

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0058781

(43) 공개일자 2006년05월30일

(21) 출원번호 10-2006-7002552

(22) 출원일자 2006년02월06일

번역문 제출일자 2006년02월06일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/003393

(87) 국제공개번호 WO 2005/013998

국제출원일자 2004년08월05일

국제공개일자 2005년02월17일

(30) 우선권주장 0318423.1 2003년08월06일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 앙느캥 로랑 프랑수아 앙드레
프랑스 에프-51689 렌스 베페 1050 제드.이. 라 뵐뮈르아스트라제네카
파르마

(74) 대리인 김성기
김진희

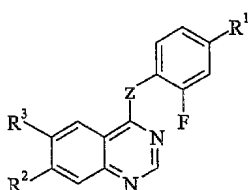
심사청구 : 없음

(54) V E G F 수용체 티로신 키나아제의 억제제로서의 퀴나졸린유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 온혈 동물의 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에의 이의 용도, 이러한 화합물의 제조 방법, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염을 함유하는 약학 조성물, 및 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염을 투여함으로써 혈관형성을 수반하는 질병 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다:

화학식 I



상기 화학식에서 Z는 -NH-, -O- 또는 -S-이고, R¹은 브로모 또는 클로로를 나타내며, R³은 C₁₋₃알콕시 또는 수소를 나타내고, R²는 하기 3개의 기 중 하나로부터 선택된다:

- (i) Q¹X¹-(여기서 X¹ 및 Q¹은 명세서에서 정의된 바와 같음);
- (ii) Q¹⁵W³-(여기서 Q¹⁵ 및 W³은 명세서에서 정의된 바와 같음); 및
- (iii) Q²¹W⁴C₁₋₅알킬X¹(여기서 X¹, W⁴ 및 Q²¹은 명세서에서 정의된 바와 같음)

화학식 I의 화합물은 VEGF의 효과를 억제하며, 암 및 류마티스 관절염을 비롯한 다수의 질병 상태의 치료에서 가치가 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 키나졸린 유도체, 이의 제조 방법, 이를 활성 성분으로서 함유하는 약학 조성물, 혈관형성 및/또는 증가된 혈관 투과와 관련된 질병 상태의 치료 방법, 이의 약제로서의 용도, 및 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에의 용도에 관한 것이다.

배경기술

정상적인 혈관형성은 배발생, 상처 치유 및 여성 생식 기능의 몇몇 성분을 비롯한 다양한 과정에서 중요한 역할을 한다. 바람직하지 못하거나 병리적인 혈관형성은 당뇨병성 망막병증, 건선, 암, 류마티스성 관절염, 죽종, 카포시 육종 및 혈관종을 비롯한 질병 상태와 관련되어 왔다[문헌(Fan et al, 1995, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31)]. 혈관 투과의 변화는 정상 및 병리적 생리 과정 모두에서 역할을 하는 것으로 생각된다[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 인자(aFGF & bFGF) 및 혈관 내피 세포 성장 인자(VEGF)를 비롯한, 시험관내 내피 세포 성장 촉진 활성을 갖는 몇몇 폴리펩티드가 동정되었다. 그 수용체의 제한된 발현에 의해, FGF와는 대조적으로, VEGF의 성장 인자 활성은 내피 세포에 대해 상대적으로 특이적이다. 최근의 증거는 VEGF가 정상 및 병리적 혈관형성[문헌(Jakeman et al, 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155)] 및 혈관 투과[문헌(Connolly et al, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024)] 모두의 중요한 자극 인자임을 나타낸다. 항체로 VEGF를 차단하는 VEGF 길항작용은 종양 성장의 억제로 귀결될 수 있다[문헌(Kim et al, 1993, *Nature* 362: 841-844)]. 염기성 FGF(bFGF)는 혈관형성의 강력한 자극 인자이며[예, 문헌(Hayek et al, 1987, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 147: 876-880)], 암 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 것으로 밝혀졌다.

수용체 티로신 키나아제(RTK)는 세포의 원형질막을 가로질러 생화학적 신호를 전달함에 있어 중요하다. 이들 막횡단 분자들은 원형질막내의 분절을 통해 세포내 티로신 키나아제 도메인과 연결된 세포외 리간드-결합 도메인으로 구성되는 것을 특징으로 한다. 수용체내의 리간드의 결합은 수용체-연관된 티로신 키나아제 활성의 자극으로 이어지며, 이는 수용체와 기타의 세포내 분자 모두의 티로신 잔기의 인산화를 야기한다. 이러한 티로신 인산화에서의 변화는 시그널링 캐스케이드(signaling cascade)를 개시시켜 다양한 세포 반응으로 이끈다. 현재까지, 아미노산 서열 상동성에 의해 정의된 19개 이상의 다른 RTK 서브패밀리가 확인되었다. 이들 서브패밀리 중 하나는 fms-유사 티로신 키나아제 수용체, Flt1, 키나아제 삽입 도메인 함유 수용체, KDR(Flk-1이라고도 함), 및 기타 fms-유사 티로신 키나아제 수용체, Flt4로 구성된다. 이들 관련 RTK 중 2개인 Flt 및 KDR은 높은 친화도로 VEGF에 결합하는 것으로 나타났다[문헌(De Vries et al., 1992, *Science* 255: 989-991; Terman et al., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586)]. 이중성 세포에서 발현된 이들 수용체내의 VEGF의 결합은 세포 단백질의 티로신 인산화 상태와 칼슘 유량의 변화와 관련되어 있다.

본 발명은 VEGF 효과를 억제하는 화합물의 발견에 기초하며, 이는 암, 당뇨병, 건선, 류마티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 림프부종, 급성 및 만성 신장병증, 죽종, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 염증, 과도한 상처 형성 및 부착, 자궁 내막증, 기능장애 자궁 출혈 및 황반 변성을 비롯한 망막 혈관 증식을 가진 안구 질환과 같은 혈관형성 및/또는 혈관 투과 증가와 관련된 질병 상태의 치료에서 가치있다.

VEGF는 혈관형성(vasculogenesis 및 angiogenesis)의 중요한 자극인자이다. 이 시토카인은 내피 세포 증식, 단백질분해효소 발현 및 이동, 및 모세관 형성을 위한 세포의 후속 조직화를 유도함으로써 혈관 스프라우팅(sprouting) 표현형을 유도한다[문헌(Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., 및 Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hastly, K.A., 및 Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. 및 Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996). 또한, VEGF는 병리적 혈관형성의 특징인 초투과성 미숙 혈관 네트워크의 형성을 촉진하면서, 유의적인 혈관 투과를 유도한다[문헌(Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., 및 Senger, D.R., (*Int. Arch. Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. 및 Williams, B. *J. Physiol. (Lond.)*, 533: 263-272, 2001)].

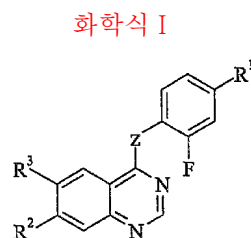
KDR 단독의 활성화는 내피 세포 증식, 이동 및 생존, 및 혈관 투과의 유도를 비롯하여 VEGF에 대한 주요한 표현형 반응 모두를 촉진시키기에 충분한 것으로 밝혀졌다[문헌(Meyer, M., Clauss, M., Lepplé-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Buttner, M., Rziha, H.-J., 및 Dehio, C., *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. 및 Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T.F., Pelletier, N. 및 Ferrara, N., *J. Biol. Chem.*, 276: 3222-3230, 2001)].

국제 특허 출원 공개 번호 WO 98/13354, WO 01/32651 및 WO 01/77085는 VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제를 개시한다. 국제 특허 출원 공개 번호 WO 01/21594는 오로라-2 키나아제를 억제하는, 본 발명의 활성도와 상이한 활성도를 갖는 광범위한 키나졸린을 개시한다. WO 98/13354 및 WO 01/32651의 화합물은 VEGF 수용체 티로신 키나아제(RTK)에 대해 활성을 가지며, 또한 표피 성장 인자(EGF) RTK에 대해 약간의 활성을 갖는다. 국제 특허 출원 공개 번호 WO 02/18372 및 유럽 특허 출원 번호 EP 0566226은 EGF RTK를 억제하는 아닐리노키나졸린을 개시한다. 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/55141 및 WO 04/006846도 EGF RTK의 억제제를 개시한다. WO 98/13354 및 WO 01/32651의 화합물은 일반적으로 Flt-1에 대해서보다 KDR에 대해서 더 효능이 있고, 이들은 일반적으로 EGF RTK에 대해서보다 VEGF RTK에 대해 더 효능이 있다. 일부 VEGF RTK 억제제의 잠재적인 문제는 이들이 칼륨 통로 차단제로서 작용하고, hERG 분석에서 양성을 나타내어 이러한 활성이 생체내에서 ECG(심전도) 변화를 초래할 수 있음이 밝혀졌다는 것이다.

놀랍게도 본 발명자들은 본 발명의 화합물이 효능있는 KDR 및/또는 Flt-1 억제제일 뿐 아니라 EGF RTK의 효능있는 억제제이며, hERG 분석에서 불활성이거나 단지 약한 활성임을 밝혔다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 일양태에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 프로드러그가 제공된다:



상기 화학식에서,

Z는 -NH-, -O- 또는 -S-이고;

R¹은 브로모 또는 클로로를 나타내며;

R^3 은 C_{1-3} 알콕시 또는 수소를 나타내고;

R^2 는 하기 3개의 기 중 하나로부터 선택된다:

(i) Q^1X^1-

[여기서 X^1 은 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^4-$ (여기서 R^4 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬임)를 나타내며, Q^1 은 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^2 [여기서 Q^2 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알킬, 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^2 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^1 이 Q^2 이고, X^1 이 $-O-$ 일 경우, Q^2 는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 [여기서 W^1 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NQ^3C(O)-$, $-C(O)NQ^4-$, $-SO_2NQ^5-$, $-NQ^6SO_2-$ 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 상기 정의된 바와 같음];

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 [여기서 W^2 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NQ^8C(O)-$, $-C(O)NQ^9-$, $-SO_2NQ^{10}-$, $-NQ^{11}SO_2-$ 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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 은 수소가 아니어야 하고, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14n} [여기서 Q^{13} 은 상기 정의된 바와 같고, 수소가 아니며, 여기서 Q^{14n} 은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이중 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, Q^{14n} 은 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 C_{1-6} 알킬에 결합되고, Q^{14n} 은 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

또는 Q^{14n} 은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함];

(ii) $Q^{15}W^3-$

[여기서 W^3 은 $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ 또는 $-NQ^{20}-$ (여기서 Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} 및 Q^{20} 은 각각 독립적으로 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬을 나타냄)를 나타내고, Q^{15} 는 C_{1-6} 할로알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐임]; 및

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}알킬X^1$ [여기서, X^1 은 상기 정의된 바와 같고, W^4 는 $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$ 또는 $-NQ^{26}-$ (여기서 Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} 및 Q^{26} 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^{21} 은 C_{1-6} 할로알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐을 나타냄]

본 발명의 일양태에 따르면, Z는 $-NH-$ 이다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^3 은 메톡시이다.

본 발명의 일양태에 따르면, X^1 은 $-O-$ 이다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^2 는 R^2 는 상기 정의된 기 (i), (ii) 및 (iii) 중 기 (i)에서 선택된다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^2 는 상기 정의된 기 (i), (ii) 및 (iii) 중 기 (ii)에서 선택된다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^2 는 상기 정의된 기 (i), (ii) 및 (iii) 중 기 (iii)에서 선택된다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^2 는 Q^1X^1-

[여기서 X^1 은 상기 정의된 바와 같고, Q^1 은 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^2 [여기서 Q^2 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^2 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^1 이 Q^2 이고, X^1 이 -O-일 경우, Q^2 는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 [여기서 W^1 은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- 또는 -NQ⁷-(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 상기 정의된 바와 같음];

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 [여기서 W^2 는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- 또는 -NQ¹²-(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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 은 수소가 아니어야 하고, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일, C_{1-6}

₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설포닐 및 C₁₋₆플루오로알킬설포닐 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C₁₋₄알킬Q¹³-C(O)-C₁₋₄알킬Q¹⁴ⁿ[여기서 Q¹³은 상기 정의된 바와 같고, 수소가 아니며, 여기서 Q¹⁴ⁿ은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이중 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, Q¹⁴ⁿ은 질소 원자를 통해 C₁₋₆알킬에 결합되며, Q¹⁴ⁿ은 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 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)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

또는 Q¹⁴ⁿ은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함]

]이다.

본 발명의 일양태에 따르면, R²는 Q¹X¹-

[여기서 X¹은 상기 정의된 바와 같고, Q¹은 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q²[여기서 Q²는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설포닐 및 C₁₋₆플루오로알킬설포닐 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 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)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q²는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q¹이 Q²이고, X¹이 -O-일 경우, Q²는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 [여기서 W^1 은 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NQ^3C(O)-$, $-C(O)NQ^4-$, $-SO_2NQ^5-$, $-NQ^6SO_2-$ 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 상기 정의된 바와 같음];

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 [여기서 W^2 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NQ^8C(O)-$, $-C(O)NQ^9-$, $-SO_2NQ^{10}-$, $-NQ^{11}SO_2-$ 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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(-O)-f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 은 수소가 아니어야 하고, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14n} [여기서 Q^{13} 은 상기 정의된 바와 같고, 수소가 아니며, 여기서 Q^{14n} 은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이중 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환

기이고, Q^{14n} 은 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알킬에 결합되며, Q^{14n} 은 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

또는 Q^{14n} 은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함]

]이다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^2 는 Q^1X^1 -

[여기서 X^1 은 상기 정의된 바와 같고, Q^1 은 하기 9개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^2 [여기서 Q^2 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^2 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^1 이 Q^2 이고, X^1 이 -O-일 경우, Q^2 는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 [여기서 W^1 은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- 또는 -NQ⁷-(여기서 Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ 및 Q⁷은 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 상기 정의된 바와 같음];

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 [여기서 W^2 는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NQ^8C(O)-$, $-C(O)NQ^9-$, $-SO_2NQ^{10}-$, $-NQ^{11}SO_2-$ 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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음); 및

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 은 수소가 아니어야 하고, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설포닐 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]

]이다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^2 는 Q^1X^1-

[여기서 X^1 은 상기 정의된 바와 같고, Q^1 은 하기 8개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^2 [여기서 Q^2 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1 이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^2 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^1 이 Q^2 이고, X^1 이 -O-일 경우, Q는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 [여기서 W^1 은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- 또는 -NQ⁷-(여기서 Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ 및 Q⁷은 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 상기 정의된 바와 같음];

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 [여기서 W^2 는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- 또는 -NQ¹²-(여기서 Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ 및 Q¹²는 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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음); 및

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음)

]이다.

본 발명의 일양태에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 프로드러그가 제공된다

[여기서 Z, R¹ 및 R³은 상기 정의된 바와 같고,

R²는 Q¹X¹-

[여기서 X¹은 -O-, -S- 또는 -NR⁴-(여기서 R⁴는 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬을 나타내고, Q¹은 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q²[여기서 Q²는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하고, 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설폰, C₁₋₆플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰, C₁₋₄알킬, 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)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q²는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q¹이 Q²이고, X¹이 -O-일 경우, Q²는 C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C₁₋₅알킬W¹Q²[여기서 W¹은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -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 상기 정의된 바와 같음];

3) C₁₋₅알킬Q²(여기서 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

4) C₂₋₅알케닐Q²(여기서 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

5) C₂₋₅알키닐Q²(여기서 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

6) C₁₋₄알킬W²C₁₋₄알킬Q²[여기서 W²는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -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 상기 정의된 바와 같음];

7) C₂₋₅알케닐W²C₁₋₄알킬Q²(여기서 W² 및 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알킬닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

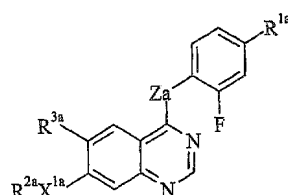
10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}알킬Q^{14n}$ [여기서 Q^{13} 은 상기 정의된 바와 같고, Q^{14n} 은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이종 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, Q^{14n} 은 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 C_{1-6} 알킬에 결합되고, Q^{14n} 은 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

또는 Q^{14n} 은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함]

임].

본 발명의 다른 양태에 따르면, 하기 화학식 Ia의 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

화학식 Ia



상기 화학식에서,

Za는 -NH-, -O- 또는 -S-이고;

R^{1a}는 브로모 또는 클로로를 나타내며;

R^{3a}는 C₁₋₃알콕시 또는 수소를 나타내고;

X^{1a}는 -O-, -S- 또는 -NR^{4a}-(여기서 R^{4a}는 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬임)를 나타내며;

R^{2a}는 하기 기 중 하나로부터 선택된다:

1) C₁₋₅알킬R^{5a}(여기서 R^{5a}는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 아미노C₂₋₄알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₄알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₄알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₄알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유함);

2) C₂₋₅알케닐R^{5a}(여기서 R^{5a}는 상기 정의된 바와 같음);

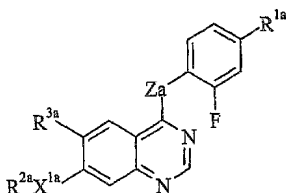
3) C₂₋₅알키닐R^{5a}(여기서 R^{5a}는 상기 정의된 바와 같음);

4) C₁₋₅알킬R^{6a}C(O)(CH₂)_{ma}R^{7a}(여기서 ma는 1 또는 2이고, R^{6a}는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 플루오로, 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, R^{7a}는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 (CH₂)_{ma}에 결합되고, 복소환 고리는 히드록시, 할로게노, C₁₋₄알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음); 및

5) C₁₋₅알킬R^{6a}(CH₂)_{ma}C(O)R^{8a}(여기서 ma 및 R^{6a}는 상기 정의된 바와 같고, R^{8a}는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 C(O)에 결합되고, 복소환 고리는 히드록시, 할로게노, C₁₋₄알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음)

본 발명의 다른 양태에 따르면, 하기 화학식 Ia의 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

화학식 Ia



상기 화학식에서,

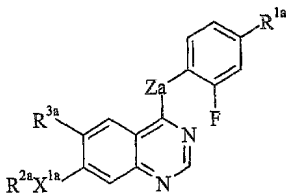
Za, R^{1a}, R^{3a} 및 X^{1a}는 상기 정의된 바와 같고,

R^{2a} 는 하기 기 중 하나로부터 선택된다:

- 1) C_{1-5} 알킬 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유함);
- 2) C_{2-5} 알케닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음);
- 3) C_{2-5} 알키닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음); 및
- 4) C_{1-5} 알킬 $R^{6a}C(O)(CH_2)_{ma}R^{7a}$ (여기서 ma 는 1 또는 2이고, R^{6a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 플루오로, 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, R^{7a} 는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 $(CH_2)_{ma}$ 에 결합되고, 복소환 고리는 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음)

본 발명의 다른 양태에 따르면, 하기 화학식 Ia의 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

화학식 Ia



상기 화학식에서,

Z^a , R^{1a} , R^{3a} 및 X^{1a} 는 상기 정의된 바와 같고,

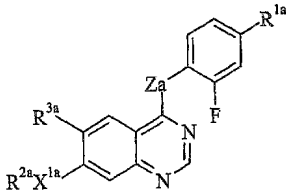
R^{2a} 는 하기 기 중 하나로부터 선택된다:

- 1) C_{1-5} 알킬 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유함);
- 2) C_{2-5} 알케닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음);
- 3) C_{2-5} 알키닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음); 및
- 4) C_{1-5} 알킬 $R^{6a}C(O)(CH_2)_{ma}R^{7a}$ (여기서 ma 는 1 또는 2이고, R^{6a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 플루오로, 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있음)

환체를 함유할 수 있고, R^{7a} 는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 질소 원자를 통해 $(CH_2)_{ma}$ 에 결합되고, 복소환 고리는 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음)

본 발명의 다른 양태에 따르면, 하기 화학식 Ia의 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

화학식 Ia



상기 화학식에서,

Z^a , R^{1a} , R^{3a} 및 X^{1a} 는 상기 정의된 바와 같고,

R^{2a} 는 하기 기 중 하나로부터 선택된다:

1) C_{1-5} 알킬 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유함);

2) C_{2-5} 알케닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음); 및

3) C_{2-5} 알키닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음)

본 발명의 일양태에 따르면, R^{2a} 는 C_{1-5} 알킬 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유함)이다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^{2a} 는 C_{1-5} 알킬 $R^{6a}C(O)(CH_2)_{ma}R^{7a}$ (여기서 ma 는 1 또는 2이고, R^{6a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 플루오로, 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, R^{7a} 는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 $(CH_2)_{ma}$ 에 결합되고, 복소환 고리는 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음)이다.

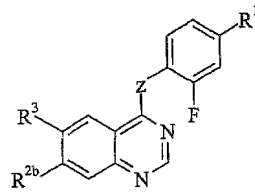
본 발명의 일양태에 따르면, Z^a 는 $-NH-$ 이다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^{3a} 는 메톡시이다.

본 발명의 일양태에 따르면, X^{1a} 는 $-O-$ 이다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염 또는 프로드러그가 제공된다:

화학식 Ib



상기 화학식에서,

Z, R¹ 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같고,

R^{2b}는 하기 3개의 기 중 하나로부터 선택된다:

(i) Q^{1b}X¹-

[여기서 X¹은 상기에서 정의된 바와 같고, Q^{1b}는 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^{2b}[여기서 Q^{2b}는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알킬알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆플루오로알킬설폰일 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설폰일, C₁₋₆플루오로알킬설폰일, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰일C₁₋₄알킬, 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)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^{2b}는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^{1b}는 Q^{2b}이고, X¹은 -O-일 경우, Q^{2b}는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C₁₋₅알킬W¹Q²(여기서 W¹ 및 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

3) C₁₋₅알킬Q^{2b}(여기서 Q^{2b}는 상기 정의된 바와 같음);

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

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

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13b}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14b}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13b} 는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설포닐 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14n} (여기서 Q^{13} 및 Q^{14n} 은 상기 정의된 바와 같음)];

(ii) $Q^{15}W^3-$ (여기서 W^3 및 Q^{15} 는 상기 정의된 바와 같음); 및

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}알킬X^1$ (여기서 X^1 , W^4 및 Q^{21} 은 상기 정의된 바와 같음)

본 발명의 다른 양태에 따르면, R^{2b} 는 $Q^{1b}X^1-$

[여기서 X^1 은 상기 정의된 바와 같고, Q^{1b} 는 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^{2b} [여기서 Q^{2b} 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4}

알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하고, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^{2b} 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^{1b} 는 Q^{2b} 이고, X^1 은 -O-일 경우, Q^{2b} 는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^{2b} (여기서 W^1 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13b}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14b}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이며, k는 0 또는 1이고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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} 알

킬아미노C₁₋₄알킬, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬아미노C₁₋₄알콕시, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알콕시 및 -(O-)_f(C₁₋₄알킬)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13b}는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하고, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C₁₋₄알킬Q¹³-C(O)-C₁₋₄알킬Q¹⁴ⁿ[여기서 Q¹³은 상기 정의된 바와 같고, 수소가 아니며, 여기서 Q¹⁴ⁿ은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이중 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, Q¹⁴ⁿ은 질소 원자를 통해 C₁₋₆알킬에 결합되며, Q¹⁴ⁿ은 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 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)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

또는 Q¹⁴ⁿ은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함]

]에서 선택된다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, R^{2b}는 Q^{1b}X¹-

[여기서 X¹은 상기 정의된 바와 같고, Q^{1b}는 하기 8개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^{2b}[여기서 Q^{2b}는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하고, 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 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)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^{2b} 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^{1b} 는 Q^{2b} 이고, X^1 은 -O-일 경우, Q^{2b} 는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^{2b} (여기서 W^1 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음); 및

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음)

]에서 선택된다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, R^{2b} 는 $Q^{1b}X^1-$

[여기서 X^1 은 상기 정의된 바와 같고, Q^{1b} 는 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^{2b} [여기서 Q^{2b} 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^{2b} 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^{1b} 는 Q^{2b} 이고, X^1 은 -O-일 경우, Q^{2b} 는 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^{2b} (여기서 W^1 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13b}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14b}$ [여기서 W^{2b} 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13b} 는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하고, 여기서 복소환기는 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14n} (여기서 Q^{13} 및 Q^{14n} 는 상기 정의된 바와 같음)

]에서 선택된다.

본 발명의 일양태에 따르면, R^{2b} 는 $Q^{1b}X^1-$

[여기서 X^1 은 상기 정의된 바와 같고, Q^{1b} 는 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^{2b} [여기서 Q^{2b} 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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) $_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^{2b} 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^{2b} (여기서 W^1 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

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

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 및 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13b}(C_{1-4}$ 알킬) $_j(W^2)_kQ^{14b}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이며, k는 0 또는 1이고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)$

$f(C_{1-4}\text{알킬})_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13b} 는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하고, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C_{1-4} 알킬 Q^{13b} -C(O)- C_{1-4} 알킬 Q^{14b} (여기서 Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 상기 정의된 바와 같고, 단, Q^{13b} 는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하고, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함)

]에서 선택된다.

본 발명의 특정 화합물은

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{1-[(피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{1-[(피페리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{1-[(모르폴린-4-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,

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

7-({1-[(4-아세틸피페라진-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린,

(3S)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(3-히드록시피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[(1-{[N-(2-메톡시에틸)아미노]아세틸}피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-({1-[(N-메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-(2-{1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-7-(2-{1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-((3R)-1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-3-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-((3S)-1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-3-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노-6-메톡시-7-{3-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일}프로폭시}퀴나졸린,

4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{2-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일]에톡시}퀴나졸린

및 이의 염을 포함한다.

모호함을 피하기 위하여, 본 명세서에서 기는 "상기 정의된"으로 한정되고, 상기 기는 제일 먼저 나타나면서 가장 넓은 정의뿐만 아니라 그 기에 대하여 각각의 그리고 모든 바람직한 정의를 포괄하는 것으로 이해해야 한다.

본 명세서에서, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬기 둘다를 포함하지만 "프로필"과 같은 개별적인 알킬 기에 대한 언급은 직쇄형만을 특정하는 것이다. 유사한 약정이 다른 일반 용어에 적용된다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알킬"은 유리하게는 1-6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 가진 사슬을 말한다. 본원에서 사용된 용어 "알콕시"는 달리 명시하지 않는 한 "알킬"이 상기 정의된 바와 같은 "알킬"-O-기를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 달리 명시하지 않는 한, 필요에 따라 할로게노, 알킬, 알콕시, 니트로, 트리플루오로메틸 및 시아노 (여기서, 알킬 및 알콕시는 상기 정의된 바와 같음)로 부터 선택된 하나 이상의 치환체를 수반할 수 있는 C_{6-10} 아릴기에 대한 언급을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "아릴옥시"는 달리 명시하지 않는 한 아릴이 상기 정의된 바와 같은 "아릴"-O-기를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "설폰닐옥시"는 "알킬" 및 "아릴"이 상기 정의된 바와 같은 알킬설폰닐옥시 및 아릴설폰닐옥시 기를 말한다. 본원에서 사용된 용어 "알카노일"은 달리 명시하지 않는 한, "알킬"이 상기 정의된 바와 같은 포르밀 및 "알킬 C=O 기를 말하는데, 예컨대, C_2 알카노일은 에타노일이고 $CH_3C=O$ 를 말하며, C_1 알카노일은 포르밀이고 CHO 를 말한다.

부타노일은 $CH_3-CH_2-CH_2-C(O)$ 을 말하고, 이소부티릴은 $(CH_3)_2CH-C(O)$ 을 말한다. 본 명세서에서 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알케닐"은 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기 둘다를 포함하지만, 2-부테닐과 같은 개개의 알케닐 기에 대한 언급은 직쇄형만을 특정한다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알케닐"은 유리하게는 2-5개의 탄소 원자, 바람직하게는 3-4개의 탄소 원자를 가진 사슬을 말한다. 본 명세서에서 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알키닐"은 직쇄 및 분지쇄 알키닐 기 둘다를 포함하지만, 2-부티닐과 같은 개개의 알키닐 기에 대한 언급은 직쇄형만을 특정한다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알키닐"은 유리하게는 2-5개의 탄소 원자, 바람직하게는 3-4개의 탄소 원자를 가진 사슬을 말한다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 "할로알킬"은 예를 들면 트리플루오로메틸과 같은, 하나 이상의 할로게노 기를 가진 상기 정의된 알킬기를 말한다.

본 발명에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 호변이성질 현상을 나타낼 수 있고 본 명세서 내에서의 화학식 도면은 가능한 호변이성질 형태의 하나만을 나타낼 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 임의의 호변이성질 형태를 포괄하고 화학식 도면 내에서 이용된 어느 한 호변이성질 형태에만 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서 내에서 화학식 도면은 가능한 호변이성질 형태 중 하나만을 나타낼 수 있고, 본 명세서는 여기서 도식적으로 볼 수 있는 호변이성질 형태 뿐만 아니라 도식된 화합물의 모든 가능한 호변이성질 형태를 포괄한다는 것을 이해해야 한다.

화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있음을 인식할 것이다. 그러한 비대칭 탄소 원자는 상기 호변이성질에서도 수반되고, 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 임의의 호변이성질 형태 뿐만 아니라 (순수한 거울상이성질체, 스칼레미 (scalemic) 및 라세미 혼합물을 비롯하여) 임의의 키랄형을 포괄하고, 화학식 도면 내에서 이용된 임의의 어느 한 호변이성질 형태 또는 키랄형에만 한정되는 것이 아니라는 것을 이해해야 한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 모든 광학 및 부분입체이성질체를 포괄하는 것으로 이해해야 한다. 또한, 키랄 화합물의 명칭에서 (R) 및 (S)가 거울상이성질체를 표시하는 반면, (R,S)는 임의의 스칼레미 또는 라세미 혼합물을 표시한다. (R,S)의 부재 하에, 명칭에서 (R) 또는 (S)는 그 명칭이 임의의 스칼레미 또는 라세미 혼합물을 말하고, 여기서 스칼레미 혼합물은 임의의 상대적 비율로 R 및 S 거울상이성질체를 함유하고 라세미 혼합물은 50 : 50의 비율로 R 및 S 거울상이성질체를 함유하는 것으로 이해해야 한다.

화학식 I의 일부 화합물 및 이의 염은 예를 들면, 수화된 형태와 같은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다는 것을 알아야 한다. 본 발명은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하는 그러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, X^1 가 $-NR^4-$ 일 때 퀴나졸린 고리 및 Q^1 에 연결된 것은 R^4 기를 가진 질소 원자이고, 유사한 약정이 유사한 기에 적용되는 것임을 이해해야 한다. 예컨대, W^1 이 화학식 $-NQ^3C(O)-$ 의 기인 경우, C_{1-5} 알킬기에 부착된 것은 Q^3 를 가진 질소 원자이고, 카르보닐 ($C(O)$)기는 Q^2 에 부착되어 있는 반면, W^1 이 예컨대, 화학식 $-C(O)NQ^4-$ 의 기인 경우, C_{1-5} 알킬기에 부착되어 있는 것은 카르보닐기이고 Q^4 를 가진 질소 원자는 Q^2 에 부착되어 있다. 유사한 약정이 $-NQ^6SO_2-$ 및 $-SO_2NQ^5-$ 와 같은 다른 이원자 W^1 결합기에 적용된다. 유사한 약정이 다른 기에 적용된다. 또한, X^1 은 $-NR^4-$ 를 나타내고 R^4 는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬인 경우, X^1 의 질소 원자에 결합되는 것은 C_{2-3} 알킬 부분이고, 유사한 약정이 다른 기에 적용된다는 것을 이해해야 한다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, Q^1 이 예를 들면, 화학식 C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 기일 때 화학식 I의 화합물에서 X^1 에 결합되는 것은 말단 C_{1-4} 알킬 부분이고, 그 다음 X^1 은 퀴나졸린 고리에 결합되고, 유사하게 Q^1 이 예컨대 화학식 C_{2-5} 알케닐 Q^2 기인 경우, X^1 에 결합되는 것은 C_{2-5} 알케닐 부분이고, 유사한 약정이 다른 기에도 적용됨을 알아야 한다. Q 가 기 1- Q^2 프로프-1-엔-3-일인 경우, 기 Q^2 가 부착되는 것은 제1 탄소이고 X^1 에 연결되는 것은 제3 탄소이며, 유사한 약정이 다른 기에도 적용된다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, 화학식 I의 화합물에서, Q^1 이 예컨대, Q^2 이고, Q^2 가 $-(-O-)_f(C_{1-4}$ 알킬) $_g$ 고리D의 기를 가진 피롤리딘 고리인 경우, 피롤리딘 고리에 결합되는 것이 고리 D인 경우에 f 및 g 가 둘 다 0가 아니라면 피롤리딘 고리에 결합되는 것은 $-O-$ 또는 C_{1-4} 알킬이고, 유사한 약정이 다른 기에 적용됨을 알아야 한다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, Q^2 가 C_{1-4} 아미노알킬 치환체를 수반하는 경우, Q^2 에 부착되는 것은 C_{1-4} 알킬 부분인 반면, Q^2 가 C_{1-4} 알킬아미노 치환체를 수반하는 경우, Q^2 에 부착되는 것은 아미노 부분이고 유사한 약정이 다른 기에 적용된다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, Q^2 가 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬 치환체를 수반하는 경우, Q^2 에 부착되는 것은 C_{1-4} 알킬 부분이고, 유사한 약정이 다른 기에도 적용된다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, R^2 가 기 $Q^{15}W^3$ 인 경우 퀴나졸린 고리에 결합되는 것은 W^3 기임을 이해해야 한다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, R^2 가 $Q^{21}W^4C_{1-5}$ 알킬 X^1 인 경우, 퀴나졸린 고리에 결합되는 것은 X^1 임을 이해해야 한다.

어떠한 모호함도 피하기 위하여, 어구 "5-6-원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭기"가 본원에서 예를 들어, Q^2 , 고리 D, Q^{13} , Q^{14} 및 Q^{14n} 의 등급에 대해 사용되는 경우, 그것은 피리돈의 등급을 포함하지 않는다. 따라서, Q^2 , 고리 D, Q^{13} , Q^{14} 및 Q^{14n} 은 피리돈일 수 없다.

화학식 I의 화합물은 인간 또는 동물 체내에서 분해되어 화학식 I의 화합물을 생성하는 프로드러그의 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그의 예에는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르가 포함된다.

프로드러그의 다양한 형태가 당분야에 공지되어 있다. 이러한 프로드러그 유도체의 예는 하기 문헌을 참조한다:

a) 문헌 [Design of Prodrugs (H. Bundgaard 편저, Elsevier, 1985) 및 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, (K. Widder, et al. 편저, Academic Press, 1985)];

b) 문헌 [A Textbook of Drug Design and Development, (Krogsgaard-Larsen 및 H. Bundgaard 편저, 5장 "Design and Application of Prodrugs", (H. Bundgaard p. 113-191 (1991))];

c) 문헌 [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)];

d) 문헌 [H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; 및

e) 문헌 [N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)].

히드록시기를 가진 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르에는 (포스포라미드 시클릭 에스테르를 포함하여) 포스페이트 에스테르 및 α-아실옥시알킬 에테르와 같은 무기질 에스테르, 및 에스테르의 생체내 가수분해 결과로서 분해되어 모히드록시기를 생성하는 관련 화합물이 포함된다. α-아실옥시알킬 에테르의 예에는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시-메톡시가 포함된다. 히드록시를 위한 기를 형성하는 생체내 가수분해성 에스테르의 선택에는 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐 (알킬 카르보네이트 에스테르를 생성하기 위한 것임), 디알킬카르바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일 (카르바메이트를 얻기 위한 것임), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸이 포함된다. 벤조일 상의 치환체의 예에는 메틸렌기를 통하여 고리 질소 원자로부터 벤조일 고리의 3- 또는 4-번에 결합된 모르폴리노 및 피페라지노가 포함된다.

본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물 및 이의 염에 관한 것이다. 약학 조성물 중에 사용하기 위한 염은 약학적 허용염일 것이지만, 다른 염은 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 이의 염의 생성에 유용할 수 있다. 본 발명의 약학적 허용염은 예를 들어 그러한 염을 형성하기에 충분히 염기성인 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 산부가염을 포함할 수 있다. 그러한 산부가염에는 예를 들어, 할로젠화수소 (특히 염산 또는 브롬산, 이 중 염산이 특히 바람직함), 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과 같은 약학적으로 허용되는 음이온을 제공하는 무기 또는 유기산과의 염이 포함된다. 또한, 화학식 I의 화합물이 충분히 산성인 경우, 약학적 허용염은 약학적으로 허용되는 양이온을 제공하는 무기 또는 유기 염기로 형성할 수 있다. 무기 또는 유기 염기와와 그러한 염에는 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리성 토금속염, 암모늄염, 또는 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이 포함된다.

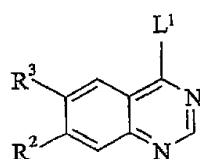
화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 및 본 발명의 다른 화합물 (본원에서 정의된 바와 같음)은 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용될 수 있는 것으로 알려진 임의의 공정에 의해 제조될 수 있다. 그러한 공정에는 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 제WO98/13354호 및 제WO01/32651호, 제WO97/22596호, 제WO97/30035호, 제WO97/32856호 및 유럽 특허 출원 공개 제0520722호, 제0566226호, 제0602851호 및 제0635498호에 기재된 것들이 포함된다. 그러한 공정에는 예컨대, 고상 합성도 포함된다. 그러한 공정은 본 발명의 다른 특징으로서 제공되고 하기에 기재되는 바와 같다. 필요한 출발 물질은 유기화학의 표준 방법에 의해 얻어질 수 있다. 그러한 출발 물질의 제조는 수반되는 비-제한 실시예에 기재되어 있다. 별법으로, 필요한 출발 물질은 유기화학자의 통상의 기술 내에 있는 것으로 기재되어 있는 방법과 유사한 방법에 의해 얻을 수 있다.

따라서, 하기 공정 (a) 내지 (e) 및 (i) 내지 (iv)는 본 발명의 다른 특징을 구성한다.

화학식 I의 화합물의 합성

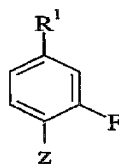
(a) 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물을 반응시켜 화학식 I의 화합물 및 이의 염을 얻음으로써 제조할 수 있다.

화학식 II



상기 화학식에서, R^2 및 R^3 는 상기 정의된 바와 같고 L^1 은 치환가능한 부분이다.

화학식 III



상기 화학식에서, R^1 및 Z 는 상기 정의된 바와 같다. 사용하기 위한 치환가능한 부분 L^1 은 예를 들어, 할로게노, 알콕시 (바람직하게는 C_{1-4} 알콕시), 아릴옥시 또는 설포닐옥시 기, 예컨대 클로로, 브로모, 메톡시, 페녹시, 메탄설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기이다.

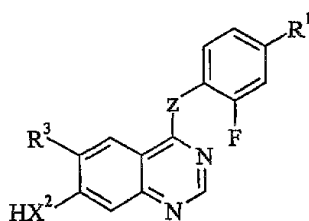
반응은 산 또는 염기의 존재 하에서 유리하게 일어날 것이다. 그러한 산은 예를 들어, 염화수소와 같은 무수 무기산이다. 예를 들어, 그러한 염기는 예컨대, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸 모르폴린 또는 디아자비스클로[5.4.0]운데-7-엔과 같은 유기 아민 염기, 또는 예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리성 토금속 탄산염 또는 수산화물이다. 별법으로, 그러한 염기는 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화나트륨, 또는 알칼리성 금속 또는 알칼리성 토금속 아미드, 예컨대, 나트륨 아미드 또는 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드이다. 반응은 바람직하게는 비활성 용매 또는 희석제, 예컨대, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 또는 에틸 아세테이트와 같은 알칸올 또는 에스테르; 염화메틸렌, 트리클로로메탄 또는 사염화탄소와 같은 할로젠화 용매; 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산과 같은 에테르; 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매; 또는 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 디메틸술폭시드와 같은 양극성 비양성자성 용매의 존재 하에서 일어난다. 반응은 예컨대 10 내지 150°C, 바람직하게는 20 내지 80°C의 온도에서 유리하게 일어난다.

본 발명의 화합물은 유리 염기의 형태로 이 공정으로부터 얻을 수 있거나, 별법으로 화학식 H- L^1 (여기서, L^1 은 상기 정의된 의미를 가짐)의 산과의 염 형태로 얻을 수 있다. 염으로부터 유리 염기를 얻기 원하는 경우, 그 염은 통상의 공정을 이용하여 상기 정의된 염으로 처리할 수 있다.

산염을 얻기를 원하는 경우, 유리 염기는 통상적인 방법을 이용하여 할로젠화 수소, 예를 들어 염화수소, 황산, 설포산, 예컨대, 메탄설포산, 또는 카르복실산, 예를 들어 아세트산 또는 시트르산과 같은 산으로 처리할 수 있다.

(b) 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 편리하게는 상기 정의된 염기의 존재 하에 화학식 V의 화합물과 화학식 IV의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다.

화학식 IV



상기 화학식에서, Z , R^1 및 R^3 는 상기 정의된 바와 같다.

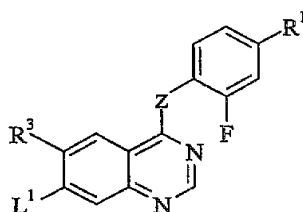
화학식 V



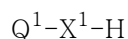
상기 화학식에서, R^5 는 Q^1 이고, Q^{15} 또는 $Q^{21}W^4C_{1-5}$ 알킬이고, X^2 는 X^1 또는 W^3 이고 L^1 은 상기 정의된 바와 같다. L^1 은 치환가능한 부분 예컨대, 브로모 또는 메탄설포닐옥시 기와 같은 할로게노 또는 설포닐옥시 기이다. 편리하게는, L^1 은 기 $O^+P(Y)_3$ (여기서, Y는 부틸 또는 페닐임)이고, 그러한 경우에는 화학식 V의 화합물은 원위치에서 용이하게 형성된다. 반응은 바람직하게는 염기 (공정 (a)에서 상기 정의된 바와 같음)의 존재 하에서, 그리고 유리하게는 비활성 용매 또는 희석제 (공정 (a)에서 상기 정의된 바와 같음)의 존재 하에서 유리하게는 예컨대 10 내지 150°C, 편리하게는 약 50°C의 온도에서 수행된다.

(c) 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 화학식 VIIa-c의 화합물과 화학식 VI의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다.

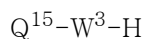
화학식 VI



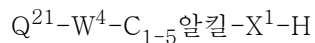
화학식 VIIa



화학식 VIIb



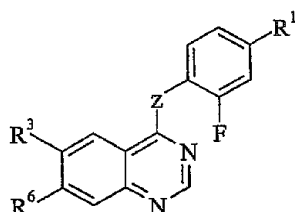
화학식 VIIc



상기 화학식에서, L^1 , R^1 , R^3 , Z, Q^1 , Q^{15} , $Q^{21}W^3$, W^4 및 X^1 은 모두 상기 정의된 바와 같다. 편리하게는, 반응은 염기 (공정 (a)에서 상기 정의된 바와 같음)의 존재 하에, 그리고 유리하게는 비활성 용매 또는 희석제 (공정 (a)에서 상기 정의된 바와 같음)의 존재 하에 유리하게는 예컨대, 10 내지 150°C, 편리하게는 약 100°C의 온도에서 수행될 수 있다.

(d) 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 화학식 VIII의 화합물을 탈보호함으로써 제조할 수 있다.

화학식 VIII

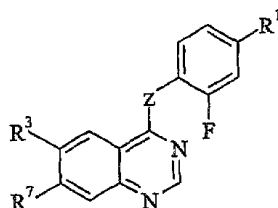


상기 화학식에서, R^1 , R^3 및 Z는 모두 상기 정의된 바와 같고, R^6 는 보호된 R^2 기를 나타내고, 여기서 R^2 는 상기 정의된 바와 같지만 추가로 하나 이상의 보호 기 P^2 를 가진다. 보호기 P^2 의 선택은 유기화학자의 표준 지식 범위 내에 속하고, 그 예로는 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis" (T.W. Greene and R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991)]과 같은 표준 교재에 기재된 것들이 있다. 바람직하게는 P^2 는 카르바메이트(알콕시카르보닐) (예컨대, *tert*-부톡시카르보닐, *tert*-아밀옥시카르보닐, 시클로부톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 알킬옥시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐)과 같은 보호기이다. 보다 바람직하게는, P^2 는 *tert*-부톡시카르보닐이다. 반응

은 바람직하게는 산의 존재 하에서 일어난다. 그러한 산은 예를 들어, 염화수소, 브롬화수소와 같은 무기산, 또는 트리플루오로아세트산, 트리플루오로메탄설폰산과 같은 유기산이다. 반응은 염화메틸렌, 트리클로로메탄과 같은 비활성 용매 및 미량의 수분의 존재 하에서 일어날 수 있다. 반응은 예컨대, 10 내지 100℃, 바람직하게는 20 내지 80℃의 온도에서 쉽게 일어난다.

(e) 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 화학식 IX의 화합물에서의 치환체의 부가에 의해 제조할 수 있다.

화학식 IX



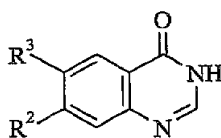
상기 화학식에서, R^1 , R^3 및 Z는 모두 상기 정의된 바와 같고, R^7 은 그의 최종 치환체로 치환되어야 하는 R^2 기를 나타낸다.

예를 들어, R^2 가 치환체를 가진 복소환 고리를 가지는 경우, 유기화학의 표준 방법을 이용하여 상기 공정 (a) 이후에 치환체를 부가할 수 있다. 따라서, 상기 정의된 바와 같지만 R^2 가 비치환된 복소환 고리를 가지는 화학식 II의 화합물은 상기 정의된 화학식 III의 화합물과 반응시켜 R^2 가 비치환된 복소환 고리를 가진 중간체 화합물을 얻을 수 있다. 그 다음, 중간체 화합물은 표준 유기화학 기술을 이용하여 R^2 중의 복소환 고리 상에서 치환시켜 화학식 I의 최종 화합물을 얻을 수 있다.

중간체의 합성

(i) L^1 이 할로게노인 화학식 III의 화합물 및 이의 염은 예를 들어, 화학식 X의 화합물을 할로겐화시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 X

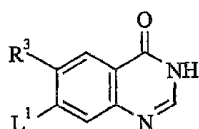


상기 화학식에서, R^2 및 R^3 는 상기 정의된 바와 같다.

사용하기 좋은 할로겐화제에는 무기산 할로겐화물, 예를 들어, 염화티오닐, 옥시염화인(III), 옥시염화인(V) 및 염화인(V)이 포함된다. 할로겐화 반응은 예를 들어, 염화메틸렌, 트리클로로메탄 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화된 용매, 또는 벤젠이나 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매와 같은 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에 쉽게 일어난다. 반응은 예를 들어, 10 내지 150℃, 바람직하게는 40 내지 100℃의 온도에서 쉽게 일어난다.

화학식 X의 화합물 및 이의 염은 예를 들어, 화학식 XI의 화합물과 상기 정의된 화학식 VII의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.

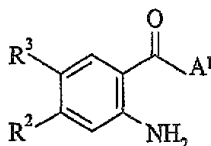
화학식 XI



상기 화학식에서, R^3 및 L^1 은 상기 정의된 바와 같다. 반응은 염기 (공정 (a)에서 상기 정의된 바와 같음) 및 유리하게는 비활성 용매 또는 희석제 (공정 (a)에서 상기 정의된 바와 같음)의 존재 하에 유리하게는 예를 들어, 10 내지 150℃, 바람직하게는 약 100℃의 온도에서 쉽게 일어날 수 있다.

화학식 X의 화합물 및 이의 염은 화학식 XII의 화합물을 고리화하여 화학식 X의 화합물 또는 이의 염을 형성함으로써 제조할 수도 있다.

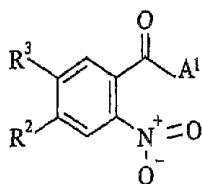
화학식 XII



(상기 화학식에서, R^2 및 R^3 는 상기 정의된 바와 같고, A^1 은 히드록시, 알콕시 (바람직하게는 C_{1-4} 알콕시) 또는 아미노기이다). 고리화는 A^1 이 히드록시 또는 알콕시 기인 경우에는 화학식 XII의 화합물을 고리화의 유도에 효과적인 포름아미드 또는 그의 증가물과 반응시켜 일으킬 수 있고, 이로써 [3-(디-메틸아미노)-2-아자프로프-2-에닐리텐]디메틸암모늄 클로라이드와 같은 화학식 X의 화합물 또는 이의 염이 얻어진다. 고리화는 용매로서 포름아미드의 존재 하에, 또는 에테르, 예컨대, 1,4-디옥산과 같은 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에 쉽게 일어난다. 고리화는 고온, 바람직하게는 80 내지 200℃의 온도에서 쉽게 일어난다. 화학식 X의 화합물은 A^1 인 아미노기인 화학식 XII의 화합물을 고리화의 유도에 효과적인 포름산 또는 그의 증가물로 고리화시켜 제조할 수도 있고, 이로써 화학식 X의 화합물 또는 이의 염이 얻어진다. 고리화를 유도하는 데 효과적인 포름산의 증가물에는 예를 들어, 트리- C_{1-4} 알콕시메탄, 예컨대 트리에톡시메탄 및 트리메톡시메탄이 포함된다. 고리화는 설폰산, 예컨대 p-톨루엔설폰산과 같은 촉매량의 무수산의 존재 하에, 그리고 예를 들어, 염화메틸렌, 트리클로로메탄 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화된 용매; 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 에테르; 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매와 같은 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에서 용이하게 일어난다. 고리화는 10 내지 100℃, 바람직하게는 20 내지 50℃의 온도에서 용이하게 일어난다.

화학식 XII의 화합물 및 이의 염은 예를 들어, 화학식 XIII의 화합물에서 니트로기를 환원시켜 상기 정의된 화학식 XII의 화합물을 얻음으로써 제조할 수 있다.

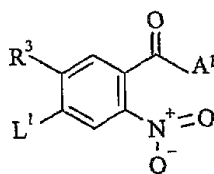
화학식 XIII



상기 화학식에서, R^2 , R^3 및 A^1 은 상기 정의된 바와 같다. 니트로기의 환원은 그러한 변환에 대해 공지된 임의의 방법에 의해 쉽게 일어날 수 있다. 환원은 예를 들어, 팔라듐 또는 백금과 같은, 할로겐화 반응을 촉매하는 데 효과적인 금속의 존재 하에서 상기 정의된 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에 니트로 화합물 용액을 할로겐화시키므로써 수행할 수 있다. 또 다른 환원제는 예를 들어, (예컨대, 염산과 같은 희석된 산용액으로 철분말을 세척함으로써 생산된) 활성화된 철과 같은 활성화된 금속이다. 따라서, 예를 들어, 환원은 물과 알코올 예컨대, 메탄올 또는 에탄올의 혼합물과 같은 용매 또는 희석제의 존재 하에서 니트로 화합물 및 활성화된 금속을 예를 들어, 50 내지 150℃, 바람직하게는 약 70℃의 온도까지 가열시키므로써 수행할 수 있다.

화학식 XIII의 화합물 및 이의 염은 예를 들어, 상기 정의된 화학식 VII의 화합물을 화학식 XIV의 화합물과 반응시켜 화학식 XIII의 화합물을 생성시키므로써 제조할 수 있다.

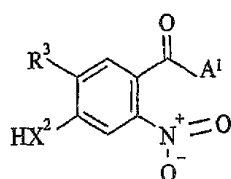
화학식 XIV



상기 화학식에서, R^3 , L^1 및 A^1 은 상기 정의된 바와 같다. 화학식 XIV의 화합물과 화학식 VII의 화합물의 반응은 상기 공정 (c)에서 기재된 조건 하에 용이하게 수행된다.

화학식 XIII의 화합물 및 이의 염은 예를 들어, 화학식 XV의 화합물과 상기 정의된 화학식 V의 화합물을 반응시켜 상기 정의된 화학식 XIII의 화합물을 생성시킴으로써 제조할 수도 있다.

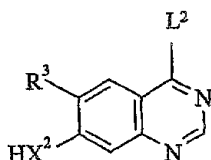
화학식 XV



상기 화학식에서, R^3 , X^2 및 A^1 은 상기 정의된 바와 같다. 화학식 XV의 화합물과 화학식 V의 화합물의 반응은 상기 공정 (b)에서 기재된 조건 하에서 용이하게 수행된다.

화학식 II의 화합물 및 이의 염은 예를 들어, 화학식 XVI의 화합물을 상기 정의된 화학식 V의 화합물과 반응시켜 제조할 수도 있고, 이로써 L^1 이 L^2 에 의해 나타내어지는 화학식 II의 화합물을 얻는다.

화학식 XVI

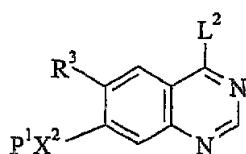


상기 화학식에서, R^3 및 X^2 는 상기 정의된 바와 같고, L^2 는 치환가능한 보호 부분을 나타낸다.

L^2 가 필요에 따라 할로게노, 니트로 및 시아노 중에서 선택된 5개 이하의 치환체, 바람직하게는 2개 이하의 치환체 수만할 수 있는 폐쇄시기를 나타내는 화학식 XVI의 화합물이 용이하게 사용된다. 반응은 상기 공정 (b)에서 기재된 조건 하에 쉽게 수행될 수 있다.

상기 정의된 화학식 XVI의 화합물은 및 이의 염은 예를 들어, 화학식 XVII의 화합물을 탈보호함으로써 제조할 수 있다.

화학식 XVII



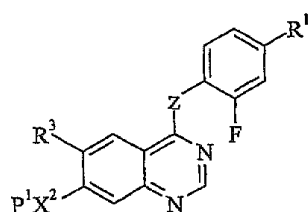
상기 화학식에서, R^3 , X^2 및 L^2 는 상기 정의된 바와 같고, P^1 은 페놀계 히드록시 보호기를 나타낸다. 페놀계 히드록시 보호기 P^1 의 선택은 유기화학자의 표준 지식 내에 있는 것, 예를 들면, 에테르 (예컨대, 메틸; 메톡시메틸; 알릴; 벤질; 및 C_{1-4} 알콕시 및 니트로 중에서 선택된 2개 이하의 치환체로 치환된 벤질), 실릴 에테르 (예컨대, *t*-부틸디페닐실릴 및 *t*-부틸디메틸실릴), 에스테르 (예컨대, 아세테이트 및 벤조에이트) 및 카르보네이트 (예컨대, 메틸; 벤질; 및 C_{1-4} 알콕시 및 니트로 중에서 선택된 2개 이하의 치환체로 치환된 벤질)를 비롯하여, 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis" (T.W. Greene and R. G.M.Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991)]와 같은 표준 교재에 기재된 것들이 있다. 탈보호는 문헌에서 잘 공지된 기술에 의해 수행될 수 있는데, 예컨대, P^1 이 벤질기를 나타내는 경우에는 탈보호는 수소분해 또는 트리플루오로아세트산으로의 처리에 의해 수행될 수 있다.

그러한 페놀계 히드록시 보호기의 제거는 상기 기재된 바와 같은 표준 교재에 기재된 반응 조건을 비롯하여 그러한 변환에 대해 공지된 임의의 방법 또는 관련 방법에 의해 수행될 수 있다. 반응 조건은 바람직하게는 출발 화합물 또는 생성 화합물 내의 다른 부위에서의 원하지 않는 반응 없이 히드록시 유도체가 생성되도록 하는 것이다. 예를 들면, 보호기 P^1 이 아세테이트인 경우, 변환은 바람직하게는 물 또는 알코올, 예컨대 메탄올 또는 에탄올과 같은 양성자성 용매 또는 보조-용매의 존재 하에서 암모니아 및 그의 모노 및 디-알킬화 유도체를 포함하여 상기 정의된 염기로 퀴나졸린 유도체를 처리함으로써 용이하게 수행할 수 있다. 그러한 반응은 상기 정의된 또다른 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에서 0 내지 50°C, 바람직하게는 약 20°C의 온도에서 수행될 수 있다.

화학식 II의 한 화합물은 필요에 따라 부분 L^1 이 상이한 화학식 II의 또다른 화합물로 전환시킬 수 있다. 따라서, 예를 들면 L^1 이 할로게노 이외의 것, 예를 들면 임의로 치환된 페녹시인 화학식 II의 화합물을 화학식 II의 화합물 (여기서, L^1 은 할로게노 이외의 것임)의 가수분해에 의해 L^1 이 할로게노인 화학식 II의 화합물로 전환시켜 상기 정의된 화학식 X의 화합물을 얻고, 그 다음 상기 정의된 바와 같이 얻은 화학식 X의 화합물에 할로젠화물을 도입하여 L^1 이 할로게노를 나타내는 화학식 II의 화합물을 얻을 수 있다.

(ii) 상기 정의된 화학식 IV의 화합물 및 이의 염은 예를 들면 상기 (i)에서 기재된 공정에 의해 화학식 XVIII의 화합물을 탈보호시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XVIII

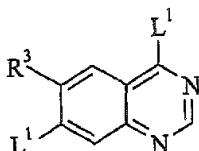


상기 화학식에서, R^1 , R^3 , P^1 , X^2 및 Z 는 상기 정의한 바와 같다.

화학식 XVIII의 화합물 및 이의 염은 상기 (a)에 기재된 조건 하에 상기 정의된 화학식 XVII의 화합물과 화학식 III의 화합물을 반응시켜 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 염을 얻음으로써 제조할 수 있다.

(iii) 상기 정의된 화학식 VI의 화합물 및 이의 염은 화학식 XIX의 화합물을 상기 정의된 화학식 III의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있고, 예를 들면 이 반응은 상기 (a)에 기재된 공정에 의해 수행될 수 있다.

화학식 XIX



상기 화학식에서, R^3 및 L^1 은 상기 정의된 바와 같고, 4- 및 7-번에 있는 L^1 은 동일하거나 상이할 수 있다.

(iv) 화학식 VIII의 화합물은 상기 (b)에 기재된 조건 하에서 상기 정의된 화학식 IV의 화합물을 화학식 XX의 화합물과 반응시켜 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 염을 얻음으로써 제조할 수 있다.

화학식 XX



상기 화학식에서, R^6 및 L^1 은 상기 정의된 바와 같다. 바람직하게는, 반응은 (공정 (a)에서 상기 정의된) 염기의 존재 하에, 그리고 바람직하게는 (공정 (a)에서 상기 정의된) 비활성 용매 또는 희석제의 존재 하에 유리하게는 10 내지 150℃, 바람직하게는 20 내지 50℃의 온도에서 수행된다.

화학식 I의 화합물의 약학적 허용염이 필요한 경우, 이것은 예컨대 통상의 방법을 이용하여 상기 화합물을 약학적으로 허용되는 음이온을 가진 산과 반응시켜 얻을 수 있다.

본원에서 일부 중간체는 신규하고 이들은 본 발명의 또다른 양태로서 제공된다.

Flt 및/또는 KDR과 같은 VEGF 수용체와 관련된 티로신 키나아제 활성을 강하게 억제하고, EGF 수용체와 관련된 티로신 키나아제 활성을 억제하며, hERG 분석시험에서 불활성이거나 약한 활성만을 나타내는 화합물의 확인이 원하는 것이고 본 발명의 과제이다.

이들 성질은 예를 들면, 하기 방법 중 하나 이상을 이용하여 평가할 수 있다.

(a) 시험관내 수용체 티로신 키나아제 억제 시험

본 시험은 티로신 키나아제 활성을 억제시키는 시험 화합물의 성능을 측정하는 것이다. VEGF 또는 내피 성장 인자 (EGF) 수용체 세포질 도메인을 암호화하는 DNA는 전체 유전자 합성 (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) 또는 클로닝에 의해 얻을 수 있다. 이 도메인은 티로신 키나아제 활성을 지닌 폴리펩티드를 얻기 위해 적합한 발현 시스템에서 발현시킬 수 있다. 예를 들면, 곤충 세포에서 재조합 단백질의 발현에 의해 얻은 VEGF 및 EGF 수용체 세포질 도메인은 내인성 티로신 키나아제 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. VEGF 수용체 Flt(Genbank 수탁 번호 X51602)의 경우, 메티오닌 783으로 개시되고 종결 코돈을 포함하는, 대부분의 세포질 도메인을 암호화하는 1.7 kb DNA 단편 (Shibuya et al., Oncogene, 1990, 5: 519-524)을, cDNA로부터 분리하고, 바칼로바이러스 전위(transplacement) 벡터 [예를 들면, pAcYM1 (참조: The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King 및 R.D. Possee, Chapman and Hall, 1992) 또는 pAc360 또는 pBlueBacHis (Invitrogen Corporation 제품)] 내로 클로닝하였다. 이 재조합 구조물을 바이러스 DNA (예를 들면, Pharmingen BaculoGold 제품)와 함께 곤충 세포 (예를 들면, Spodoptera frugiperda 21(Sf21)) 내로 형질감염시켜 재조합 바칼로바이러스를 제조하였다 (재조합 DNA 분자의 어셈블리 방법과, 재조합 바칼로바이러스의 제조 및 사용 방법에 관한 상세한 내용은 표준 교재, 예를 들면 문헌 [Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press]과 문헌 [O'Reilly et al., 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W.H. Freeman and Co., New York]에 발견할 수 있다). 분석시험에 사용하기 위한 다른 티로신 키나아제의 경우, 메티오닌 806 (KDR, Genbank accession No. L04947) 및 메티오닌 668 (EGF 수용체, Genbank accession No. X00588)로부터 출발하는 세포질 단편은 유사한 방식으로 클로닝하여 발현시킬 수 있다.

cFlt 티로신 키나아제 활성을 발현시키기 위해, Sf21 플라크 (plaque)가 깨끗한 cFlt 재조합 바이러스를 사용하여 감염 증폭도 3으로 감염시키고, 48 시간 후에 수집하였다. 수집된 세포는 천만개의 세포 당 1 ml HNTG/PMSF를 사용하여 빙냉 인산염 완충 식염수 용액 (PBS) (10 mM 인산나트륨염 pH 7.4, 138 mM 염화나트륨, 2.7 mM 염화칼륨)으로 세정한 후, 빙냉 HNTG/PMSF (20 mM Hepes pH 7.5, 150 mM 염화나트륨, 10% v/v 글리세롤, 1% v/v Triton X100, 1.5 mM 염화마그네슘, 1 mM 에틸렌 글리콜-비스 (β-아미노에틸 에테르) N,N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA), 1 mM PMSF (페닐메틸설포닐 플루오라이드); PMSF는 새롭게 제조된 메탄올 중의 100 mM 용액으로부터 사용 직전에 첨가한다) 중에 재현탁시켰다. 이 현탁액을 13,000 rpm 및 4℃에서 10 분 동안 원심분리하고, 상청액(효소 원액)을 따라내어 분취액 상태로 -

70℃에 저장하였다. 효소 원액의 각 새로운 배치 (batch)를 분석시험에서 효소 희석제 (100 mM Hepes pH 7.4, 0.2 mM 소듐 오르토바나테이트, 0.1% v/v Triton X100, 0.2 mM 디티오프레이톨)로 희석시켜 적정하였다. 전형적인 배치의 경우에는, 효소 원액을 효소 희석제로 1/2000의 비율로 희석시키고, 희석된 효소 50 μ l를 각 분석시험 웰에 사용한다.

기질 용액의 원액은 티로신, 예를 들면 폴리 (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899)을 포함하는 무작위 공중합체로부터 제조하여, PBS 중의 1 mg/ml 원액으로서 -20℃에 저장하였고, 평판 코팅의 경우 PBS를 사용하여 1/500의 비율로 희석시켰다.

분석시험 하루 전날에는 희석된 기질 용액 100 μ l를 분석시험 평판 (Nunc maxisorp 96-well immunoplates)의 모든 웰 내로 분배하고, 밀봉하여 4℃에서 밤새 동안 방치하였다.

분석시험 당일에는 기질 용액을 버리고, 분석시험 평판 웰을 PBST (0.05% v/v Tween 20를 함유하는 PBS)로 1회 세정하고, 50 mM Hepes pH 7.4로 1회 세정하였다.

시험 화합물을 10% 디메틸설폭사이드 (DMSO)로 희석시키고, 희석된 화합물 25 μ l를 세정된 분석시험 평판 내의 웰로 옮겼다. "전체" 대조 웰은 화합물 대신에 10% DMSO를 함유하였다. 8 μ M의 아데노신-5'-트리포스페이트 (ATP)를 함유하는 40 mM 염화마그네슘(II) 25 μ l를 모든 시험 웰에 첨가하고, ATP 없이 염화마그네슘(II)을 함유한 "블랭크" 대조 웰은 제외시켰다. 반응을 개시하기 위해서, 새롭게 희석된 효소 50 μ l를 각각의 웰에 첨가하고, 평판을 실온에서 20 분 동안 항온 처리하였다. 이어서, 액체를 버리고, 웰을 PBST를 사용하여 2회로 세정하였다. 0.5% w/v 소 혈청 알부민 (BSA)을 함유하는 PBST를 사용하여 1/6000의 비율로 희석한 마우스 IgG 항-포스포티로신 항체 (Upstate Biotechnology Inc., product 05-321) 100 μ l를 각각의 웰에 첨가하고, 평판을 실온에서 1 시간 동안 항온 처리한 후, 액체를 버리고 웰을 PBST로 2회 세정하였다. 0.5% w/v BSA를 함유하는 PBST를 사용하여 1/500의 비율로 희석한 양고추냉이 (horse radish) 퍼옥시다제 (HRP)-결합 양(sheep) 항-마우스 Ig 항체 (Amersham product NXA 931) 100 μ l를 첨가하고, 평판을 실온에서 1 시간 동안 항온 처리한 후, 액체를 버리고, PBST로 2회 세정하였다. 새롭게 제조된 50 mM 포스페이트-시트레이트 완충액 pH 5.0 + 0.03% 소듐 퍼보레이트 (100 ml의 증류수 당 소듐 퍼보레이트 (PCSB) 캡슐 (Sigma P4922) 함유 포스페이트 시트레이트 완충액 1개로 제조함) 50 ml 중의 50 mg ABTS 정제 (Boehringer 1204 521)를 1개 사용하여 새롭게 제조한 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤즈티아졸린-6-설폰산) (ABTS) 용액 100 μ l를 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 평판 판독 분광계를 사용하여 405 nm에서 측정된 "전체" 대조 웰의 광학 밀도 값이 약 1.0이 될 때까지 평판을 실온에서 20 분 내지 60 분 동안 항온 처리하였다. "블랭크 (ATP 무함유)" 및 "전체(화합물 무함유)" 대조 값을 사용하여 효소 활성의 50% 억제율을 제공하는 시험 화합물의 희석 범위를 측정하였다.

(b) 시험관내 HUVEC 증식 분석시험

본 시험은 사람 배꼽 정맥 내피 세포 (HUVEC)의 성장 인자-자극 증식을 억제시키는 시험 화합물의 성능을 측정한 것이다.

HUVEC 세포는 MCDB 131 (Gibco BRL) + 7.5% v/v 우태아 혈청 (FCS)으로 분리하고, MCDB 131 + 2% v/v FCS + 3 μ g/ml 헤파린 + 1 μ g/ml 히드로코르티손에 함유된 상태로 1000 세포/웰의 농도로 96 웰 평판에서 평판 배양하였다 (2회 내지 8회의 계대배양). 최소한 4 시간이 경과한 후, 평판에 적당한 성장 인자 (즉, VEGF 3 ng/ml, EGF 3 ng/ml 또는 b-FGF 0.3 ng/ml) 및 화합물을 첨가하였다. 이어서, 배양액을 37℃에서 7.5% 이산화탄소 하에 4 일 동안 항온 처리하였다. 4 일째 되는 날에는 1 μ Ci/웰의 적정된 티미딘 (Amersham product TRA 61)을 상기 배양액에 첨가하고, 4시간 동안 항온 처리하였다. 96-웰 평판 수집기 (Tomtek)를 사용하여 세포를 수집한 후, 베타 평판 계수기로 삼중수소 (tritium)의 혼입에 대하여 분석시험하였다. cpm으로 표시되는 세포 내로의 방사능의 혼입을 이용하여 화합물에 의한 성장 인자-자극 세포 증식의 억제를 측정하였다.

(c) 생체내 고형(solid) 종양 질병 모델

본 시험은 고형 종양 성장을 억제시키는 화합물의 능력을 측정한 것이다.

CaLu-6 종양 이종이식조직은 무혈청 배양 배지 중의 매트리지엘(Matrigel) 50% (v/v) 용액 100 μ l 중의 1×10^6 CaLu-6 세포/마우스의 피하내 주입에 의해 암컷 무흉선 스위스 nu/nu 마우스의 측부에서 확립하였다. 세포 이식한지 10 일이 경과된 후, 비교 가능한 군의 평균 체적을 얻기 위해서 마우스를 8-10개의 군으로 할당하였다. 버니어 캘리퍼 (vernier caliper)를 사용하여 종양을 측정하고, 체적을 $(l \times w) \times \sqrt{(l \times w)} \times (\pi/6)$ 로서 계산하였는데, 여기서 l은 가장 긴 직경이

고, w는 가장 긴 직경에 수직인 직경이다. 최소 21 일 동안, 1 일 1회씩 시험 화합물을 경구 투여하고, 대조 동물에게는 화합물 희석제를 투여하였다. 종양을 1 주일마다 2회씩 측정하였다. 성장 억제 수준은 치료군에 대한 대조군의 평균 종양 체적을 비교함으로써 계산하였고, 스튜던츠 t-검정 (Students' t-test) 및/또는 만-휘트니 랭크 썸 검정 (Mann-Whitney Rank Sum Test)을 이용하여 통계적 유의수준을 결정하였다. 화합물 치료의 억제 효과는 $P < 0.05$ 인 경우에 유의적인 것으로 간주되었다.

(d) hERG-암호화 칼륨 채널 억제 시험

본 분석시험은 인간 에테르-a-go-go-관련 유전자 (hERG)-암호화 칼륨 채널을 통해 흐르는 꼬리 전류를 억제하는 시험 화합물의 성능을 측정하는 것이다.

hERG-암호화 채널을 발현하는 인간 배아 신장 (HEK) 세포를, 10% 우태아 혈청 (Labtech International; 제품 번호 4-101-500), 10% M1 무혈청 영양보충제 (Egg Technologies; 제품 번호 70916) 및 0.4 mg/ml 제네티신 (Geneticin) G418 (Sigma-Aldrich; 카탈로그 번호 G7034)로 보충된 최소 필수 배지 이글 (EMEM; Sigma-Aldrich 카탈로그 번호 M2279) 중에서 성장시켰다. 각 실험을 하기 1 또는 2 일 전에, 표준 조직 배양 방법을 이용하여 아큐타제 (Accutase) (TCS Biologicals)가 함유된 조직 배양 플라스크로부터 세포를 떼어내었다. 이어서, 세포를 12 웰 평판의 웰에 있는 유리 커버슬립 위에 놓고 성장 배지 2 ml로 덮었다.

기록된 각 세포의 경우, 세포를 함유하는 유리 커버슬립을 상온 ($\sim 20^{\circ}\text{C}$)에서 조 용액(아래 참조)이 함유된 퍼스펙스 (Perspex) 챔버의 바닥에 놓았다. 이 챔버는 역상-대조 현미경의 재물대에 고정시켰다, 챔버 내에 커버슬립을 놓은 직후, 조 용액을 ~ 2 ml/분의 속도로 2 분간 중력-공급 저장기로부터 챔버 내로 주입시켰다. 이 시간 후, 주입을 멈추었다.

P-97 마이크로피펫 풀러 (micropipette puller)를 사용하여 보로실리케이트 유리 튜빙 (GC120F, Harvard Apparatus)으로부터 제조된 패취 피펫을 피펫 용액으로 채웠다 (하기 참조). 이 피펫은 은/염화은 와이어를 통해 패취 클램프 증폭기 (Axopatch 200B, Axon Instruments)의 상단에 연결하였다. 이 상단 바닥을 접지 전극에 연결하였다. 이것은 0.85%의 염화나트륨으로 만들어진 3% 한천 내에 파묻힌 은/염화은 와이어로 구성된다.

세포는 패취 클램프 기술의 전세포 형상으로 기록되었다. -80 mV (증폭기에 의해 셋팅됨)의 유지 전압에서 행해진 "인입 (break-in)", 및 직렬 저항 및 전류용량 (capacitance) 제어의 적절한 조정 후에, 전기생리학 소프트웨어 (Clampex, Axon Instruments)를 사용하여 유지 전압 (-80 mV)을 셋팅하고 전압 프로토콜을 전달하였다. 이 프로토콜은 매 15 초마다 적용되었고 $+40$ mV까지의 1 s 단계 후에 -50 mV까지의 1 s 단계로 구성되었다. 각각의 가해진 전압 프로토콜에 대한 전류 반응은 1 kHz에서 증폭기에 의해 저역 통과 여과되었다. 그 다음, 여과된 신호는 아날로그 신호를 디지털 신호로 전환시키는 변환기를 가진 증폭기로부터 이 아날로그 신호를 디지털화하여 온라인 상에서 획득하였다. 이어서, 디지털화된 신호는 컴퓨터 런닝 클램프 소프트웨어 [computer running Clampex software (Axon Instruments)] 상에서 포착하였다. 유지 전압, 및 $+40$ mV까지의 단계 동안, 전류는 1kHz에서 샘플링하였다. 그 후, 샘플링 속도는 전압 프로토콜의 나머지를 위하여 5 kHz로 셋팅하였다.

조 및 피펫 용액의 조성, pH 및 삼투압은 아래의 표로 작성하였다.

염	피펫 (mM)	조 (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
글로코스	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

매개 변수	피펫	조(Bath)
pH	7.18 - 7.22	7.40
pH 조절	1M KOH	1M NaOH
삼투압 (mOsm)	275-285	285-295

+ 40 mV 내지 -50 mV 에서의 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 μ M 범위의 IC₅₀,

시험 (b): 예를 들면 0.001-5 μ M 범위의 IC₅₀,

시험 (c): 활성 범위, 예를 들면 0.1-100 mg/kg,

본 발명의 실시예 1 은 하기의 효소 분석(a)에서의 IC₅₀ 값을 가진다:

KDR 에 대해 0.029 mM;

Flt-1 에 대해 0.49 mM; 및

EGFR 에 대해 0.072 mM.

본 발명의 실시예 1 의 HUVEC 분석(b)은 하기의 IC₅₀ 값을 가진다:

VEGF 에 대해 0.0114 mM 및 EGF 에 대해 0.1.

본 발명의 실시예 1 은 hERG 분석(d)에서 1.5 μ M의 IC₅₀ 값을 가진다.

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

약학 조성물은 경구 투여용 형태(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르), 흡입 투여용 형태(예를 들어 미세 분할된 분말 또는 액체 에어로졸), 흡입 치료 투여용 형태(예를 들어 미세 분할된 분말), 비경구 주사용 형태(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 정맥 투여를 위한 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전), 직장 투여 형태(예를 들어 좌약)일 수 있다. 일반적으로, 상기 조성물은 통상의 부형제를 이용하여 통상의 방식으로 제조될 수 있다.

본 발명의 조성물은 단위 투여 형태로 유익하게 제공된다. 화합물은 일반적으로 동물의 신체 면적 제곱미터당 5~5000 mg 범위내의 단위 투여량으로(예, 대략 0.1~100 mg/kg) 온혈 동물에게 투여될 것이다. 예를 들어, 1~100 mg/kg, 바람직하게는 1~50 mg/kg 범위의 단위 투여량이 고려되며 이는 일반적으로 치료적 유효량을 제공한다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 투여 형태는 일반적으로 예를 들어 활성 성분 1~250 mg을 함유할 것이다.

본 발명의 다른 관점에 의하면 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염이 제공된다.

본 발명의 추가 특징은 약제로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 적절하게는 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과를 나타내기 위한 약제로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물과 이의 약학적 허용염이다.

따라서, 본 발명의 추가 관점에 의하면 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가 특징에 의하면 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과를 위해 치료를 요하는 인간과 같은 온혈 동물에서 그러한 효과를 나타내는 방법이 제공되며, 이는 상기 동물에게 전술한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

전술한 바와 같이 특정 질병 상태의 치료적 또는 예방적 치료를 위해 요구되는 투여량은 치료 대상, 투여 경로 및 치료할 질병의 심각성에 따라 달라져야 할 것이다. 0.1~50 mg/kg 범위의 일일 투여량이 바람직하다. 하지만 일일 투여량은 치료 대상, 투여 경로 및 치료할 질병의 심각성에 따라 달라져야 할 것이다. 따라서 적정 투여량은 임의의 특정 환자를 치료하는 의사에 의해 결정될 수 있다.

전술한 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 치료는 단독 치료로 적용될 수도 있고 또는 본 발명의 화합물에 더하여 하나 이상의 다른 물질 및/또는 치료가 관여될 수도 있다. 그러한 연합 치료는 치료의 각 성분의 동시, 순차적 또는 별도 투여 방식으로 이루어질 수 있다. 의학 종양학 분야에서는 각 암환자를 다른 형태의 치료를 조합하여 이용하여 치료하는 것이 일반적인 관행이다. 의학 종양학에서 전술한 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 치료에 더해지는 그러한 연합 치료의 다른 성분은 수술, 방사선치료 또는 화학치료일 수 있다. 그러한 화학 치료는 하기의 세 가지 주요 카테고리의 치료제를 포함할 수 있다:

(i) 혈관 내피세포 성장 인자의 영향을 억제하는 것과 같은 기타 항혈관형성제 (예를 들어 항혈관 내피세포 성장 인자 항체 베바시주맵 [Avastin™]), 및 전술한 것과 상이한 기작에 의해 작용하는 다른 항혈관형성제(예, 리노미드, 인테그린 $\alpha v\beta 3$ 기능 억제제, 안지오테라틴, 라족신, 탈리도미드), 및 혈관 표적제(예, 콤프레타스타틴 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 02/08213 에 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, 부세렐린), 5 α -디하이드로리덱타제의 억제제(예, 피나스테라이드), 항침윤제(예, 마리마스타트와 같은 메탈로프로테이나제 억제제 및 유로키나아제 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 키나아제 억제제 예를 들어 상피세포 성장 인자 부류의 억제제 (예를 들어 EGFR 부류의 티로신 키나아제 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 키나아제 억제제)와 같은 세포 증식제; 및

(iii) 항대사산물(예, 메토타렉세이트와 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, 텍소테라와 같은 텍소이드); 토포이소머라제 억제제(예, 에토포사이드와 테니포사이드와 같은 에피토포도필로톡신, 암사크린, 토포테칸, 캄토테신 및 또한 이리노테칸); 또한 효소(예, 아스파라기나제); 및 티미딜레이트 신타제 억제제(예, 팔티트렉세드)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, 에드레콜로맙);

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

(vii) 예를 들어 시토신 디아미나아제, 티미진 키나아제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 이용한 것과 같은 변종 유전자 예컨대 변종 p53 또는 변종 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자-표적 효소 프로드러그 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 생체외 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.

항혈관형성은 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 온혈 동물에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제 조합의 유효량의 투여를 포함하는 혈관형성과 연관된 질병의 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 추가의 특징에 따르면 인간과 같은 온혈 동물에서 혈관형성과 연관된 질병 상태의 치료용 약제의 제조에서 사용을 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제 조합의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가의 특징에 따르면 인간과 같은 온혈 동물에서 혈관형성과 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 온혈 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과를 나타내는 방법이 제공되며, 이는 상기 동물에 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제 조합의 유효량의 투여를 포함한다.

본 발명의 추가의 특징에 따르면 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과를 나타내는 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 혈압강하제 조합의 용도가 제공된다.

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

전술한 바처럼 본 발명에서 정의한 화합물은 그들의 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 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.

본 발명의 다른 양태에서 화학식 I의 화합물은 EGF와 관련된 일차 및 재발성 고체 종양, 특히 그들의 성장 및 확장을 위해 EGF에 상당히 의존하는 종양들의 성장을 억제할 것으로 기대된다.

본 발명의 다른 양태에서 화학식 I의 화합물은 VEGF 및 EGF와 관련된 일차 및 재발성 고체 종양, 특히 그들의 성장 및 확장을 위해 VEGF 및 EGF에 상당히 의존하는 종양, 예를 들어 비소세포 폐암(NSCLC)들의 성장을 억제할 것으로 기대된다.

치료 약제에서의 그들의 용도에 더하여, 화학식 I의 화합물과 이의 약학적 허용염은 또한 새로운 치료제 연구의 일부로서 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 쥐 및 마우스와 같은 실험 동물에서 VEGF 수용체 티로신 키나아제 활성의 억제제의 효과를 평가하기 위한 생체외 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-조 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, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; m, 다중선; br, 광역선; q, 사중선; quin, 오중선;
- (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

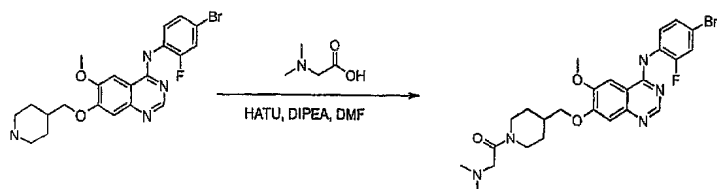
DMSO 디메틸설폭사이드

TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라히드로퓨란

LC-MS 질량 분광기에 커플링된 HPLC

실시예 1



4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (0.9g, 1.95mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.89g, 2.34mmol) 및 *N,N*-디메틸글리신 (241mg, 2.34mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (10ml)에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (0.68ml, 3.90mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 식염수, 2N 수산화나트륨으로 세척하여, 건조시켜(MgSO_4) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (2.5% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-7-((1-[(*N,N*-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린 (750mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 548.0 [$\text{M}^{(81}\text{Br})\text{H}$] $^+$

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.17-1.35 (m, 2H); 1.83 (br d, 2H); 2.11 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.62 (br t, 1H); 3.02 (m, 2H); 3.12 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.10 (br d, 1H); 4.40 (br d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

디옥산(100 ml) 중 2-아미노-4-벤질옥시-5-메톡시벤즈아미드(10g, 0.04mol), (*J. Med.Chem.* 1977, vol 20, 146-149), 및 골드 시약(7.4g, 0.05mol)의 혼합물을 교반하고, 24시간 동안 환류하에 가열하였다. 아세트산나트륨(3.02g, 0.037mol) 및 아세트산(1.65 ml, 0.029 mol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 추가의 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하며, 고체를 여과시켜 제거하고, 물로 세척한 다음 건조하였다(MgSO_4). 아세트산으로부터의 재결정화로 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(8.7 g, 84%)을 얻었다.

탄소상 10% 팔라듐(8.3g)을 질소 하에서 디메틸포름아미드 (800 ml) 중 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온 (50 g, 0.177 mol)의 현탁액에 첨가하였다. 암모늄 포르메이트 (111.8 g, 1.77 mol)을 이후 분율로서 5분간에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후 80°C까지 추가로 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 규조토를 통해 가열 여과시키고 잔류물을 디메틸포름아미드로 세척하였다. 이후 상기 여과물을 농축시키고 잔류물을 물에 현탁시켰다. pH를 2M 수산화나트륨을 이용하여 7.0으로 조절하고 생성 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 오산화인으로 건조시켜 7-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다 (20.52 g, 60%).

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

피리딘 (20 ml)을 무수 아세트산 (150 ml, 1.6 mol) 중 7-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온 (20.5 g, 107 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120℃까지 3시간 동안 가열하여, 이 시간 동안 고체를 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 냉각시킨 후 빙수 (900 ml)에 부었다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 고체를 여과에 의해 제거하고 오산화인으로 건조시켜 7-아세톡시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 백색 고체로서 수득하였다 (20.98 g, 84%).

^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 티오닐 클로라이드 (10.5 ml) 중에 현탁시켰다. *N,N*-디메틸포름아미드 한 방울을 첨가하고 및 반응을 80℃까지 2시간 동안 가열하여, 이때 고체를 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 티오닐 클로라이드를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 현탁시키기 전에 톨루엔으로 공비화하였다. 메탄올 (40 ml) 중 10% 암모니아 용액을 첨가하고 및 상기 반응 혼합물을 80℃까지 15분간 가열하였다. 냉각 후 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 물 (10 ml) 중에 재용해시키고 pH를 2M 염산으로 7.0 으로 조절하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고 오산화인으로 건조시켜 4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린을 백색 고체로서 수득하였다 (680 mg, 75%).

^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 0-5℃ 범위로 유지하면서, 에틸 아세테이트 (75ml) 중 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (41.7g, 0.19mol)의 용액을 분율로서 에틸 아세테이트 (150ml) 중 에틸 4-피페리딘카르복실레이트 (30g, 0.19mol)의 용액에 첨가하고 5℃로 냉각시켰다. 실온에서 48시간 동안 교반 후, 혼합물을 물 (300ml)에 부었다. 유기층을 분리하고, 물 (200ml), 0.1N 수성 염산 (200ml), 포화 탄산수소나트륨 (200ml) 및 식염수 (200ml)로 연속적으로 세척하고, 건조(MgSO_4) 및 증발시켜 에틸 4-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘)카르복실레이트 (48g, 98%)를 수득하였다.

^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 중 1M 리튬 알루미늄 수화물 (133ml, 0.133mol)의 용액을 분율로서 무수 THF (180ml) 중 에틸 4-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘)카르복실레이트 (48g, 0.19mol)의 용액에 첨가하고 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 2시간 동안 교반 후, 물 (30ml)을 첨가하고 2N 수산화나트륨 (10ml)을 이어서 첨가하였다. 침전물을 규조토를 통한 여과로 제거하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 물, 식염수로 세척하고, 건조(MgSO_4) 및 증발시켜 1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-히드록시메틸피페리딘 (36.3g, 89%)을 수득하였다.

MS (EI): 215 $[\text{M}]^+$

^1H NMR 스펙트럼: (CDCl_3) 1.05-1.2(m, 2H); 1.35-1.55(m, 10H); 1.6-1.8(m, 2H); 2.6-2.8(t, 2H); 3.4-3.6(t, 2H); 4.0-4.2(br s, 2H)

4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린 (1.5g, 7.12mmol), *tert*-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-히드록시메틸피페리딘으로도 알려짐) (1.8g, 8.55mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.2g, 8.55mmol)을 디클로로메탄 (30ml) 중에서 교반하고 얼음/물 조에서 냉각시켰다. 다이소프로필 아조디카르복실레이트 (1.7ml, 8.55mmol)를 천천히 첨가하고 혼합물을 감압 하에서 농축시키기 전에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (2:1 이소헥산/에틸 아세테이트)를 통해 *tert*-부틸 4-[(4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일)옥시]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.1g, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 408.1 및 410.1 [MH]⁺

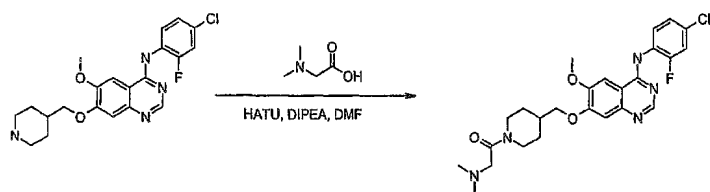
¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.33 (m, 2H); 1.52 (s, 9H); 1.90 (d, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.89 (m, 2H); 4.11 (m, 5H); 4.22 (d, 2H); 7.50 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 8.98 (s, 1H)

tert-부틸 4-{[(4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0g, 2.45mmol) 및 4-브로모-2-플루오로아닐린 (0.56g, 2.94mmol)을 2-프로판올 (30ml) 및 염화수소 (디옥산 중 4M 용액 0.74ml, 2.94mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류에서 가열하고, 냉각시키고 여과하였다. 고체를 메탄올에 용해시키고, Isolute® SCX 칼럼 상에 놓고, 메탄올로 세척한 후 메탄올 중 7N 암모니아로 용출시켜 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (920mg, 81%)을 연한 갈색의 폼으로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 463.0 [M(⁸¹Br)H]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.41 (m, 2H); 1.89 (d, 2H); 2.08 (m, 1H); 2.71 (t, 2H); 3.16 (d, 2H); 4.06 (m, 5H); 7.30 (s, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 9.68 (br s, 1H)

실시예 2



4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (1.0g, 2.40mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.09g, 2.88mmol) 및 *N,N*-디메틸글리신 (297mg, 2.88mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (10ml)에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (0.84ml, 4.80mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 식염수, 2N 수산화나트륨으로 세척하고, 건조시켜(MgSO₄) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (2.5% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-7-((1-[(*N,N*-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린 (940mg, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 502.1 및 504.1 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.17-1.35 (m, 2H); 1.83 (br d, 2H); 2.11 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.62 (br t, 1H); 3.04 (m, 2H); 3.13 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.08 (br d, 1H); 4.40 (br d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

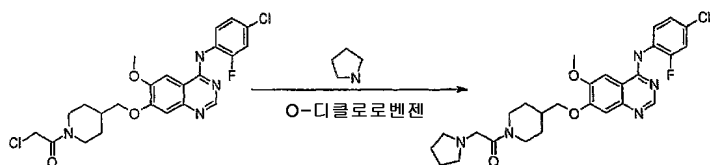
출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

tert-부틸 4-{[(4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0g, 2.45mmol)(실시예 1의 출발 물질에 대해 기술된 바와 같이 제조됨) 및 4-클로로-2-플루오로아닐린 (0.33ml, 2.94mmol)을 2-프로판올 (30ml) 및 염화수소 (디옥산 중 4M 용액 0.74ml, 2.94mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류에서 가열하고, 냉각시키고 여과하였다. 고체를 메탄올에 용해시키고, Isolute® SCX 칼럼 상에 놓고, 메탄올로 세척한 후 메탄올 중 7N 암모니아로 용출시켜 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (1.0g, 98%)을 연한 갈색의 폼으로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 417.1 및 419.1 [MH]⁺

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.47 (m, 2H); 1.93 (d, 2H); 2.13 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 3.20 (d, 2H); 4.06 (m, 5H); 7.31 (s, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.67 (m, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 9.73 (br s, 1H)

실시예 3



7-([1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린 (150mg, 0.30mmol)을 *O*-디클로로벤젠 (3ml)에 현탁시키고 피롤리딘 (63 μl , 0.76mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 직접 실리카 칼럼 상에 놓고, 디클로로메탄으로 세척하여 *O*-디클로로벤젠을 제거한 후 2% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아로 용출시켜 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-([1-(피롤리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)퀴나졸린 (115mg, 72%)을 수득하였다.

LC-MS (ESI) 528.1 및 530.1 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.25 (m, 2H); 1.69 (m, 4H); 1.82 (br d, 2H); 2.11 (m, 1H); 2.50 (m, 4H); 2.61 (br t, 1H); 3.03 (br t, 1H); 3.17 (d, 1H); 3.34 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.06 (m, 3H); 4.39 (br d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

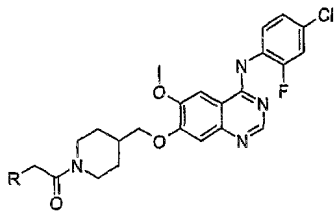
4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (2.2g, 4.85mmol) (실시예 2의 출발 물질에 대해 기술된 바와 같이 제조됨)을 메틸렌 클로라이드 (100ml)중에 현탁시키고 디이소프로필에틸아민 (2.1ml, 12.1mmol)을 첨가하였다. 클로로아세틸 클로라이드 (0.4ml, 5.34mmol)를 천천히 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 0.5 당량의 클로로아세틸 클로라이드 및 디이소프로필에틸아민을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N 염산으로 세척하고, 건조시켜(MgSO_4) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (2%-5%-7% 메탄올/디클로로메탄)를 통해 7-([1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린 (1.52g, 62%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 493, 495 및 496.1 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.15-1.30 (m, 2H); 1.96 (d, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.72 (m, 1H); 3.14 (m, 1H); 3.90 (d, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 4.39 (m, 3H); 7.23 (s, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.72 (m, 2H); 7.89 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 9.84 (br s, 1H)

실시예 4-11

실시예 3의 제조에서 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여, 7-([1-(클로로아세틸)피페리딘-4-일]메톡시)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린을 적절한 아민과 반응시켜 표 1에 기술된 화합물을 수득하였다.



[표 1]

실시예 번호	R	주
4		1)
5		2)
6		3)
7		4)
8		5)
9		6)
10	Me NH	7)
11		8)

주

1) 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{[1-(피페리딘-1-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시}퀴나졸린
(95mg, 58%)

LC-MS (ESI) 542.1 및 544.1 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.18 (m, 1H); 1.37 (m, 3H); 1.50 (m, 4H); 1.83 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.35 (m, 4H); 2.62 (m, 1H); 3.06 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.14 (d, 1H); 4.39 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

2) 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{[1-(morpholin-4-일아세틸)피페리딘-4-일]메톡시}퀴나졸린
(98mg, 59%)

LC-MS (ESI) 544.1 및 546.1 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.19 (m, 1H); 1.36 (m, 1H); 1.84 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.41 (m, 4H); 2.63 (m, 1H); 3.06 (m, 2H); 3.27 (d, 1H); 3.58 (m, 4H); 3.95 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.10 (d, 1H); 4.39 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

3) 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-({1-[(3a*R*,6a*S*)-테트라히드로-5*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)퀴나졸린 (61mg, 35%)

LC-MS (ESI) 572.0 및 574.1 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.17 (m, 1H); 1.32 (m, 1H); 1.83 (d, 2H); 2.11 (m, 1H); 2.24 (d, 2H); 2.63 (m, 1H); 3.00 (m, 3H); 3.13 (d, 1H); 3.27 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.04 (m, 3H); 4.38 (d, 1H); 4.57 (s, 2H); 4.89 (s, 1H); 4.95 (s, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.52 (s, 1H)

출발 물질로서 사용된 (3*RS*,4*SR*)-3,4-메틸렌디옥시피롤리딘을 하기와 같이 제조하였다:

에틸 아세테이트 (125 ml) 중 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (Boc₂O, 78.95 g)의 용액을 0℃로 냉각된 3-피롤린 (25 g; 피롤리딘 함유의 65% 순도) 및 에틸 아세테이트 (125 ml)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응 온도를 첨가 동안 5-10℃로 유지하였다. 생성된 반응 혼합물을 가온시켜 밤새 실온으로 하였다. 상기 반응 혼합물을 물, 0.1N 염산 수용액, 물, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 식염수로 연속적으로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 이로써 무색 오일로서 (62 g), *tert*-부틸 3-피롤린-1-카르복실레이트, ¹H NMR (스펙트럼): (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 4.1 (d, 4H), 6.75 (m, 2H), 및 *tert*-부틸 피롤리딘-1-카르복실레이트, ¹H NMR (스펙트럼): (CDCl₃) 1.5 (s, 9H), 1.8 (br s, 4H), 3.3 (br s, 4H)의 2:1 혼합물이 수득되었다.

상기와 같이 수득된 물질의 아세톤 (500 ml)중 혼합물의 용액을 반응 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 *N*-메틸모르폴린-*N*-옥사이드 (28.45 g), 사산화 오스뮴 (1 g) 및 물 (500 ml)의 혼합물에 적가하였다. 이후 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이로 분배시켰다. 유기상을 식염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 용출물로서 페트롤륨 에테르 (b.p. 40-60℃) 및 에틸 아세테이트의 증가하는 극성 혼합물을 이용한 실리카 상 칼럼 크로마토그래피와 메틸렌 클로라이드 및 메탄올의 증가하는 극성 혼합물을 이용한 추가의 실리카상 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 이로써 *tert*-부틸 (3*RS*,4*SR*)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트를 오일로서 수득하였다 (34.6 g).

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

DMF (400 ml) 중 *tert*-부틸 (3*RS*,4*SR*)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (34.6 g)의 용액을 0-5℃로 냉각하고 수산화나트륨 (광물유 중 60% 분산, 0.375 mol)을 나누어 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 디브로모메탄 (15.6 ml)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 5℃에서 30분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. DMF를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이로 분배시켰다. 유기상을 물 및 식염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 용출물로서 페트롤륨 에테르 (b.p. 40-60℃) 및 에틸 아세테이트의 증가하는 극성 혼합물을 이용한 실리카 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 *tert*-부틸 (3*RS*,4*SR*)-3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-카르복실레이트를 무색의 오일로서 수득하였다 (19.77 g).

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).

이소프로판올 (150 ml) 중 냉각된 5M 용액의 염화수소를 얼음조에서 냉각된 메틸렌 클로라이드 (500 ml) 중 *tert*-부틸 (3*RS*,4*SR*)-3,4-메틸렌디옥시피롤리딘-1-카르복실레이트 (19.7 g)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르하에서 분쇄하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 이로써 (3*RS*,4*SR*)-3,4-메틸렌디옥시피롤리딘 히드로클로라이드를 베이지 색상의 고체로서 수득하였다(13.18 g).

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).

이렇게 수득된 물질을 디에틸 에테르에 현탁시키고 포화 메탄올계 암모니아 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 용매를 진공 하 실온에서 증발시켰다. 이로써 (3RS,4SR)-3,4-메틸렌디옥시피롤리딘을 수득하였고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

4) 7-({1-[(4-아세틸피페리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린 (70mg, 39%)

LC-MS (ESI) 585 및 587 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.20 (m, 1H); 1.35 (m, 1H); 1.84 (m, 2H); 1.98 (s, 3H); 2.12 (m, 1H); 2.37 (m, 2H); 2.43 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 3.30 (d, 1H); 3.42 (m, 4H); 3.95 (s, 3H); 4.05 (m, 3H); 4.39 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

5) (3S)-7-({1-[(3-히드록시피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린 (34mg, 20%)

LC-MS (ESI) 543.9 및 546.0 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.18 (m, 1H); 1.32 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.83 (d, 2H); 1.96 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 2.34 (m, 1H); 2.50 (m, 1H); 2.61 (m, 2H); 2.77 (m, 1H); 3.02 (br t, 1H); 3.17 (dd, 1H); 3.30 (dd, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.04 (m, 3H); 4.18 (m, 1H); 4.38 (d, 1H); 4.65 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

6) 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[(1-[(N-(2-메톡시에틸)아미노)아세틸]피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린 (65mg, 22%)

LC-MS (ESI) 532 및 534 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.74 (m, 2H); 1.84 (d, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.66 (m, 3H); 3.02 (t, 1H); 3.25 (s, 3H); 3.40 (m, 4H); 3.85 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.42 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

7) 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-({1-[(N-메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)퀴나졸린 (54mg, 46%)

LC-MS (ESI) 488 및 490 [MH]⁺

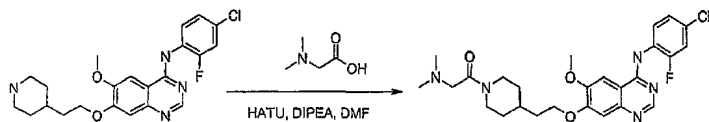
¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.24 (m, 2H); 1.83 (d, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.65 (m, 1H); 3.02 (t, 1H); 3.30 (dd, 2H); 3.86 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.42 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.36 (s, 1H); 9.52 (s, 1H)

8) 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린 (45mg, 26%)

LC-MS (ESI) 586.4 및 570.5 [M+ Na]⁺

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.27 (m, 2H); 1.83 (d, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.23 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 2.99 (m, 3H); 2.30 (d, 1H); 3.42 (d, 1H); 3.95 (m, 4H); 4.03 (d, 2H); 4.38 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.31 (s, 1H)

실시예 12



4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린 (310mg, 0.72mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (328mg, 0.86mmol) 및 *N,N*-디메틸글리신 (89mg, 0.86mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (10ml)중에 용해시키고 다이소프로필에틸아민 (0.25ml, 1.44mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 식염수 (x2), 2N 수산화나트륨으로 세척하고, 건조시켜(MgSO_4) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-(2-{1-[(*N,N*-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}에톡시)-6-메톡시퀴나졸린 (200mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 516.1 및 518.1 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.03-1.19 (m, 2H); 1.77 (m, 5H); 2.19 (s, 6H); 2.56 (br t, 1H); 2.99 (m, 2H); 3.14 (br d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.02 (br d, 1H); 4.20 (m, 2H); 4.37 (br d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린 (1.0g, 4.75mmol), (실시예 1의 출발 물질에 대해 기술된 바와 같이 제조됨), *tert*-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.3g, 5.70mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.5g, 5.70mmol)을 디클로로메탄 (25ml) 중에서 교반하고 얼음/물 조에서 냉각시켰다. 다이소프로필 아조디카르복실레이트 (1.1ml, 5.70mmol)를 천천히 첨가하고 혼합물을 감압 하에 농축시키기 전에 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (2:1 이소헥산/에틸 아세테이트)를 통해 디에틸 에테르 중에 현탁된 끈끈한 고체를 수득하고 여과하여 *tert*-부틸 4-{2-[4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일]옥시}에틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4g, 70%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 422.0 및 424.0 $[\text{MH}]^+$

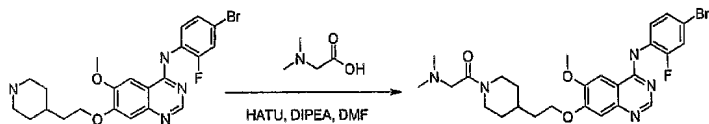
^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.09 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.77 (m, 5H); 2.72 (m, 2H); 3.93 (br d, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.28 (t, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.87 (s, 1H)

tert-부틸 4-{2-[4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일]옥시}에틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (0.4g, 0.95mmol) 및 4-클로로-2-플루오로아닐린 (126 μl , 1.14mmol)을 2-프로판올 (15ml) 중에서 교반하고 염화수소 (디옥산 중 4M 용액 1.2ml, 4.75mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류에서 가열하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (10% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린 (320mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 431.0 및 433.0 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.09 (m, 2H); 1.57 (m, 1H); 1.69 (m, 4H); 2.45 (dt, 2H); 2.92 (br d, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.18 (t, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.52 (br s, 1H)

실시예 13



4-(4-브로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린 (330mg, 6.94mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N, N, N', N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (317mg, 0.83mmol) 및 *N, N*-디메틸글리신 (86mg, 0.83mmol)을 *N, N*-디메틸포름아미드 (10ml)중에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (0.24ml, 1.39mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 식염수 (x2), 2N 수산화나트륨으로 세척하고, 건조시켜(MgSO_4) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 4-(4-브로-2-플루오로아닐리노)-7-(2-{1-[(*N, N*-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}에톡시)-6-메톡시퀴나졸린 (330mg, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 562.1 [$\text{M}^{(81}\text{Br})\text{H}$] $^+$

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.03-1.19 (m, 2H); 1.76 (m, 5H); 2.18 (s, 6H); 5.56 (br t, 1H); 2.98 (m, 2H); 3.11 (br d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.03 (br d, 1H); 4.20 (m, 2H); 4.34 (br d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.50 (s, 1H)

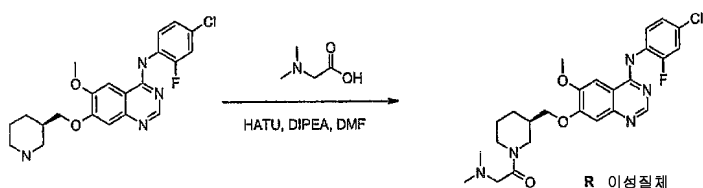
출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

tert-부틸 4-{2-[(4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일)옥시]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (0.4g, 0.95mmol)(실시예 12의 출발 물질에 대해 기술된 바와 같이 제조됨) 및 4-클로로-2-플루오로아닐린 (216mg, 1.14mmol)을 2-프로판올 (15ml) 중에서 교반하고 염화수소 (디옥산 중 4M 용액 1.2ml, 4.75mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류에서 가열하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (10% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 4-(4-브로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[2-(피페리딘-4-일)에톡시]퀴나졸린 (339mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 472.9 및 474.9 [M-H] $^-$

^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.10 (m, 2H); 1.58 (m, 1H); 1.69 (m, 4H); 2.46 (dt, 2H); 2.92 (br d, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.18 (t, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.35 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H)

실시예 14



4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[(3*R*)-피페리딘-3-일메톡시]퀴나졸린 (150mg, 0.36mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (164mg, 0.43mmol) 및 *N,N*-디메틸글리신 (45mg, 0.43mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (4ml) 중에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (0.125μl, 0.72mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 식염수 (x2), 2N 수산화나트륨으로 세척하고, 건조시켜(MgSO₄) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (2.5% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-[(3*R*)-1-[(*N,N*-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-3-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린 (138mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 502 및 504 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆ at 373°K) 1.45 (m, 2H); 1.71 (m, 1H); 1.91 (m, 1H); 2.08 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 3.05 (m, 4H); 3.95 (m, 4H); 4.10 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.15 (s, 1H)

출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린 (250mg, 1.19mmol), (실시예 1에 기술된 바와 같이 제조됨), *tert*-부틸 (3*R*)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (307mg, 1.42mmol) 및 트리페닐포스핀 (374mg, 1.42mmol)을 디클로로메탄 (12ml) 중에서 교반하고 얼음/물 조에서 냉각시켰다. 디클로로메탄 (2ml) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (280μl, 1.42mmol)를 천천히 첨가하고 혼합물을 감압 하에 농축시키기 전에 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (2:1 이소헥산/에틸 아세테이트)를 통해 *tert*-부틸 (3*R*)-3-{[(4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (400mg, 82%)를 점성 오일로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 408 및 410 [MH]⁺

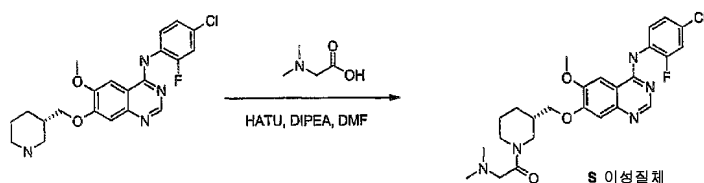
¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.36 (m, 11H); 1.60 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 4.01 (m, 7H); 7.40 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 8.87 (s, 1H)

tert-부틸 (3*R*)-3-{[(4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (400mg, 0.98mmol) 및 4-클로로-2-플루오로아닐린 (130μl, 1.18mmol)을 2-프로판올 (12ml) 중에서 교반하고 염화수소 (디옥산 중 4M 용액 294μl, 1.18mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류에서 가열하고, 냉각시키고 여과하였다. 고체를 메탄올에 용해시키고, Isolute® 칼럼 상에 흡착시키며, 메탄올로 세척하고 메탄올 중 7N 암모니아로 용출시켜 164mg의 첫번째 배치(batch)의 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 농축된 여과물의 칼럼 크로마토그래피 (10% 메탄올/디클로로메탄 중 7N 암모니아)를 통해 첫번째 배치와 조합된 추가의 41mg의 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[(3*R*)-피페리딘-3-일메톡시]퀴나졸린(총 205mg, 50%)을 수득하였다.

LC-MS (ESI) 417 및 419 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 1.25 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.38 (t, 1H); 2.50 (m, 1H); 2.86 (d, 1H); 3.07 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.00 (d, 2H); 7.18 (s, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

실시예 15



^1H NMR (스펙트럼): (DMSO-d_6) 1.95 (m, 2H); 2.15 (brd, 2H); 2.42 (m, 2H); 3.01 (d, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.17 (t, 2H); 4.57 (m, 2H); 4.86 (s, 1H); 4.95 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.51 (s, 1H).

출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

디옥산 (100ml) 중 2-아미노-4-벤질옥시-5-메톡시벤즈아미드 (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149, 10g, 0.04mol) 및 골드 시약 (7.4g, 0.05mol)의 혼합물을 교반하고 환류에서 24시간 동안 가열하였다. 아세트산 나트륨 (3.02g, 0.037mol) 및 아세트산 (1.65ml, 0.029mol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 추가로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하고, 고체를 여과 제거시키고, 물로 세척하고 건조시켰다(MgSO_4). 아세트산으로 재결정화 하여 7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온 (8.7g, 84%)을 수득하였다.

7-벤질옥시-6-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온 (2.82g, 0.01mol), 티오닐 클로라이드 (40ml) 및 DMF (0.28ml)의 혼합물을 교반하고 1시간 동안 환류까지 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 톨루엔 중에서 취하고 증발시켜 무수 상태로 하여 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린 (3.45g)을 수득하였다.

2-프로판올 (200ml) 중 7-벤질옥시-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린 (8.35g, 27.8mmol) 및 4-브로모-2-플루오로아닐린 (5.65g, 29.7mmol)의 용액을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올로 세척한 후 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 7-벤질옥시-4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드 (9.46g, 78%)를 수득하였다.

^1H NMR 스펙트럼: (DMSO-d_6 ; CD_3COOD) 4.0(s, 3H); 5.37(s, 2H); 7.35-7.5(m, 4H); 7.52-7.62(m, 4H); 7.8(d, 1H); 8.14(9s, 1H); 8.79(s, 1H)

MS - ESI: 456 [MH] $^+$

원소 분석: 측정치 C 54.0 H 3.7 N 8.7

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrF}$ 0.9HCl 요구치 C 54.2 H 3.7 N 8.6%

TFA (90ml) 중 7-벤질옥시-4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린 히드로클로라이드 (9.4g, 19.1mmol)를 환류에서 50분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 얼음에 부었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 메탄올 (70ml) 중에서 용해시켰다. 용액을 농축 암모니아 수용액으로 pH9-10 으로 조절하였다. 혼합물을 증발에 의해 초기 부피의 반으로 농축시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 후 에테르로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린 (5.66g, 82%)을 수득하였다.

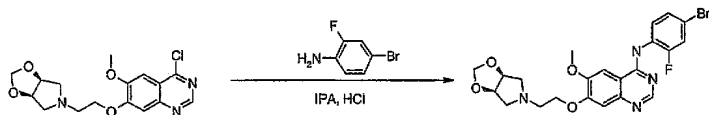
^1H NMR 스펙트럼: (DMSO-d_6 ; CD_3COOD) 3.95(s, 3H); 7.09(s, 1H); 7.48(s, 1H); 7.54(t, 1H); 7.64(d, 1H); 7.79(s, 1H); 8.31(s, 1H)

MS - ESI: 366 [MH] $^+$

원소 분석: 측정치 C 49.5 H 3.1 N 11.3

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrF}$ 요구치 C 49.5 H 3.0 N 11.5%

실시예 17



4-클로로-6-메톡시-7-{2-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일]에톡시}퀴나졸린 (270mg, 0.77mmol)을 2-프로판올 (10ml) 중에 현탁시키고 4-브로모-2-플루오로아닐린 (175mg, 0.92mmol)을 첨가하였다. 염화수소 (디옥산 중 4M 용액 230 μ l, 0.92mmol)를 첨가하고 혼합물을 환류에서 1.5시간 동안 교반하고, 냉각시켜 고체를 여과 제거하였다. 고체를 메탄올 중 7M 암모니아에 용해시키고, 감압 하에서 농축시키고, 물을 첨가하여 고체를 여과 제거하고 건조시켜 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{2-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일]에톡시}퀴나졸린 (295mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 506.9 [M(⁸¹Br)H]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 2.28 (br d, 2H); 2.80 (t, 2H); 3.12 (d, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 4.56 (m, 2H); 4.82 (s, 1H); 4.97 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)

출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

(3aR,6aS)-테트라히드로-3aH-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤 히드록시클로라이드 (0.7g, 4.62mmol), (실시에 6의 출발 물질에 대해 기술된 바와 같이 제조됨), 탄산칼륨 (1.6g, 11.5mmol) 및 2-브로모에탄올 (0.33ml, 4.62mmol)을 환류에서 2시간 동안 아세토니트릴 (30ml) 중에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)를 통해 연한 오렌지 색상의 오일을 수득하여 이를 메탄올에 용해시키고, Isolute® SCX 칼럼 상에 흡착시키고, 메탄올로 세척하고 메탄올 중 7N 암모니아로 용출시켜 2-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일]에탄올 (313mg, 43%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (스펙트럼): (CDCl₃) 2.29 (m, 3H); 2.59 (t, 2H); 3.17 (d, 2H); 3.63 (t, 2H); 4.60 (m, 2H); 4.92 (s, 1H); 5.09 (s, 1H)

4-클로로-7-히드록시-6-메톡시퀴나졸린 (330mg, 1.57mmol), (실시에 1에 기술된 바와 같이 제조됨), 2-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일]에탄올 (300mg, 1.88mmol) 및 트리페닐포스핀 (494mg, 1.88mmol)을 디클로로메탄 (10ml) 중에서 교반하고 얼음/물 조에서 냉각시켰다. 디클로로메탄 (2ml) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (371 μ l, 1.88mmol)를 천천히 첨가하고 혼합물을 감압 하에 농축시키기 전에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 (1%-2% 메탄올/디클로로메탄)를 통해 4-클로로-6-메톡시-7-{2-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-*c*]피롤-5-일]에톡시}퀴나졸린 (280mg, 51%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) 352 및 354 [MH]⁺

¹H NMR (스펙트럼): (DMSO-d₆) 2.28 (d, 2H); 2.82 (t, 2H); 3.12 (d, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 4.56 (m, 2H); 4.81 (s, 1H); 4.96 (s, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.50 (s, 1H); 8.88 (s, 1H)

실시예 18

다음은 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 약학 투여 형태, 또는 사람에게 치료용 또는 예방용으로 사용하기 위한 이들의 약학적으로 허용가능한 염(이하 화합물 X로 칭함)을 설명한다.

(a) 정제 I mg/정제

화합물 X 100

락토오스 Ph.Eur 182.75

크로스카멜로오스 나트륨 12.0

옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트) 2.25

마그네슘 스테아레이트 3.0

(b) 정제 II mg/정제

화합물 X 50

락토오스 Ph.Eur 223.75

크로스카멜로오스 나트륨 6.0

옥수수 전분 15.0

폴리비닐피롤리딘 페이스트(5% w/v 페이스트) 2.25

마그네슘 스테아레이트 3.0

(c) 정제 III mg/정제

화합물 X 1.0

락토오스 Ph.Eur 93.25

크로스카멜로오스 나트륨 4.0

옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트) 0.75

마그네슘 스테아레이트 1.0

(d) 캡슐 mg/캡슐

화합물 X 10

락토오스 Ph.Eur 488.5

마그네슘 스테아레이트 1.5

(e) 주사제 I (50 mg/ml)

화합물 X 50% w/v

1 N 수산화나트륨 용액 15.0% v/v

0.1 N 염산(pH를 7.6으로 조절함)

폴리에틸렌 글리콜 400 4.5% w/v

주사용 물로 100%까지 채움

(f) 주사제 II (10 mg/ml)

화합물 X 1.0% w/v

인산나트륨 BP 3.6% w/v

0.1 N 수산화나트륨 용액 15.0% v/v

주사용 물로 100%까지 채움

(g) 주사제 III (1 mg/ml, pH 6으로 완충시킴)

화합물 X 0.1% w/v

인산나트륨 BP 2.26% w/v

시트르산 0.38% v/v

폴리에틸렌 글리콜 400 3.5% w/v

주사용 물로 100%까지 채움

조

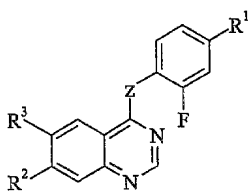
상기 조성물은 약학 분야에 잘 알려진 통상적인 절차를 통해 얻을 수 있다. 정제 (a)-(c)는 통상적인 방법으로 장피 코팅하여, 예컨대 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 코팅을 제공할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염:

화학식 I



상기 화학식에서,

Z는 -NH-, -O- 또는 -S-이고;

R¹은 브로모 또는 클로로를 나타내며;

R³은 C₁₋₃알콕시 또는 수소를 나타내고;

R²는 하기 3개의 기 중 하나로부터 선택된다:

(i) Q¹X¹-

[여기서 X¹은 -O-, -S- 또는 -NR⁴-(여기서 R⁴는 수소, C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시C₂₋₃알킬임)를 나타내며, Q¹은 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q²[여기서 Q²는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설폰 및 C₁₋₆플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬설폰, C₁₋₆플루오로알킬설폰, 옥소, 히드록시, 할로게노, 시아노, C₁₋₄시아노알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄히드록시알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬설폰C₁₋₄알킬, 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)_g고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q²는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q¹이 Q²이고, X¹이 -O-일 경우, Q²는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C₁₋₅알킬W¹Q²[여기서 W¹은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -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 상기 정의된 바와 같음];

3) C₁₋₅알킬Q²(여기서 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

4) C₂₋₅알케닐Q²(여기서 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

5) C₂₋₅알키닐Q²(여기서 Q²는 상기 정의된 바와 같음);

6) C₁₋₄알킬W²C₁₋₄알킬Q²[여기서 W²는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 은 수소가 아니어야 하고, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) $C_{1-4}알킬Q^{13}-C(O)-C_{1-4}알킬Q^{14n}$ [여기서 Q^{13} 은 상기 정의된 바와 같고, 수소가 아니며, 여기서 Q^{14n} 은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이중 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, Q^{14n} 은 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 C_{1-6} 알킬에 결합되고, Q^{14n} 은 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

또는 Q^{14n} 은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함];

(ii) $Q^{15}W^3-$

[여기서 W^3 은 $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ 또는 $-NQ^{20}-$ (여기서 Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} 및 Q^{20} 은 각각 독립적으로 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬을 나타냄)를 나타내고, Q^{15} 는 C_{1-6} 할로알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐임]; 및

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}$ 알킬 X^1 [여기서, X^1 은 상기 정의된 바와 같고, W^4 는 $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$ 또는 $-NQ^{26}-$ (여기서 Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} 및 Q^{26} 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^{21} 은 C_{1-6} 할로알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐을 나타냄]

청구항 2.

제1항에 있어서, Z 는 $-NH-$ 인 것인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 은 메톡시인 것인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 은 $-O-$ 인 것인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 제1항에 정의된 기 (i), (ii) 및 (iii) 중 기 (ii)에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 제1항에 정의된 기 (i), (ii) 및 (iii) 중 기 (iii)에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 제1항에 정의된 기 (i), (ii) 및 (iii) 중 기 (i)에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 8.

제7항에 있어서, R^2 는 Q^1X^1-

[여기서 X^1 은 제1항에서 정의된 바와 같고, Q^1 은 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^2 [여기서 Q^2 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알카노일, 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^2 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^1 이 Q^2 이고, X^1 이 -O-일 경우, Q는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 [여기서 W^1 은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- 또는 -NQ⁷-(여기서 Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ 및 Q⁷은 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 상기 정의된 바와 같음];

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 [여기서 W^2 는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- 또는 -NQ¹²-(여기서 Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ 및 Q¹²는 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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이며, k는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이

중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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) $_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 은 수소가 아니어야 하고, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 및 C_{1-6} 플루오로알킬설포닐 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14n} [여기서 Q^{13} 은 상기 정의된 바와 같고, 수소가 아니며, 여기서 Q^{14n} 은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이중 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, Q^{14n} 은 질소 원자를 통해 C_{1-6} 알킬에 결합되고, Q^{14n} 은 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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) $_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

또는 Q^{14n} 은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함]

]인 것인 화합물.

청구항 9.

제7항에 있어서, R^2 는 Q^1X^1-

[여기서 X^1 은 제1항에서 정의된 바와 같고, Q^1 은 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^2 [여기서 Q^2 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일,

C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^2 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^1 이 Q^2 이고, X^1 이 -O-일 경우, Q^2 는 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 [여기서 W^1 은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- 또는 -NQ⁷-(여기서 Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ 및 Q⁷은 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 상기 정의된 바와 같음];

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 [여기서 W^2 는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- 또는 -NQ¹²-(여기서 Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ 및 Q¹²는 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 상기 정의된 바와 같음];

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 상기 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14}$ [여기서 W^2 는 상기 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이며, k는 0 또는 1이고, Q^{13} 및 Q^{14} 는 각각 독립적으로 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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} 시

아노알킬, 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 $-(O)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13} 및 Q^{14} 중 하나 또는 모두는 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하고, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14n} [여기서 Q^{13} 은 상기 정의된 바와 같고, Q^{14n} 은 1 이상의 질소 원자를 함유하고, N 및 O 중에서 선택되는 추가의 이종 원자를 임의로 함유하는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, Q^{14n} 은 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 C_{1-6} 알킬에 결합되고, Q^{14n} 은 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 임의로 함유하거나,

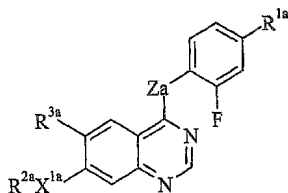
또는 Q^{14n} 은 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함]

]인 것인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염:

화학식 Ia



상기 화학식에서,

Za는 -NH-, -O- 또는 -S-이고;

R^{1a} 는 브로모 또는 클로로를 나타내며;

R^{3a} 는 C_{1-3} 알콕시 또는 수소를 나타내고;

X^{1a} 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^{4a}-$ (여기서 R^{4a} 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 C_{2-3} 알킬임)를 나타내며;

R^{2a} 는 하기 기 중 하나로부터 선택된다:

1) C_{1-5} 알킬 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유함);

2) C_{2-5} 알케닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음);

3) C_{2-5} 알키닐 R^{5a} (여기서 R^{5a} 는 상기 정의된 바와 같음);

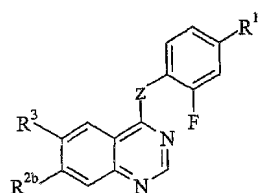
4) C_{1-5} 알킬 $R^{6a}C(O)(CH_2)_{ma}R^{7a}$ (여기서 ma 는 1 또는 2이고, R^{6a} 는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 플루오로, 히드록시 및 메틸 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, R^{7a} 는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 $(CH_2)_{ma}$ 에 결합되고, 복소환 고리는 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음); 및

5) C_{1-5} 알킬 $R^{6a}(CH_2)_{ma}C(O)R^{8a}$ (여기서 ma 및 R^{6a} 는 상기 정의된 바와 같고, R^{8a} 는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린 중에서 선택되는 5- 또는 6-원 복소환 고리이고, 여기서 복소환 고리는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 $C(O)$ 에 결합되고, 복소환 고리는 히드록시, 할로게노, C_{1-4} 알카노일, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음)

청구항 11.

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염:

화학식 Ib



상기 화학식에서,

Z , R^1 및 R^3 은 제1항에서 정의된 바와 같고,

R^{2b} 는 하기 3개의 기 중 하나로부터 선택된다:

(i) $Q^{1b}X^1-$

[여기서 X^1 은 제1항에서 정의된 바와 같고, Q^{1b} 는 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^{2b} [여기서 Q^{2b} 는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알킬알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬, 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 플루오로알킬설폰닐 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-6} 플루오로알킬알카노일, 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^{2b} 는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유하고;

단, Q^{1b} 는 Q^{2b} 이고, X^1 은 -O-일 경우, Q^{2b} 는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 카르바모일 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유해야 하고, 상기 정의된 바의 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있음];

2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^2 (여기서 W^1 및 Q^2 는 제1항에서 정의된 바와 같음);

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

4) C_{2-5} 알케닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 제1항에서 정의된 바와 같음);

5) C_{2-5} 알키닐 Q^2 (여기서 Q^2 는 제1항에서 정의된 바와 같음);

6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 제1항에서 정의된 바와 같음);

7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 제1항에서 정의된 바와 같음);

8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^2 (여기서 W^2 및 Q^2 는 제1항에서 정의된 바와 같음);

9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13b}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14b}$ [여기서 W^2 는 제1항에서 정의된 바와 같고, j는 0 또는 1이며, k는 0 또는 1이고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이종 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시,

할로게노 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13b}는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₆플루오로알카노일, 카르바모일, C₁₋₄알킬카르바모일, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일, 카르바모일C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬, 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆플루오로알킬설폰닐 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및

10) C₁₋₄알킬Q¹³-C(O)-C₁₋₄알킬Q¹⁴ⁿ(여기서 Q¹³ 및 Q¹⁴ⁿ은 제1항에서 정의된 바와 같음);

(ii) Q¹⁵W³-(여기서 W³ 및 Q¹⁵는 제1항에서 정의된 바와 같음); 및

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₅알킬X¹(여기서 X¹, W⁴ 및 Q²¹은 제1항에서 정의된 바와 같음)

청구항 12.

제11항에 있어서, R^{2b}는 Q^{1b}X¹-

[여기서 X¹은 제1항에서 정의된 바와 같으며, Q^{1b}는 하기 10개의 기 중 하나로부터 선택된다:

1) Q^{2b}[여기서 Q^{2b}는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬카르바모일C₁₋₆알킬 및 디(C₁₋₄알킬)카르바모일C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알키닐, C₁₋₆플루오로알킬, C₁₋₆알카노일, 아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 디(C₁₋₄알킬)아미노C₂₋₆알카노일, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬아미노C₂₋₆알카노일, 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f는 0 또는 1이고, g는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 환형 기는 C₁₋₄알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유할 수 있거나,

또는 Q^{2b}는 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시 중에서 선택되는 단일 치환체를 함유함];

- 2) C_{1-5} 알킬 W^1Q^{2b} (여기서 W^1 은 제1항에서 정의된 바와 같고, Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);
 - 3) C_{1-5} 알킬 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);
 - 4) C_{2-5} 알케닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);
 - 5) C_{2-5} 알키닐 Q^{2b} (여기서 Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);
 - 6) C_{1-4} 알킬 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 는 제1항에서 정의된 바와 같고, Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);
 - 7) C_{2-5} 알케닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 는 제1항에서 정의된 바와 같고, Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);
 - 8) C_{2-5} 알키닐 W^2C_{1-4} 알킬 Q^{2b} (여기서 W^2 는 제1항에서 정의된 바와 같고, Q^{2b} 는 상기 정의된 바와 같음);
 - 9) C_{1-4} 알킬 $Q^{13b}(C_{1-4}알킬)_j(W^2)_kQ^{14b}$ [여기서 W^2 는 제1항에서 정의된 바와 같고, j 는 0 또는 1이며, k 는 0 또는 1이고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬기는 옥소, 히드록시, 할로게노 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유할 수 있고, 여기서 환형 기는 C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 알카노일, 아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 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 $-(O-)_f(C_{1-4}알킬)_g$ 고리D의 기(여기서 f 는 0 또는 1이고, g 는 0 또는 1이며, 고리 D는 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1-2개의 이중 원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기이고, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유할 수 있음) 중에서 선택되는 1, 2 또는 3의 치환체를 함유할 수 있으며, 단, Q^{13b} 는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함]; 및
 - 10) C_{1-4} 알킬 $Q^{13b}-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 Q^{14b} (여기서 Q^{13b} 및 Q^{14b} 는 상기 정의된 바와 같고, 단, Q^{13b} 는 수소가 아니어야 하고, Q^{13b} 및 Q^{14b} 중 하나 또는 모두는 상기 정의된 바와 같은 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 복소환기여야 하며, 여기서 복소환기는 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬아미노 C_{2-6} 알카노일, C_{1-4} 알킬카르바모일 C_{1-6} 알킬 및 디(C_{1-4} 알킬)카르바모일 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 함유하며, 복소환기는 상기 정의된 것들 중에서 선택되는 추가의 1 또는 2의 치환체를 임의로 함유함)
-]인 것인 화합물.

청구항 13.

제1항에 있어서,

- 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{1-(피롤리딘-1-일)아세틸}피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{1-(피페리딘-1-일)아세틸}피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{1-(모르폴린-4-일)아세틸}피페리딘-4-일}메톡시}퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-({1-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일)아세틸}피페리딘-4-일}메톡시)퀴나졸린,
 7-({1-[(4-아세틸피페라진-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시퀴나졸린,
 (3S)-4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(3-히드록시피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-[(1-{{N-(2-메톡시에틸)아미노}아세틸}피페리딘-4-일}메톡시)퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-({1-[(N-메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({1-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-(2-{{1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-7-(2-{{1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-4-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({(3R)-1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-3-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-7-({(3S)-1-[(N,N-디메틸아미노)아세틸]피페리딘-3-일}메톡시)-6-메톡시퀴나졸린,
 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{3-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일]프로폭시}퀴나졸린,
 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-{{2-[(3aR,6aS)-테트라히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-일]메톡시}퀴나졸린

중에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 14.

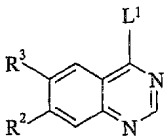
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 허용염의 형태인 화합물.

청구항 15.

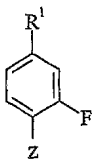
- (a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;
- (b) 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키는 단계;
- (c) 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VIIa 내지 VIIc의 화합물과 반응시키는 단계;
- (d) 하기 화학식 VIII의 화합물을 탈보호하는 단계; 또는
- (e) 하기 화학식 IX의 화합물에 치환체를 첨가하는 단계를 포함하고;

화학식 I의 화합물의 염이 필요할 경우, 얻어진 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 소정의 염을 얻는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법:

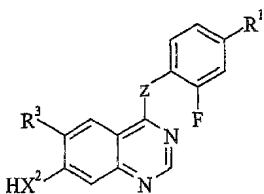
화학식 II



화학식 III



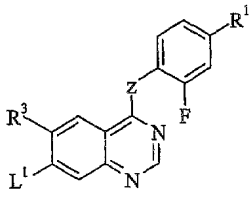
화학식 IV



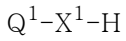
화학식 V

R^5-L^1

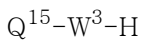
화학식 VI



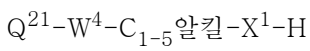
화학식 VIIa



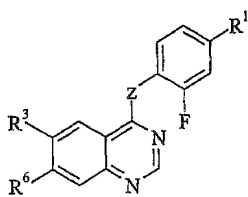
화학식 VIIb



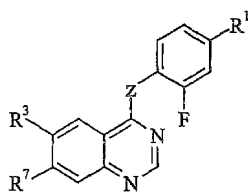
화학식 VIIc



화학식 VIII



화학식 IX



상기 화학식들에서,

R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , Q^{15} , Q^{21} , W^3 , W^4 , X^1 및 Z 는 제1항에서 정의된 바와 같고, R^5 는 Q^1 , Q^{15} 또는 $Q^{21}W^4C_{1-5}$ 알킬이며, R^6 은 보호된 R^2 기(여기서 R^2 는 제1항에서 정의된 바와 같지만, 1 이상의 보호기 P^2 를 추가로 함유함)이고, R^7 은 최종 치환체로 치환되어야 하는 R^2 기를 나타내며, L^1 은 치환가능한 부분이고, X^2 는 X^1 또는 W^3 이다.

청구항 16.

약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 함께 제1항에 정의된 바의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 17.

제1항에 정의된 바의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염의, 온혈 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에의 용도.

청구항 18.

제1항에 정의된 바의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과의 생성을 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 감소 효과의 생성 방법.