하여, WO 00/47212(특히 이의 실시에 237 참조)에서 기재되어 있는 임의의 방법에 의해 제조된 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(3.1 g) 및 탄산칼륨(3.3 g)과 반응시켰고, 후처리 및 정제 이후, 7-(2-클로로에톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(5.0 g)을 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 402 및 404

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 11



실시에 9에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 7-(2-클로로에톡시)-4-[(2,3-디메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(0.14 g)을 실시에 7에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 1-(아세틸메틸)피페라진(0.21 g), 탄산칼륨(0.15 g) 및 요오드화칼륨(0.09 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-{2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시}-4-[(2,3-디메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(0.03 g)을 고체로서 제공하였다.

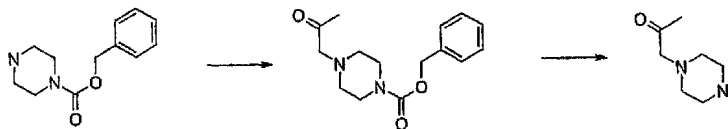
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 504

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 64.86; H 6.32; N 13.80;

$C_{28}H_{33}N_5O_4$ 이론치 C 65.06; H 6.49; N 13.41 %

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:



아세트니트릴(40 ml) 중의 벤질 1-피페라진카르복실레이트(4.1 ml), 클로로메틸 아세톤(1.8 ml) 및 탄산칼륨(8.8 g)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르 내에 희석시켰고, 용액을 디에틸 에테르 및 물 사이에서 분배하였다. 수성상을 디에틸 에테르에 의해 추출하였고, 유기상을 배합하였으며, 물 및 염수에 의해 세정하였고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 암모니아(3.5M)로 포화된 디클로로메탄/메탄올(98/2)을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 벤질 4-(아세틸메틸)-1-피페라진카르복실레이트(3.7 g, 63%)를 황색 오일로서 제공하였다.

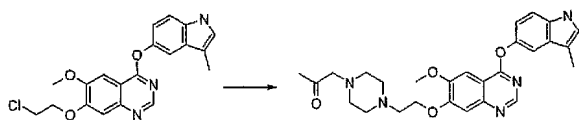
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 277

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.05 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)

10%의 탄소 담지 팔라듐 촉매(0.3 g)를 에탄올(45 ml) 중의 벤질 4-(아세틸메틸)-1-피페라진카르복실레이트(3.7 g)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 수소 하에 3 대기압 하에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하였고, 용매를 증발에 의해 여과물로부터 제거하였다. 잔류물을 암모니아(3.5M)로 포화된 디클로로메탄/메탄올(97/3)을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 1-(아세틸메틸)피페라진(1.5 g, 80%)을 황색 오일로서 제공하였다.

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.07 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.10 (s, 2H)

실시예 12



실시예 8에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.15 g)을 실시예 7에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 1-(아세틸메틸)피페라진(0.17 g) 및 요오드화칼륨(0.13 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-{2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시}-6-메톡시-4-[(3-메틸-1H-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.03 g)을 백색 고체로서 제공하였다.

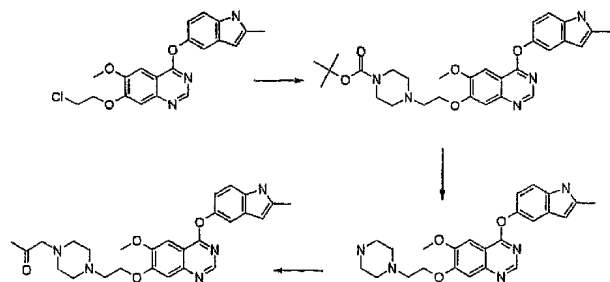
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 64.77; H 6.64; N 13.92;

$C_{28}H_{33}N_5O_4$ 이론치 C 64.96; H 6.48; N 13.98 %

실시예 13



6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린(0.15 g), 클로로아세톤(0.036 ml), 탄산칼륨(0.05 g) 및 DMA(1.3 ml)의 혼합물을 교반하였고 1.5시간 동안 70℃로 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하였고, 침전물을 정제 제거하였으며, 잔류물은 5%의 탄산암모늄 용액(100 g/l, pH 8.9)에 의해 완충된, 아세토니트릴 및 물로 이루어진 용매 구배를 사용하는 예비의 LCMS Hypersil C18-β-염기성 칼럼에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 7-{2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.10 g)을 연황색 고체로서 제공하였고, 이를 진공 하에 건조시켰다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 490

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

실시에 7에서 기재된 바와 같이 제조된 7-(2-클로로에톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(2.5 g)을 실시에 7에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트(2.4 g), 요오드화칼륨(1.6 g) 및 탄산칼륨(0.4 g)과 반응시켜, 후처리 및 실리카 상의 정제(디클로메탄/에틸 아세테이트/메탄올(50/48/2)) 이후, 7-{2-[4-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]에톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(2.7 g)을 연황색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 534

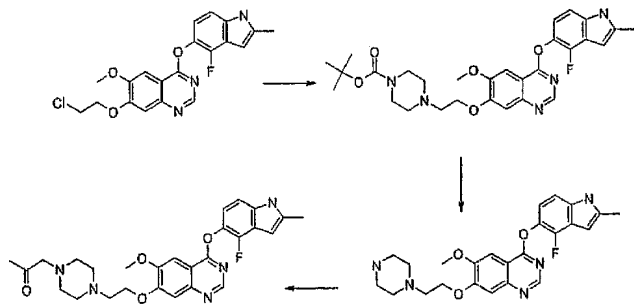
1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

TFA(8 ml)을 0℃에서 디클로로메탄(30 ml) 중의 7-{2-[4-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]에톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(2.75 g)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물이 저온 수조(20℃ 이하)에서 진공하에 농축되기 이전까지 이 혼합물을 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 저온수를 잔류물에 첨가하였고, pH를 1 N의 수산화나트륨에 의해 10.5로 조절하였다. 디클로로메탄에 의해 여러번 추출한 후, 배합된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하였고, 진공에서 여과 및 농축하여 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린(1.8 g)을 백색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 434

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시에 14



4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린(0.15 g)을 실시예 13에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 클로로아세톤(0.034 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-{2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시}-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(0.10 g)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 508

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

실시예 10에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 7-(2-클로로에톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(2.5 g)을 실시예 7에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트(2.3 g), 요오드화칼륨(1.6 g) 및 탄산칼륨(0.4 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-{2-[4-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]에톡시}-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(3.0 g)을 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 552

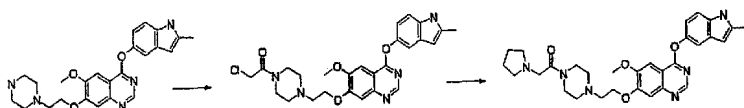
1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

7-{2-[4-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]에톡시}-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(3.0 g)을 실시예 13에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 TFA(8.5 ml)와 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린(1.8 g)을 백색 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 452

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 15



7-{2-[4-(클로로아세틸)피페라진-1-일]에톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.130 g), 피롤리딘(0.04 ml), 요오드화칼륨(0.01 g) 및 DMF(3.5 ml)의 혼합물을 교반하였고 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 상온까지 냉각시켰고, 용매를 진공 하에 증발시켰으며, 잔류물은 디클로로메탄으로 시작하여 암모니아(3.5M)로 포화 된 디클로로메탄/메탄올(95/5)로 끝나는, 점차 극성인 용매 혼합물을 사용하는 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 포말을 제공하였고, 이를 에테르 하에 분쇄하여 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-{2-[4-(피롤리딘-1-일아세틸)피페라진-1-일]에톡시}퀴나졸린(0.09 g)을 연황색 고체로서 제공하였으며, 이를 여과에 의해 수집하였고 진공 하에 건조시켰다.

질량 스펙트럼: M+ H⁺ 545

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.70 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 8H), 2.80 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

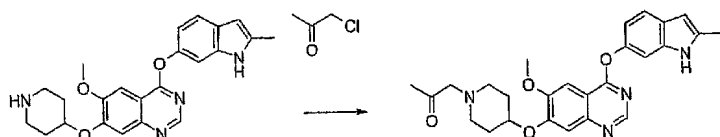
시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:

클로로아세틸 클로라이드(0.09 ml)를 실시예 13에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린(0.45 g), 및 디클로로메탄(15 ml) 중의 PS-DIEA 수지(0.66 g)의 용액에 적가하였다. 상온에서 1시간 이후 메탄올을 첨가하였고, 반응 혼합물을 여과하였다. 용매를 진공에서 증발에 의해 제거하였고, 잔류물을 디에틸 에테르 하에 적장하였으며, 여과 및 건조하여 7-{2-[4-(클로로아세틸)피페라진-1-일]에톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.36 g)을 고체로서 제공하였다.

질량 스펙트럼: M+ H⁺ 510 및 512

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.50 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

실시예 16



6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린(0.25 g)을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 유사한 방법을 사용하여 클로로아세톤(0.054 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-[[1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시]-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린(0.21 g)을 백색 고체로서 제공하였다.

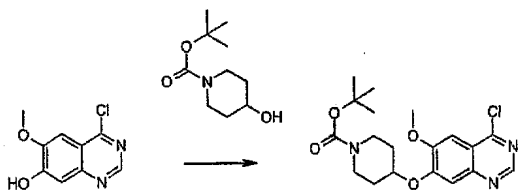
질량 스펙트럼: M+ H⁺ 461

¹H NMR 스펙트럼: (DMSO-d₆) 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 67.74; H 6.28; N 11.66;

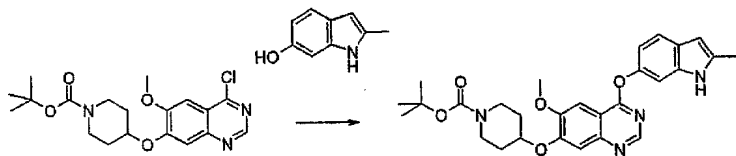
C₂₆H₂₈N₄O₄ 0.1 에테르 이론치 C 67.76; H 6.25; N 11.97 %

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:



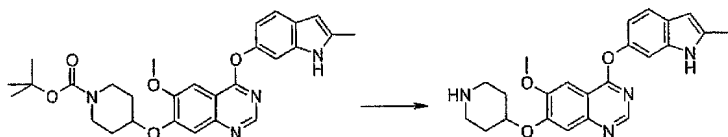
디클로로메탄(250 ml) 중의, 실시예 1에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린(11.5 g)의 현탁액을 트리페닐포스핀(21.5 g), 1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘(13.2 g) 및 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트(19 g)로 처리하였고, 이 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 미정제 반응 생성물을 1/3로 농축하였고, 실리카 칼럼 상에 로딩하였으며, 에틸 아세테이트/석유 에테르(35/65)를 용매로서 사용하여 용리하였다. 적절한 분획을 배합하고 진공 하에 증발시켜 7-([1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(20 g)을 백색 고체로서 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)



7-([1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(5 g)을 DMF(100 ml)에 용해하였다. 6-히드록시-2-메틸인돌(2.3 g), (Eur. J. Med. Chem. 1975, **10**, 187), 및 탄산칼륨(2.6 g)을 첨가하였고 혼합물을 325시간 동안 90°C에서 가열하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였고, 여과물을 진공 하에 농축 건조하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)로부터 시작하여(75/25)로 끝나는, 점차 극성인 용매 혼합물을 사용하는 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 7-([1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린(5.4 g)을 황색 포말로서 제공하였다.

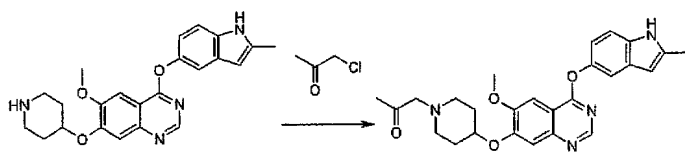
$^1\text{H NMR}$ 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)



7-([1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린(1 g)을 디클로로메탄(5 ml)에 용해하였고, 빙수조 내에서 냉각시켰다. TFA(2.5 ml)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 상기 온도에서 35분 동안 교반하였다. 휘발물을 여과에 의해 제거하였고, 잔류물을 저온의 얼음물로 취하였다. 2 N의 수산화나트륨에 의해 pH를 12로 조절하였고, 디클로로메탄에 의해 2회 추출하였다. 배합된 추출물을 이어서 물 및 염수로 세정하였고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰으며, 용매를 진공 하에 증발시켜 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린(0.765 g)을 고체 포말로서 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.55 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)

실시예 17



6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린(0.25 g)을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 동일한 방법을 사용하여 클로로아세트(0.054 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-[[1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시]-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(0.216 g)를 제공하였다.

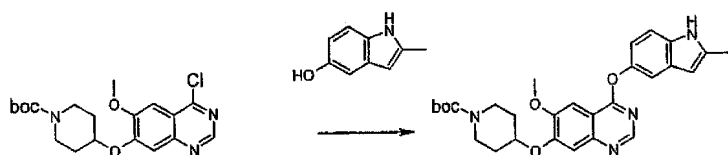
질량 스펙트럼: $M + H^+$ 461

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 67.79; H 5.99; N 12.07;

$C_{26}H_{28}N_4O_4$ 이론치 C 67.81; H 6.13; N 12.17 %

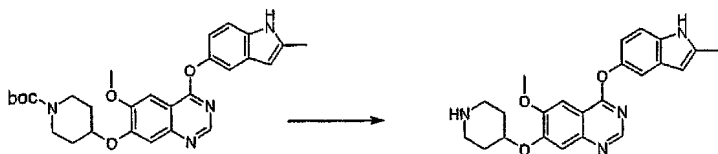
시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:



실시예 16에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 7-[[1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시]-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(5 g)을 실시예 16에서 기재되어 있는 방법과 동일한 방법을 사용하여 5-히드록시-2-메틸인돌(2.3 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-[[1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시]-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(2.3 g)을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M + H^+$ 505

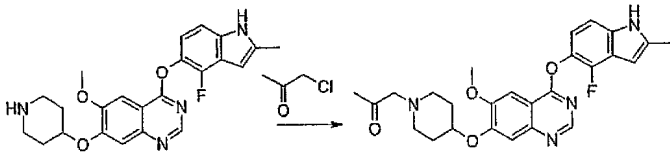
1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)



7-[[1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시]-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린(2.3 g)을 실시예 16에서 기재되어 있는 방법과 동일한 방법을 사용하여 TFA(7 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린(1.6 g)을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 405

실시예 18



4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린(0.18 g)을 실시예 1에서 기재되어 있는 방법과 동일한 방법을 사용하여 클로로아세톤(0.038 ml)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-{[1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시}-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(0.14 g)을 제공하였다.

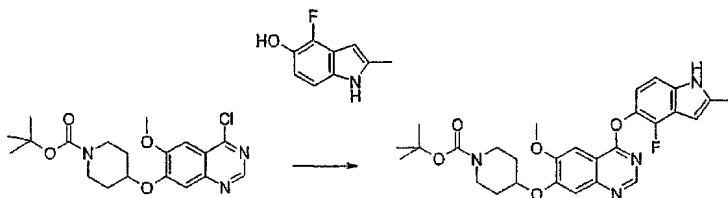
질량 스펙트럼: $M+H^+$ 479

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

원소 분석: 실측치 C 65.04; H 5.55; N 11.53;

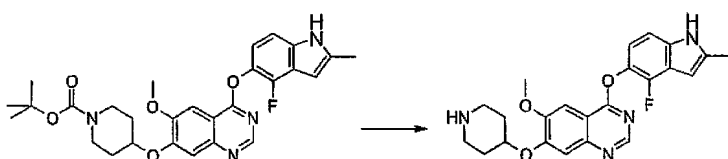
$C_{26}H_{27}N_4O_4F$ 이론치 C 65.26; H 5.69; N 11.71 %

시작 물질을 하기와 같이 제조하였다:



실시예 16에서 기재되어 있는 바와 같이 제조된 7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시}-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(3 g)을 실시예 16에서 기재되어 있는 방법과 동일한 방법을 사용하여 WO 00/47212(특히 실시예 237 참조)에서 기재되어 있는 임의의 방법에 의해 제조된 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸인돌(1.4 g)과 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 7-{[1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시}-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(1.76 g)을 제공하였다.

1H NMR 스펙트럼: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)



7-([1-(*tert*-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-일]옥시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린(1.7 g)을 실시예 16에서 기재되어 있는 방법과 동일한 방법을 사용하여 TFA(5 ml)와 반응시켜, 후처리 및 정제 이후, 4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린(1.2 g)을 제공하였다.

질량 스펙트럼: $M+H^+$ 423

실시예 19

하기는 인간에게 사용하기 위한 치료 용도 또는 예방 용도인 화학식 I의 화합물, 이의 약학적 허용 염(이후 화합물 X로서 언급함)을 함유하는 대표적인 약학적 투여 형태를 예시하고 있다:

(a) 정제 I mg/정제

화합물 X 100

유당 Ph.Eur 182.75

크로스카르멜로스 소듐 12.0

옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트) 2.25

마그네슘 스테아레이트 3.0

(b) 정제 II mg/정제

화합물 X 50

유당 Ph.Eur 223.75

크로스카르멜로스 소듐 6.0

옥수수 전분 15.0

폴리비닐피롤리딘(5% w/v 페이스트) 2.25

마그네슘 스테아레이트 3.0

(c) 정제 III mg/정제

화합물 X 1.0

유당 Ph.Eur 93.25

크로스카르멜로스 소듐 4.0

옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트) 0.75

마그네슘 스테아레이트 1.0

(d) 캡슐 mg/캡슐

화합물 X 10

유당 Ph.Eur 488.5

마그네슘 스테아레이트 1.5

(e) 주사제 I (50 mg/ml)

화합물 X 5.0% w/v

1M 수산화나트륨 용액 15.0% v/v

0.1M 염산

(pH를 7.6으로 조절하기 위함)

폴리에틸렌 글리콜 400 4.5% w/v

주사제를 100%로 맞추기 위한 물

(f) 주사제 II 10 mg/ml

화합물 X 1.0% w/v

인산나트륨 BP 3.6% w/v

0.1M 수산화나트륨 용액 15.0% v/v

주사제를 100%로 맞추기 위한 물

(g) 주사제 II 1 mg/ml, pH 6으로 완충 된

화합물 X 0.1% w/v

인산나트륨 BP 2.26% w/v

시트르산 0.38% v/v

폴리에틸렌 글리콜 400 3.5% w/v

주사제를 100%로 맞추기 위한 물

조

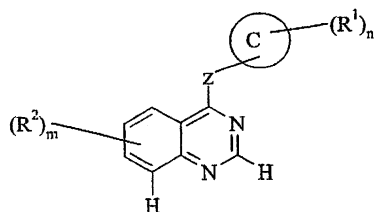
상기 제형물은 약학 분야에서 잘 공지되어 있는 통상의 방법에 의해 수득될 수 있다. 정제 (a) 내지 (c)는 통상의 방법, 예를 들어 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트의 코팅을 제공하기 위한 방법에 의해 장용 코팅될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염:

화학식 I



상기 식에서,

고리 C는 8원, 9원, 10원, 12원 또는 13원 이환 또는 삼환 부분으로, 이 부분은 포화되거나 불포화될 수 있고, 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며, 경우에 따라 독립적으로 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이종 원자를 함유할 수 있고;

Z는 -O-, -NH- 또는 -S-이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R²는 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-₃알킬, C₁-₃알콕시, C₁-₃알킬설퍼닐, -NR³R⁴(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 C₁-₃알킬을 나타냄), 또는 R⁵X¹-(여기서, X¹은 직접 결합, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- 또는 -NR¹⁰-(여기서, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, C₁-₃알킬 또는 C₁-₃알콕시C₂-₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R⁵는 하기 1)~22)의 기:

1) 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C₁-₅알킬, 옥시라닐C₁-₄알킬 또는 수소;

2) C₁-₅알킬X²C(O)R¹¹(여기서, X²는 -O- 또는 -NR¹²-(여기서, R¹²는 수소, C₁-₃알킬 또는 C₁-₃알콕시C₂-₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R¹¹은 C₁-₃알킬, -NR¹³R¹⁴ 또는 -OR¹⁵(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 수소, C₁-₅알킬 또는 C₁-₃알콕시C₂-₃알킬을 나타냄)를 나타냄);

3) C₁-₅알킬X³R¹⁶(여기서, X³는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- 또는 -NR²¹-(여기서, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 수소, C₁-₃알킬 또는 C₁-₃알콕시C₂-₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R¹⁶은 독립적으로 수소, C₁-₃알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환 기를 나타내며, 상기 C₁-₃알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C₁-₄알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있고, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁-₄시아노알킬, C₁-₄알킬, C₁-₄히드록시알킬, C₁-₄알콕시, C₁-₄알콕시C₁-₄알킬, C₁-₄알킬설퍼닐C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시카르보닐, C₁-₄아미노알킬, C₁-₄알킬아미노, 디(C₁-₄알킬)아미노, C₁-₄알킬아미노C₁-₄알킬, 디(C₁-₄알킬)아미노C₁-₄알킬, C₁-₄알킬아미노C₁-₄알콕시, 디(C₁-₄알킬)아미노C₁-₄알콕시 및 -(O-)(C₁-₄알킬)ḡ고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1

이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

4) C₁₋₅알킬X⁴C₁₋₅알킬X⁵R²²(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 X⁴ 및 X⁵는 각각 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- 또는 -NR²⁷-(여기서, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)이고, R²²는 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄);

5) R²⁸(여기서, R²⁸은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨)이고, 상기 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);

6) C₁₋₅알킬R²⁸(여기서, R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);

7) C₂₋₅알케닐R²⁸(여기서, R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);

8) C₂₋₅알키닐R²⁸(여기서, R²⁸은 본원에 정의한 바와 같음);

9) R²⁹(여기서, R²⁹은 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이종 원자를 가지는 5~6원 방향족 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨), 페닐기 또는 피리돈기를 나타내고, 상기 피리돈, 페닐 또는 방향족 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 아미노, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, C₁₋₄히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R³⁰, R³¹, R³² 및 R³³은 각각 수소, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄) 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 최대 5개의 치환기를 보유할 수 있음);

10) C₁₋₅알킬R²⁹(여기서, R²⁹은 본원에 정의한 바와 같음);

11) C₂₋₅알케닐R²⁹(여기서, R²⁹은 본원에 정의한 바와 같음);

12) C₂₋₅알키닐R²⁹(여기서, R²⁹은 본원에 정의한 바와 같음);

13) C₁₋₅알킬X⁶R²⁹(여기서, X⁶는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- 또는 -NR³⁸-(여기서, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ 및 R³⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)을 나타내고, R²⁹은 본원에 정의한 바와 같음);

14) C_{2-5} 알케닐 X^7R^{29} (여기서, X^7 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{39}C(O)-$, $-C(O)NR^{40}-$, $-SO_2NR^{41}-$, $-NR^{42}SO_2-$ 또는 $-NR^{43}-$ (여기서, R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} 및 R^{43} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

15) C_{2-5} 알키닐 X^8R^{29} (여기서, X^8 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{44}C(O)-$, $-C(O)NR^{45}-$, $-SO_2NR^{46}-$, $-NR^{47}SO_2-$ 또는 $-NR^{48}-$ (여기서, R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} 및 R^{48} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

16) C_{1-4} 알킬 X^9C_{1-4} 알킬 R^{29} (여기서, X^9 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{49}C(O)-$, $-C(O)NR^{50}-$, $-SO_2NR^{51}-$, $-NR^{52}SO_2-$ 또는 $-NR^{53}-$ (여기서, R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} 및 R^{53} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 본원에 정의한 바와 같음);

17) C_{1-4} 알킬 X^9C_{1-4} 알킬 R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

20) C_{2-5} 알케닐 X^9C_{1-4} 알킬 R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음);

21) C_{2-5} 알키닐 X^9C_{1-4} 알킬 R^{28} (여기서, X^9 및 R^{28} 은 본원에 정의한 바와 같음); 및

22) C_{1-4} 알킬 $R^{54}(C_{1-4}알킬)_q(X^9)_rR^{55}$ (여기서, X^9 는 본원에 정의한 바와 같고, q 는 0 또는 1이고, r 은 0 또는 1이며, R^{54} 및 R^{55} 는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있고, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, R^{54} 는 수소일 수 없음) 중 하나로부터 선택되고;

그리고 추가로, X^1 에 결합된 R^5X^1 -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음}를 나타내고;

R^1 은 수소, 옥소, 할로게노, 히드록시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시메틸, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, 아미노, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-3} 알카노일옥시, 니트로, C_{1-4} 알카노일아미노, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알킬설포닐, C_{1-4} 알킬설포닐, C_{1-4} 알킬설포닐, 카르바모일, N - C_{1-4} 알킬카르바모일, N,N -디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 아미노설포닐, N - C_{1-4}

$_4$ 알킬아미노설포닐, $\underline{N}, \underline{N}$ -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐, \underline{N} -(C_{1-4} 알킬설포닐)아미노, \underline{N} -(C_{1-4} 알킬설포닐)- \underline{N} -(C_{1-4} 알킬)아미노, $\underline{N}, \underline{N}$ -디(C_{1-4} 알킬설포닐)아미노, 2개의 고리 C 탄소 원자에 결합된 C_{3-7} 알킬렌 쇠, C_{1-4} 알카노일아미노 C_{1-4} 알킬, 카르복시 또는 $R^{56}X^{10}$ 기{여기서, X^{10} 은 직접 결합, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ 또는 $-NR^{61}-$ (여기서, R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} 및 R^{61} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{56} 은 하기 1)~22)의 기:

- 1) 히드록시, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{1-5} 알킬, 옥시라닐 C_{1-4} 알킬 또는 수소;
- 2) C_{1-5} 알킬 $X^{11}C(O)R^{62}$ (여기서, X^{11} 은 $-O-$ 또는 $-NR^{63}-$ (여기서, R^{63} 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{62} 는 C_{1-3} 알킬, $-NR^{64}R^{65}$ 또는 $-OR^{66}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{64} , R^{65} 및 R^{66} 은 각각 수소, C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타냄);
- 3) C_{1-5} 알킬 $X^{12}R^{67}$ (여기서, X^{12} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{68}C(O)-$, $-C(O)NR^{69}-$, $-SO_2NR^{70}-$, $-NR^{71}SO_2-$ 또는 $-NR^{72}-$ (여기서, R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{71} 및 R^{72} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{67} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소를 나타내고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);
- 4) C_{1-5} 알킬 $X^{13}C_{1-5}알킬X^{14}R^{73}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 X^{13} 및 X^{14} 는 각각 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{74}C(O)-$, $-C(O)NR^{75}-$, $-SO_2NR^{76}-$, $-NR^{77}SO_2-$ 또는 $-NR^{78}-$ (여기서, R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} 및 R^{78} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)이고, R^{73} 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄);
- 5) R^{79} (여기서, R^{79} 는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨)이고, 상기 복소환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있음);
- 6) $C_{1-5}알킬R^{79}$ (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 7) $C_{2-5}알케닐R^{79}$ (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);
- 8) $C_{2-5}알키닐R^{79}$ (여기서, R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음);

9) R^{80} (여기서, R^{80} 은 O, N 및 S 중에서 선택된 1~3개의 이중 원자를 가지는 5~6원 방향족 헤테로환기(탄소 또는 질소를 통해 결합됨), 페닐기 또는 피리돈기를 나타내고, 피리돈기, 페닐기 또는 방향족 헤테로환기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 히드록시알콕시, 카르복시, 트리플루오로메틸, 시아노, $-C(O)NR^{81}R^{82}$, $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{81} , R^{82} , R^{83} 및 R^{84} 는 각각 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄) 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 헤테로환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 최대 5개의 치환기를 보유할 수 있음);

10) C_{1-5} 알킬 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

11) C_{2-5} 알케닐 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

12) C_{2-5} 알키닐 R^{80} (여기서, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

13) C_{1-5} 알킬 $X^{15}R^{80}$ (여기서, X^{15} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{85}C(O)-$, $-C(O)NR^{86}-$, $-SO_2NR^{87}-$, $-NR^{88}SO_2-$ 또는 $-NR^{89}-$ (여기서, R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} 및 R^{89} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

14) C_{2-5} 알케닐 $X^{16}R^{80}$ (여기서, X^{16} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{90}C(O)-$, $-C(O)NR^{91}-$, $-SO_2NR^{92}-$, $-NR^{93}SO_2-$ 또는 $-NR^{94}-$ (여기서, R^{90} , R^{91} , R^{92} , R^{93} 및 R^{94} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

15) C_{2-5} 알키닐 $X^{17}R^{80}$ (여기서, X^{17} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{95}C(O)-$, $-C(O)NR^{96}-$, $-SO_2NR^{97}-$, $-NR^{98}SO_2-$ 또는 $-NR^{99}-$ (여기서, R^{95} , R^{96} , R^{97} , R^{98} 및 R^{99} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

16) C_{1-4} 알킬 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{80} (여기서, X^{18} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{100}C(O)-$, $-C(O)NR^{101}-$, $-SO_2NR^{102}-$, $-NR^{103}SO_2-$ 또는 $-NR^{104}-$ (여기서, R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} 및 R^{104} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)를 나타내고, R^{80} 은 본원에 정의한 바와 같음);

17) C_{1-4} 알킬 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 은 본원에 정의한 바와 같음);

18) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알케닐;

19) 히드록시, 플루오로, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노, 아미노설포닐, N - C_{1-4} 알킬아미노설포닐 및 N,N -디(C_{1-4} 알킬)아미노설포닐 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는 C_{2-5} 알키닐;

20) C_{2-5} 알케닐 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 은 본원에 정의한 바와 같음);

21) C_{2-5} 알킬닐 $X^{18}C_{1-4}$ 알킬 R^{79} (여기서, X^{18} 및 R^{79} 는 본원에 정의한 바와 같음); 및

22) C_{1-4} 알킬 $R^{105}(C_{1-4}알킬)_x(X^{18})_yR^{106}$ (여기서, X^{18} 은 본원에 정의한 바와 같고, x 는 0 또는 1이고, y 는 0 또는 1이며, R^{105} 및 R^{106} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C_{1-3} 알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, R^{105} 는 수소일 수 없음) 중 하나로부터 선택되고;

그리고 추가로, X^{10} 에 결합된 $R^{56}X^{10}$ -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음}를 나타내고;

단, 하나 이상의 R^1 및/또는 하나 이상의 R^2 는 Q^1X^1 -으로부터 선택되는데, 이 때, X^1 은 본원에 정의한 바와 같고, Q^1 은 하기 1)~11)의 기:

1) C_{1-4} 알킬- Q^{13} - $C(O)$ - C_{1-4} 알킬- Q^{14} (여기서, Q^{13} 은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기 또는 C_{1-3} 알킬기이고, 상기 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성할 수 있거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰닐, C_{1-6} 플루오로알킬설폰닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, Q^{14} 는 하나 이상의 질소 원자, 경우에 따라 추가 질소 원자를 함유하는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기로, Q^{14} 는 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합하고, 경우에 따라 Q^{14} 는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰닐, C_{1-6} 플루오로알킬설폰닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고

리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유함);

2) Q²(여기서, Q²는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₁₋₆알카노일C₁₋₆알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설포닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 -(O-)f(C₁₋₄알킬)g고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);

3) C₁₋₅알킬W¹Q²(여기서, W¹은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- 또는 -NQ⁷-(여기서, Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ 및 Q⁷은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬, C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐 또는 C₁₋₄할로알킬을 나타냄)을 나타내고, Q²는 본원에 정의한 바와 같음);

4) C₁₋₅알킬Q²(여기서, Q²는 본원에 정의한 바와 같음);

5) C₂₋₅알케닐Q²(여기서, Q²는 본원에 정의한 바와 같음);

6) C₂₋₅알키닐Q²(여기서, Q²는 본원에 정의한 바와 같음);

7) C₁₋₄알킬W²C₁₋₄알킬Q²(여기서, W²는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- 또는 -NQ¹²-(여기서, Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ 및 Q¹²는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬, C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐 또는 C₁₋₄할로알킬을 나타냄)를 나타내고, Q²는 본원에 정의한 바와 같음);

8) C₂₋₅알케닐W²C₁₋₄알킬Q²(여기서, W² 및 Q²는 본원에 정의한 바와 같음);

9) C₂₋₅알키닐W²C₁₋₄알킬Q²(여기서, W² 및 Q²는 본원에 정의한 바와 같음);

10) C₁₋₄알킬Q¹⁵(C₁₋₄알킬)_j(W²)_kQ¹⁶(여기서, W²는 본원에 정의한 바와 같고, j는 0 또는 1이고, k는 0 또는 1이며, Q¹⁵ 및 Q¹⁶은 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기, 시클로헥실기, 시클로펜틸기, C₁₋₃알킬기 또는 수소 중에서 각각 독립적으로 선택되고, 상기 C₁₋₃알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있으며, 상기 고리기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성할 수 있거나, 또는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르

바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰, C_{1-6} 플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, Q^{15} 는 수소일 수 없고, Q^{15} 및 Q^{16} 중 하나 또는 둘 다는 본원에 정의한 바와 같은 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이어야 하며, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 본원에 정의된 것들 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);

11) C_{1-4} 알킬 $Q^{15}C_{1-4}$ 알카노일 Q^{16n} (여기서, Q^{15} 는 본원에 정의한 바와 같으나, 수소는 아니며, Q^{16n} 은 하나 이상의 질소 원자와 경우에 따라 추가 질소 원자를 함유하는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 때, Q^{16n} 은 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합하고, Q^{16n} 은 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰, C_{1-6} 플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설폰 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유하며; 단, Q^{15} 및 Q^{16n} 중 하나 또는 둘 다는 본원에 정의한 바와 같은 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이어야 하며, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{1-6} 알카노일 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 본원에 정의된 것들 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함) 중 하나로부터 선택되며;

그리고 추가적으로, X^1 에 결합된 Q^1X^1 -에서의 임의의 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 고리 C는 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 9~10원 헤테로방향족 이환 부분인 것인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, Z는 -O- 또는 -S-인 것인 화합물.

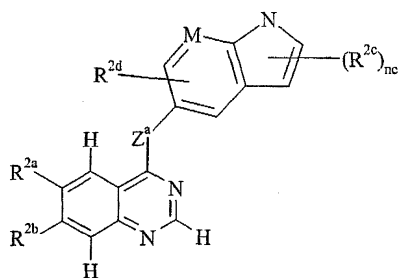
청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 메틸 또는 플루오로를 나타내는 것인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 하기 화학식 II b로 표시되는 것인 화합물, 또는 이의 염:

화학식 II b



상기 식에서,

M은 -CH- 또는 -N-이고;

nc는 0, 1 또는 2이고;

R^{2c}는 5원 고리의 탄소 원자에 결합하고, 수소 및 메틸 중에서 선택되고;

R^{2d}는 6원 고리의 탄소 원자에 결합하고, 수소 및 플루오로 중에서 선택되고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로게노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬설퍼닐, -NR^{3a}R^{4a}(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{3a} 및 R^{4a}는 각각 수소 또는 C₁₋₃알킬을 나타냄) 및 Q¹X¹(여기서, Q¹ 및 X¹는 제1항에 정의된 바와 같음) 중에서 선택되고;

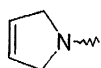
Z^a는 -O- 또는 -S-이며;

단, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 하나는 Q¹ 및 X¹이 제1항에 정의된 바와 같은 Q¹X¹이다.

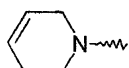
청구항 6.

제5항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q¹X¹이고, 여기서 X¹은 -O-이고 Q¹은 하기 1)~6)의 기:


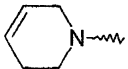
1) C₁₋₄알킬-Q¹³-C(O)-C₁₋₄알킬-Q¹⁴(여기서, Q¹³ 및 Q¹⁴는 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



및




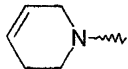
중에서 선택되고, 이 때 Q¹⁴는 질소 원자를 통해 C₁₋₆알카노일에 결합됨);

2) Q^2 (여기서, Q^2 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,  및  중에서 선택된 5~6원 복소환기이고, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알킬, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 고리기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);

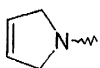
3) C_{1-5} 알킬 Q^2 (여기서, Q^2 는 본원에 정의된 바와 같음);

4) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서, W^2 는 제1항에 정의된 바와 같고, Q^2 는 본원에 정의된 바와 같음);

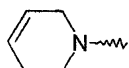
5) C_{1-4} 알킬 $Q^{15}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{16}$ (여기서, W^2 는 제1항에 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이고, k는 0 또는 1이며, Q^{15}

및 Q^{16} 은 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,  및  중에서 선택된 5~6원 복소환기로부터 선택되고, 상기 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성할 수 있거나, 또는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알킬, 카르바모일, C_{1-4} 알킬카르바모일, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬설포닐 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-4} 알콕시, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알콕시 및 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이종 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있으며, 단, Q^{15} 및 Q^{16} 중 하나 또는 둘 다는 본원에 정의된 5~6원 복소환기이어야 하고, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-4} 알카노일 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 본원에 정의된 것들 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함);

6) C_{1-4} 알킬 $Q^{15}C_{1-4}$ 알카노일 Q^{16n} (여기서, Q^{15} 는 본원에 정의된 바와 같고, Q^{16n} 은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,



및



중에서 선택된 5~6원 복소환기이고, Q^{16n} 은 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알카노일에 결합되고,


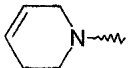
Q^{16n} 은 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C_{2-5} 알

케닐, C₂₋₅알킬닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, C₂₋₄알카노일C₁₋₃알킬, 아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆플루오로알킬설포닐, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설포닐C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄아미노알킬, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 $(-O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리 D기(여기서, f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 1~2개의 이중 원자를 가지는 5~6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 복소환기이고, 이 복소환기는 C₁₋₄알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있음) 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유하며; 단, Q¹⁵ 및 Q¹⁶ⁿ 중 하나 또는 둘 다는 본원에 정의된 바와 같은 5~6원 복소환기이어야 하며, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₂₋₄알카노일C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 보유하고, 경우에 따라 본원에 정의된 것들 중에서 선택된 1 또는 2개의 추가 치환기를 보유함) 중 하나로부터 선택되며;

그리고 추가적으로, X¹에 결합된 Q¹X¹-에서의 임의의 C₁₋₅알킬, C₂₋₅알케닐 또는 C₂₋₅알키닐 기는 히드록시, 할로게노 및 아미노 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있는 것인 화합물.


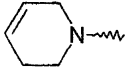
청구항 7.

제5항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q¹X¹으로, 이 때 X¹은 -O-이고, Q¹은 C₁₋₄알킬-Q¹³-C

(O)-C₁₋₄알킬-Q¹⁴이고, 여기서 Q¹³ 및 Q¹⁴는 각각 독립적으로 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,  및  중에서 선택되며, 이 때 Q¹⁴는 질소 원자를 통해 C₁₋₆알카노일에 결합되는 것인 화합물.

청구항 8.

제5항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 메톡시이고, 다른 하나는 Q¹X¹으로, 이 때, X¹은 -O-이고, Q¹은 하기 1)~2)의 기 중 하나로부터 선택되는 것인 화합물:

1) Q²(여기서, Q²는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐,  및  중에서 선택된 5~6원 복소환기이고, 이 복소환기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 중에서 선택된 1개의 치환기를 보유하여 이환 고리를 형성하거나, 또는 C₂₋₄알카노일C₁₋₃알킬로부터 선택된 1개의 치환기를 보유함); 및

2) C₁₋₅알킬Q²(여기서, Q²는 본원에 정의된 바와 같음).

청구항 9.

제7항 또는 제8항에 있어서, R^{2a}는 메톡시인 것인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서,

7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]메톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-([1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]-7-([1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-([1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 4-[(2,3-디메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-4-[(2,3-디메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-6-메톡시-4-[(3-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-(2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린,
 6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-7-(2-[4-(피롤리딘-1-일아세틸)피페라진-1-일]에톡시)퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시)-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,
 7-([1-(아세틸메틸)피페리딘-4-일]옥시)-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린
 중에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염.

청구항 11.

제1항에 있어서,

4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시-7-[2-(테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일)에톡시]퀴나졸린,

7-{2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시}-6-메톡시-4-[(2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]퀴나졸린,

7-{2-[4-(아세틸메틸)피페라진-1-일]에톡시}-4-[(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일)옥시]-6-메톡시퀴나졸린

중에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 허용 염의 형태인 화합물.

청구항 13.

제1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법으로서,

(a) 하기 화학식 III의 화합물과 하기 화학식 IV의 화합물을 반응시킨 뒤, 경우에 따라 R^1 또는 R^2 의 복소환 고리 상에 치환기를 부가하는 공정;

(b) 하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 또는 Q^1X^1 이고, 이 때 R^5 및 Q^1 은 제1항에 정의된 바와 같고, X^1 은 -O-, -S-, -OC(O)- 또는 -NR¹⁰-(여기서, R^{10} 은 독립적으로 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)인 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 경우, 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VIa 및 VIb의 화합물 중 하나를 반응시키는 공정;

(c) 하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 또는 Q^1X^1 이고, 이 때 R^5 및 Q^1 은 제1항에 정의된 바와 같고, X^1 은 -O-, -S-, -OC(O)- 또는 -NR¹⁰-(여기서, R^{10} 은 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타냄)인 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 경우, 하기 화학식 VII의 화합물과 하기 화학식 VIIa 및 VIIb의 화합물 중 하나를 반응시키는 공정;

(d) 하나 이상의 R^2 가 R^5X^1 또는 Q^1X^1 이고, 이 때 X^1 은 제1항에 정의된 바와 같고, R^5 는 C₁₋₅알킬R¹¹³이며, 이 때 R¹¹³은 하기 1)~9)의 기:

1) $X^{19}C_{1-3}$ 알킬(여기서, X^{19} 는 -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁴C(O)- 또는 -NR¹¹⁵SO₂-(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R¹¹⁴ 및 R¹¹⁵는 각각 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬임)를 나타냄);

2) NR¹¹⁶R¹¹⁷(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R¹¹⁶ 및 R¹¹⁷은 각각 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬임);

3) $X^{20}C_{1-5}$ 알킬X⁵R²²(여기서, X^{20} 은 -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁸C(O)-, -NR¹¹⁹SO₂- 또는 -NR¹²⁰-(여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R¹¹⁸, R¹¹⁹ 및 R¹²⁰은 각각 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬임)을 나타내고, X⁵ 및 R²²는 제1항에 정의된 바와 같음);

4) R²⁸(여기서, R²⁸은 제1항에 정의된 바와 같음);

5) $X^{21}R^{29}$ (여기서, X^{21} 은 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{121}C(O)-$, $-NR^{122}SO_2-$, 또는 $-NR^{123}-$ (여기서, 동일하거나 상이할 수 있는 R^{121} , R^{122} 및 R^{123} 은 각각 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬임)을 나타내고, R^{29} 는 제1항에 정의된 바와 같음);

6) $X^{22}C_{1-3}$ 알킬 R^{29} (여기서, X^{22} 는 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{124}C(O)-$, $-NR^{125}SO_2-$ 또는 $-NR^{126}-$ (여기서, R^{124} , R^{125} 및 R^{126} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬을 나타냄)을 나타내고, R^{29} 는 제1항에 정의된 바와 같음);

7) R^{29} (여기서, R^{29} 는 제1항에 정의된 바와 같음);

8) $X^{22}C_{1-4}$ 알킬 R^{28} (여기서, X^{22} 및 R^{28} 은 제1항에 정의된 바와 같음); 및

9) $R^{54}(C_{1-4}$ 알킬) $_q(X^9)_rR^{55}$ (여기서, q , r , X^9 , R^{54} 및 R^{55} 는 제1항에 정의된 바와 같음)

중 하나로부터 선택되고, Q^1 은 C_{1-5} 알킬 Q^{27} 이며, 이 때 Q^{27} 은 하기 1)~6)의 기:

1) $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14} (여기서, Q^{13} 및 Q^{14} 는 제1항에 정의된 바와 같음);

2) W^1Q^2 (여기서, W^1 및 Q^2 는 제1항에 정의된 바와 같음);

3) Q^2 (여기서, Q^2 는 제1항에 정의된 바와 같음);

4) W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서, W^2 및 Q^2 는 제1항에 정의된 바와 같음);

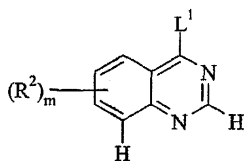
5) $Q^{15}(C_{1-4}$ 알킬) $_j(W^2)_kQ^{16}$ (여기서, W^2 , j , k , Q^{15} 및 Q^{16} 은 제1항에 정의된 바와 같음);

6) $Q^{15}C_{1-4}$ 알카노일 Q^{16n} (여기서, Q^{15} 및 Q^{16n} 은 제1항에 정의된 바와 같음)

중 하나로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 경우, 하기 화학식 IX의 화합물과 하기 화학식 Xa 및 Xb의 화합물 중 하나를 반응시킨 뒤, 경우에 따라 R^1 또는 R^2 의 복소환기를 추가하는 공정; 및

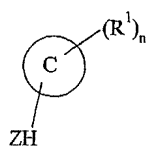
화학식 I의 화합물의 염이 필요한 경우에는, 수득한 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 소정의 염을 얻는 공정을 포함하는 제조 방법.

화학식 III



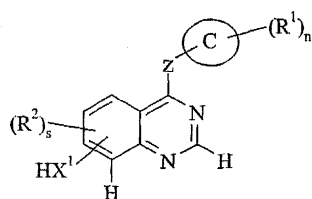
(상기 식에서, R^2 및 m 은 제1항에 정의된 바와 같고, L^1 은 치환가능한 부분임)

화학식 IV



(상기 식에서, 고리 C, R¹, Z 및 n는 제1항에 정의된 바와 같음)

화학식 V



(상기 식에서, 고리 C, Z, R¹, R² 및 n는 제1항에 정의된 바와 같고, X¹은 이 부분에서 정의된 바와 같으며, s는 정수 0~2임)

화학식 VIa

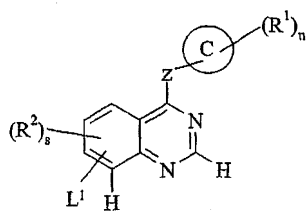


화학식 VIb

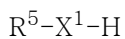


(상기 식에서, R⁵ 및 Q¹은 제1항에 정의된 바와 같고, L¹은 본원에 정의된 바와 같음)

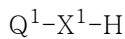
화학식 VII



화학식 VIIIa

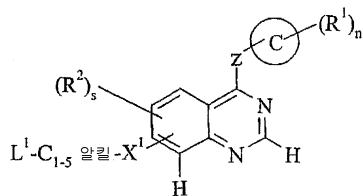


화학식 VIIIb



(상기 식에서, R^1 , R^2 , R^5 , Q^1 , 고리 C, Z 및 n은 제1항에 정의된 바와 같고, L^1 및 s는 본원에 정의된 바와 같으며, X^1 은 이 부분에서 정의된 바와 같음)

화학식 IX



(상기 식에서, X^1 , R^1 , R^2 , 고리 C, Z 및 n은 제1항에 정의된 바와 같고, L^1 및 s는 본원에 정의된 바와 같음)

화학식 Xa

$R^{113}-H$

화학식 Xb

$Q^{27}-H$

(상기 식에서, R^{113} 및 Q^{27} 은 본원에 정의된 바와 같음)

청구항 14.

약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 15.

온혈동물에서 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능을 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서, 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염의 용도.

청구항 16.

제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 인간과 같은 온혈동물에 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈동물에서 혈관형성억제 및/또는 혈관 투과성 저하 효능을 생성하는 방법.