



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월31일  
(11) 등록번호 10-0910333  
(24) 등록일자 2009년07월27일

(51) Int. Cl.  
C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2007-7019256  
(22) 출원일자 2006년02월22일  
심사청구일자 2007년08월23일  
(85) 번역문제출일자 2007년08월23일  
(65) 공개번호 10-2007-0098941  
(43) 공개일자 2007년10월05일  
(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/303125  
(87) 국제공개번호 WO 2006/090717  
국제공개일자 2006년08월31일  
(30) 우선권주장  
JP-P-2005-00047383 2005년02월23일 일본(JP)  
JP-P-2005-00156828 2005년05월30일 일본(JP)  
(56) 선행기술조사문헌  
W01998002434 A1  
W02004026307 A1

(73) 특허권자  
시오노기세이야쿠가부시키가이샤  
일본국 오오사카시 주우오쿠 도슈마쨌 3쨌메 1방 8고  
(72) 발명자  
구메 마사하루  
일본 오사카후 오사카시 후쿠시마쿠 사기스 5쨌메 12방 4고시오노기세이야쿠가부시키가이샤 나이  
마츠오 겐지  
일본 오사카후 오사카시 후쿠시마쿠 사기스 5쨌메 12방 4고시오노기세이야쿠가부시키가이샤 나이  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인코리아나

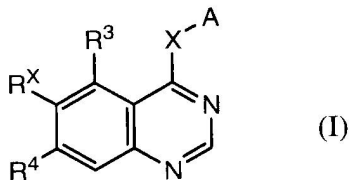
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김성길

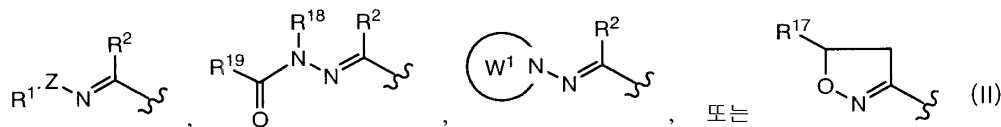
(54) 타이로신 키나아제 억제 활성을 갖는 퀴나졸린 유도체

(57) 요약

하기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 상기 화합물 또는 염의 용매화물:



[식에서, R<sup>x</sup>는 하기 화학식 II로 표시되는 기임:



{식에서, R<sup>1</sup>은 수소 원자, 치환될 수 있는 알킬기 등을 의미하고, Z는 -O-, -N(R<sup>10</sup>)- 등을 의미하고, R<sup>10</sup>은 수소 원자, 알킬기 등을 의미하고, R<sup>2</sup>는 수소 원자, 치환될 수 있는 알킬기 등을 의미하고, R<sup>18</sup>은 수소 원자, 치환될 수 있는 알킬기 등을 의미하고, R<sup>19</sup>는 치환될 수 있는 알킬기 등을 의미하고, W<sup>1</sup>은 치환될 수 있는 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 등을 의미하고, 및 R<sup>17</sup>은 수소 원자, 치환될 수 있는 알킬기 등을 의미하고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소 원자, 치환될 수 있는 알킬기 등을 의미하고; X는 -O-, -S-, -N(R<sup>12</sup>)- 등을 의미하고; R<sup>12</sup>는 수소 원자, 알킬기 등을 의미하고; 및 A는 치환될 수 있는 페닐기 등을 의미함}.

상기 화합물은 EGF 수용체 타이로신 키나아제 및 HER2 타이로신 키나아제 둘 모두를 억제할 수 있다.

(72) 발명자

**오모리 나오키**

일본 오사카후 오사카시 후쿠시마쿠 사기스 5쵸메  
12방 4고시오노기세이야쿠가부시키키가이샤 나이

**다카야마 마사미**

일본 오사카후 오사카시 후쿠시마쿠 사기스 5쵸메  
12방 4고시오노기세이야쿠가부시키키가이샤 나이

**오모리 아이코**

일본 오사카후 오사카시 후쿠시마쿠 사기스 5쵸메  
12방 4고시오노기세이야쿠가부시키키가이샤 나이

**엔도 다케시**

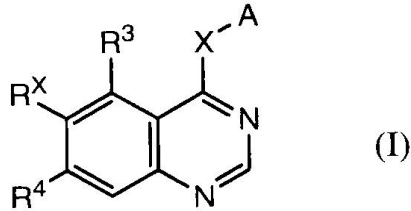
일본 오사카후 오사카시 후쿠시마쿠 사기스 5쵸메  
12방 4고시오노기세이야쿠가부시키키가이샤 나이

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

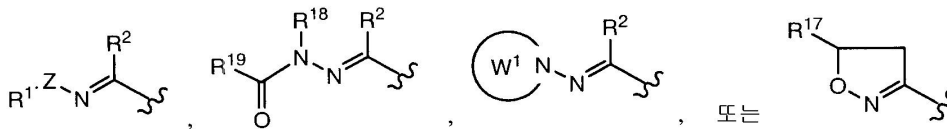
하기 일반식 (I)로 표시되는 화합물:

[화학식 1]



[식에서, R<sup>X</sup>는 하기 화학식으로 표시되는 기입:

[화학식 2]



{식에서, R<sup>1</sup>은 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

Z는 -O-, -N(R<sup>10</sup>)-, 또는 -O- 또는 -N(R<sup>11</sup>)-가 개입될 수 있는 C1-C4알킬렌으로서; R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소 원자, C1-C10알킬, 아실, C1-C10알킬옥시카보닐, C2-C8알케닐옥시카보닐, 또는 아릴C1-C10알킬옥시카보닐이고;

R<sup>2</sup>는 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C3-C8사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고;

R<sup>10</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭기이고;

R<sup>18</sup>은 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐이고;

W<sup>1</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고;

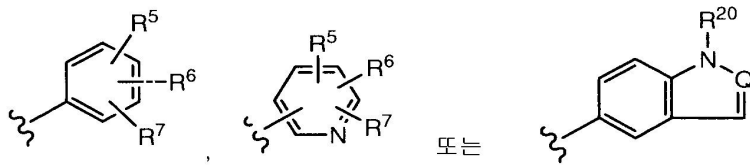
R<sup>17</sup>은 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐옥시, 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노이고;

X는 -O-, -S-, -N(R<sup>12</sup>)-, 또는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>13</sup>)-가 개입될 수 있는 C1-C4알킬렌으로서; R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 독립적으로 수소 원자, C1-C10알킬, 아실, C1-C10알킬옥시카보닐, C2-C8알케닐옥시카보닐, 또는 아릴C1-C10알킬옥시카보닐이고; 및

A는 하기 화학식으로 표시되는 기입:

[화학식 3]

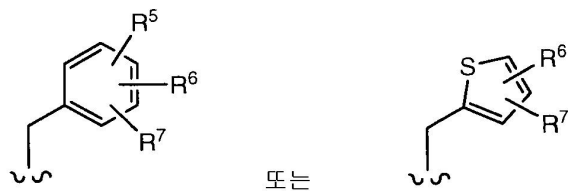


(식에서, R<sup>5</sup>는 수소 원자, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐옥시, 또는 화학식 -Y-R<sup>8</sup> (이때, Y는 -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, 또는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>9</sup>)-가 개입될 수 있는 C1-C4알킬렌이고, R<sup>8</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고; R<sup>9</sup>는 수소 원자, C1-C10알킬, 아실, C1-C10알킬옥시카보닐, C2-C8알케닐옥시카보닐, 또는 아릴C1-C10알킬옥시카보닐임)로 표시되는 기이고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐옥시, 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노이고;

R<sup>20</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐, 또는 하기 화학식으로 표시되는 기임:

[화학식 4]



<식에서, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 상기 정의한 바와 같고>;

Q는 N 또는 CH 임}}

여기서,

상기 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬의 치환기는, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐, C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시, 시아노, C1-C10알킬설포닐, C3-C8사이클로알킬, C2-C8알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 하이드록시, 머캅토, C1-C10알킬티오, 할로겐, 나이트로, 카복시, C1-C10알킬옥시카보닐, 하이드록시C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬카보닐옥시, 카바모일옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 아미노카보닐C1-C10알킬옥시, 아실, 아실옥시, 아릴옥시, 아릴C1-C10알킬, 아릴C1-C10알킬옥시, 치환되거나 치환되지 않은 구아니디노, 아조기, 및 치환되거나 치환되지 않은 유레이도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐의 치환기는, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, C3-C8사이클로알킬, 하이드록시, C1-C10알킬옥시, 머캅토, C1-C10알킬티오, 할로겐, 나이트로, 시아노, 카복시, C1-C10알킬옥시카보닐, 할로C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 아릴C1-C10알킬, 아릴C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬설포닐, 구아니디노, 아조기 및 치환되거나 치환되지 않은 유레이도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴의 치환기는, 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬옥시카보닐 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되

는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬; C3-C8사이클로알킬; C2-C8알케닐; C2-C8알키닐; 하이드록시; C1-C10알킬옥시; 아릴C1-C10알킬옥시; 머캡토; C1-C10알킬티오; 할로젠; 나이트로; 시아노; 카복시; C1-C10알킬옥시카보닐; 아릴옥시카보닐; 할로C1-C10알킬; 할로C1-C10알킬옥시; 치환되거나 치환되지 않은 아미노; 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐; 아실; 아실옥시; 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬옥시카보닐 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬옥시카보닐 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭기; 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬옥시카보닐 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴C1-C10알킬; C1-C10알킬설포닐; 구아니디노; 아조기; -N=N-; 및 치환되거나 치환되지 않은 유레이도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭기의 치환기는, C1-C10알킬옥시카보닐; 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐; 시아노; 시아노, 하이드록시, 카복시, 아미노카보닐, C1-C10알킬옥시카보닐, 및 C1-C10알킬옥시로 이루어진 치환기군 M으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬; C1-C10알킬설포닐; C1-C10알킬설포닐C1-C10알킬카보닐; C3-C8사이클로알킬; 하이드록시; C1-C10알킬옥시; 머캡토; C1-C10알킬티오; 할로젠; 나이트로; 카복시; 할로C1-C10알킬; 할로C1-C10알킬옥시; 아실; 아실옥시; 아릴; 아릴옥시; 아릴C1-C10알킬; 아릴C1-C10알킬옥시; 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기; C1-C10알킬카보닐아미노; 아미노카보닐옥시; 아미노; 옥소; 구아니디노; 아조기; 및 치환되거나 치환되지 않은 유레이도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기의 치환기는, C1-C10알킬옥시카보닐; 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐; 시아노; 시아노, 하이드록시, 카복시, 아미노카보닐, C1-C10알킬옥시카보닐, 및 C1-C10알킬옥시로 이루어진 치환기군 M으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬; C1-C10알킬설포닐; C1-C10알킬설포닐C1-C10알킬카보닐; C3-C8사이클로알킬; 하이드록시; C1-C10알킬옥시; 머캡토; C1-C10알킬티오; 할로젠; 나이트로; 카복시; 할로C1-C10알킬; 할로C1-C10알킬옥시; 아실; 아실옥시; 아릴; 아릴옥시; 아릴C1-C10알킬; 아릴C1-C10알킬옥시; 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기; C1-C10알킬카보닐아미노; 아미노카보닐옥시; 치환되거나 치환되지 않은 아미노; 옥소; 구아니디노; 아조기; 및 치환되거나 치환되지 않은 유레이도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시, 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알키닐옥시의 치환기는, C3-C8사이클로알킬; C2-C8알케닐; 하이드록시; C1-C10알킬옥시; 머캡토; C1-C10알킬티오; 할로젠; 나이트로; 시아노; 카복시; C1-C10알킬옥시카보닐; 할로C1-C10알킬; 할로C1-C10알킬옥시; 치환되거나 치환되지 않은 아미노; 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐; 아실; 아실옥시; 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭기; 아릴옥시; 아릴C1-C10알킬옥시; C1-C10알킬설포닐; 구아니디노; 아조기; 및 치환되거나 치환되지 않은 유레이도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 아미노의 치환기는, 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬; 할로C1-C10알킬; C2-C8알케닐; C2-C8알키닐; C1-C10알킬설포닐; C1-C10알킬설포닐C1-C10알킬; C1-C10알킬옥시카보닐; 아미노카보닐옥시C1-C10알킬; C1-C10알킬옥시; 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시C1-C10알킬; 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C3-C8사이클로알킬; 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 아릴C1-C10알킬; 헤테로아릴; 헤테로아릴C1-C10알킬; 아실; 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐C1-C10알킬; 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노C1-C10알킬카보닐; C2-C8알케닐옥시카보닐; 및 아릴C1-C10알킬옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 C3-C8사이클로알킬의 치환기는, C1-C10알킬옥시카보닐; 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐; 시아노; 시아노, 하이드록시, 카복시, 아미노카보닐, C1-C10알킬옥시카보닐, 및 C1-C10알킬옥시로 이루어진 치환기군 M으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬; C1-C10알킬설포닐; C1-C10알킬설포닐C1-C10알킬카보닐; C3-C8사이클로알킬; 하이드록시; C1-C10알킬옥시; 머캡토; C1-C10알킬티오; 할로젠; 나이트로; 카복시; 할로C1-C10알킬; 할로C1-C10알킬옥시; 아

실; 아실옥시; 아릴; 아릴옥시; 아릴C1-C10알킬; 아릴C1-C10알킬옥시; 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기; C1-C10알킬카보닐아미노; 아미노카보닐옥시; 아미노; 옥소; 구아니디노; 아조기; 및 치환되거나 치환되지 않은 유레이도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 유레이도의 치환기는, C1-C10알킬, C3-C8사이클로알킬, 아릴, 아릴C1-C10알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C1-C10알킬, 아실, 시아노C1-C10알킬, 또는 C1-C10알킬옥시C1-C10알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환되거나 치환되지 않은 구아니디노의 치환기는, C1-C10알킬, C3-C8사이클로알킬, 아릴, 아릴C1-C10알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C1-C10알킬, 아실, 시아노, 시아노C1-C10알킬 및 C1-C10알킬옥시C1-C10알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치환기군 A 는 하이드록시, 헤테로아릴, 카복시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 및 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 것이고,

상기 치환기군 G 는 C1-C10알킬, C2-C8알케닐, 및 아릴C1-C10알킬로 이루어진 것이고,

상기 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 또는 안트릴이고,

상기 비방향족 헤테로사이클릭기는 고리 내에 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 함유하는 비방향족 5 내지 7 원 고리이거나, 또는 하나 이상의 다른 비방향족 헤테로사이클릭기 또는 헤테로아릴이 융합되어 있는 고리로부터 유도된 기이고,

상기 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기는 고리 내에 적어도 하나의 질소 원자를 함유하며 또한 고리 내에 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 비방향족 4 내지 7 원 고리, 또는 그것이 둘 이상 융합되어 있는 고리로부터 유도된 기이고,

상기 아실은 C1-C10알킬카보닐, 할로C1-C10알킬카보닐, C2-C8알케닐카보닐, 아릴C1-C10알킬카보닐 및 아릴카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이며,

상기 아릴C1-C10알킬은 아릴로 치환된 C1-C10알킬이며, 여기서, 아릴은 상기 정의된 바와 같고,

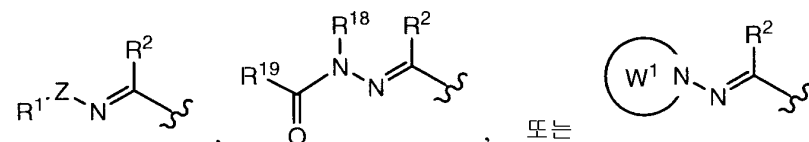
상기 헤테로아릴은 고리 내에 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 함유하는 5 내지 6 원 방향족기를 나타내고, 모든 가능 위치에서 C3-C8사이클로알킬, 아릴, 비방향족 헤테로사이클릭기, 또는 다른 헤테로아릴과 융합될 수 있으며, 여기서 아릴 및 비방향족 헤테로사이클릭기는 상기 정의된 바와 같음],

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, R<sup>X</sup>가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

[화학식 5]



[식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, Z, 및 W<sup>1</sup>은 제 1 항에서 정의한 바와 같음],

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 하이드록시, 헤테로아릴, 카복시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 및 치환되거나 치환되

지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬, 또는

C1-C10알킬옥시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 옥소, 아미노, 카복시, 시아노, 시아노C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬, C1-C10알킬카보닐아미노, C1-C10알킬설폰닐아미노, 및 아미노카보닐C1-C10알킬로 이루어진 치환기군 B로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기인 화합물,

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 C1-C10알킬, C2-C8알케닐, C2-C8알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 아릴C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시, 하이드록시C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬옥시C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 1 또는 2 개의 C1-C10알킬(들)로 치환되거나 치환되지 않은 아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬설폰닐, C1-C10알킬설폰닐C1-C10알킬, 할로겐 또는 C1-C10알킬옥시로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬카보닐, C1-C10알킬옥시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 C3-C8사이클로알킬, 카복시C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐옥시C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시C1-C10알킬, C1-C10알킬티오C1-C10알킬, C1-C10알킬카보닐아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬설폰닐아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬설폰닐(C1-C10알킬)아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시카보닐C1-C10알킬, C1-C10알킬티오(하이드록시)C1-C10알킬, C3-C8사이클로알킬C1-C10알킬, 시아노C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노C1-C10알킬카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 헤테로아릴C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬옥시C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭 C1-C10알킬로 이루어진 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노로 치환된 C1-C10알킬,

할로겐; 아릴; 하이드록시; 옥소; 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐; C1-C10알킬옥시카보닐; 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 시아노, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬설폰닐아미노, 아미노, 카복시, C1-C10알킬옥시카보닐, 및 하이드록시로 이루어진 치환기군 H로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬; C1-C10알킬아미노카보닐; 카복시; 시아노; C1-C10알킬설폰닐; C1-C10알킬카보닐; C2-C8알케닐카보닐; C1-C10알킬설폰닐C1-C10알킬카보닐; C1-C10알킬옥시C1-C10알킬카보닐; C1-C10알킬카보닐아미노; 아미노카보닐옥시; 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기; 및 비방향족 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 C1-C10알킬, 또는

C1-C10알킬옥시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 옥소, 아미노, 카복시, 시아노, 시아노C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬, C1-C10알킬카보닐아미노, C1-C10알킬설폰닐아미노, 및 아미노카보닐C1-C10알킬로 이루어진 치환기군 B로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기인 화합물,

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 5**

제 1 항에 있어서, R<sup>10</sup>가 하이드록시, 헤테로아릴, 카복시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 및 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬,

C1-C10알킬옥시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 시아노, 시아노C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬, 및 아미노카보닐C1-C10알킬로 이루어진 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는

상기 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴인 화합물,

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 6**

제 1 항에 있어서,  $R^{19}$ 가 C1-C10알킬, C2-C8알케닐, C2-C8알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 아릴C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시, 하이드록시C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬옥시C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 1 또는 2 개의 C1-C10알킬(들)로 치환되거나 치환되지 않은 아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬설포닐, C1-C10알킬설포닐C1-C10알킬, 할로젠 또는 C1-C10알킬옥시로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬카보닐, C1-C10알킬옥시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 C3-C8사이클로알킬, 카복시C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐옥시C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시C1-C10알킬, C1-C10알킬티오C1-C10알킬, C1-C10알킬카보닐아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬설포닐아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬설포닐(C1-C10알킬)아미노C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시카보닐C1-C10알킬, C1-C10알킬티오(하이드록시)C1-C10알킬, C3-C8사이클로알킬C1-C10알킬, 시아노C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노C1-C10알킬카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 헤테로아릴C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬옥시C1-C10알킬, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클릭 C1-C10알킬로 이루어진 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노로 치환된 C1-C10알킬, 또는

할로젠; 아릴; 하이드록시; 옥소; 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐; C1-C10알킬옥시카보닐; 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 시아노, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬설포닐아미노, 아미노, 카복시, C1-C10알킬옥시카보닐, 및 하이드록시로 이루어진 치환기 H로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬; C1-C10알킬아미노카보닐; 카복시; 시아노; C1-C10알킬설포닐; C1-C10알킬카보닐; C2-C8알케닐카보닐; C1-C10알킬설포닐C1-C10알킬카보닐; C1-C10알킬옥시C1-C10알킬카보닐; C1-C10알킬카보닐아미노; 아미노카보닐옥시; 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기; 및 비방향족 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 C1-C10알킬인 화합물,

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서,  $W^1$ 이 C1-C10알킬, 시아노C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬, 아미노카보닐C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬옥시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 및 시아노로 이루어진 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 표시되는 기, 또는

상기 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 표시되는 기인 화합물,

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 8**

제 1 항에 있어서,  $R^2$ 가 수소 원자, 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬, C2-C6알케닐, C2-C6알키닐, 할로젠, 또는 페닐인 화합물,

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 9**

제 1 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나가 수소 원자이고, 나머지 하나가 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐옥시인 화합물,

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서, X가 -NH-인 화합물,

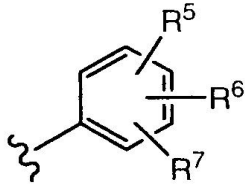
이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 11**



제 1 항에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

[화학식 6]

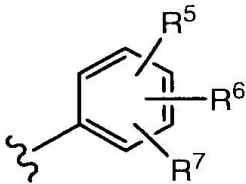


[식에서, R<sup>5</sup>는 수소 원자 또는 할로젠이고; R<sup>6</sup>은 할로젠 또는 C2-C8알킬닐이고; 및 R<sup>7</sup>은 수소 원자임],  
이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 12**

제 1 항에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

[화학식 7]



[식에서, R<sup>5</sup>는 카복시, C1-C10알킬옥시카보닐, C3-C8사이클로알킬, 및 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐로 이루어진 치환기군 E로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시;

상기 치환기군 E로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알케닐옥시; 또는

상기 치환기군 E로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알킬닐옥시이고;

R<sup>6</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시, 또는 할로젠이고; 및

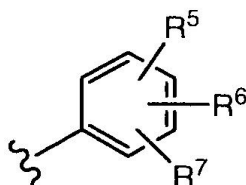
R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

[화학식 8]



[식에서, R<sup>5</sup>는 화학식 -Y-R<sup>8</sup>로 표시되는 기로서, 이때 Y는 -O-가 개입될 수 있는 C1-C4알킬렌이고;

R<sup>8</sup>은 할로젠, 카복시, C1-C10알킬, 할로C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬, C1-C10알킬옥시, C1-C10알킬옥시카보닐, 및 치환되거나 치환되지 않은 아미노로 이루어진 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐;

상기 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 피리딜;

상기 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 퓨릴;

상기 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 티에닐;

상기 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴; 또는

상기 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴이고;

R<sup>6</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C10알킬옥시, 또는 할로젠이고; 및

R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 14**

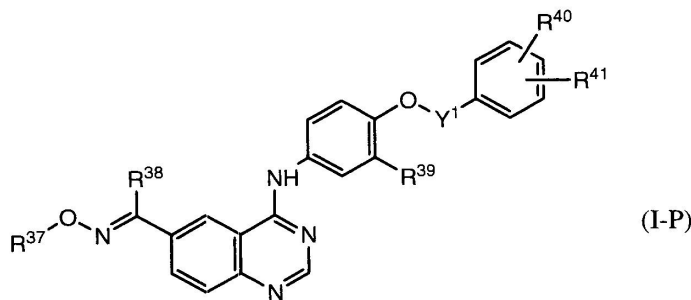
삭제

**청구항 15**

제 1 항에 정의된 화합물을 활성 성분으로 함유하는 암 치료용 약학 조성물.

**청구항 16**

하기 화학식 (I-P)로 표시되는 화합물:



[식에서, R<sup>37</sup>은 아미노로 치환된 C1-C10알킬; 또는 C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬, C1-C10알킬카보닐아미노 C1-C10알킬 또는 비방향족 헤테로사이클릭기로 치환된 아미노로 치환된 C1-C10알킬;

비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 C1-C10알킬; 또는 C1-C10알킬, 하이드록시C1-C10알킬, 또는 C1-C10알킬카보닐아미노로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 C1-C10알킬; 또는

하이드록시C1-C10알킬로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

R<sup>38</sup>은 C2-C4알킬닐이고;

R<sup>39</sup>은 할로젠이고;

R<sup>40</sup>은 화학식 -Y<sup>3</sup>-R<sup>42</sup> (이때, Y<sup>3</sup>은 -O-가 개입될 수 있는 C1-C4알킬렌이고; R<sup>42</sup>은 페닐, 할로젠으로 치환된 페닐, 피리딜, 또는 할로젠으로 치환된 피리딜임)로 표시되는 기이고;

R<sup>41</sup>은 할로젠이고;

Y<sup>1</sup>은 C1-C3알킬렌이고,

상기 비방향족 헤테로사이클릭기는 고리 내에 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 함유하는 비방향족 5 내지 7 원 고리이거나, 또는 하나 이상의 다른 비방향족 헤테로사이클릭기 또는 헤테로아릴이 융합되어 있는 고리로부터 유도된 기이고,

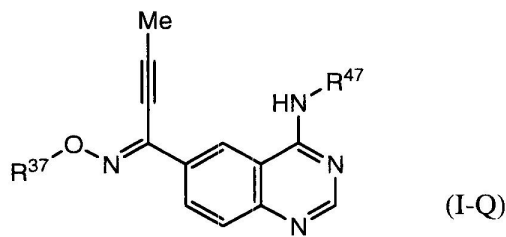
상기 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기는 고리 내에 적어도 하나의 질소 원자를 함유하며 또한 고리 내에 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 비방향족 4 내지 7 원 고리, 또는 그것들이 이상 융합되어 있는 고리로부터 유도된 기이고,

상기 헤테로아릴은 고리 내에 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 함유하는 5 내지 6 원 방향족기를 나타내고, 모든 가능 위치에서 C3-C8사이클로알킬, 아릴, 비방향족 헤테로사이클릭기, 또는 다른 헤테로아릴과 융합될 수 있으며, 여기서, 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 또는 안트릴이고, 비방향족 헤테로사이클릭기는 상기 정의된 바와 같음],

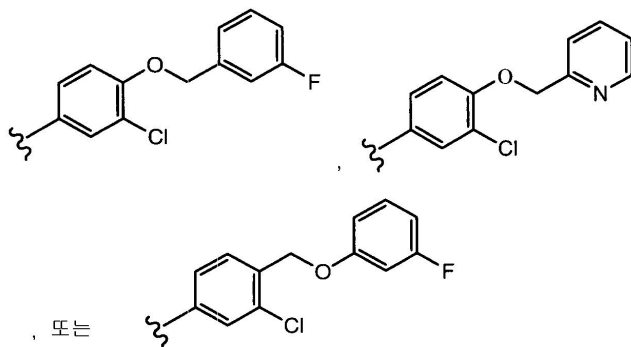
이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**청구항 17**

하기 화학식 (I-Q)로 표시되는 화합물:



[식에서, R<sup>47</sup>은 하기 화학식으로 표시되는 기이고:



R<sup>37</sup>은 상기 제 16 항에서 정의한 바와 같음],

이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 EGF 수용체 타이로신 키나아제 및 HER2 타이로신 키나아제 둘 모두를 억제하는 화합물, 및 이를 활성 성분으로 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 타이로신 키나아제는 기질 단백질 중의 타이로신 잔기를 인산화하는 효소로서, 세포의 분화 및 증식과 관련하여 세포 내 신호 전달계에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 두 수용체 타이로신 키나아제, 즉 EGF 수용체 (이하 EGFR) 및 HER2 (ErbB2 또는 Neu로도 불림)는 암 발생에 깊은 관련이 있으며, 다양한 인간 암에서 그 활성이 증가한다 (비특히 문헌 1, 비특히 문헌 2 및 비특히 문헌 3). 또한 상기 키나아제는 뇌, 폐, 위, 장, 췌장, 두경부, 식도, 방광, 신장, 전립선, 난소, 유방, 자궁, 및 갑상선의 암에서 비정상적으로 발현되는 것으로 보인다 (비특히 문헌 4 및 특히 문헌 1). 따라서 상기 키나아제의 억제제는 많은 유형의 암에 효능을 나타낼 수 있으며 부작용이 거의 없는 항암 약제로서 유용한 것으로 생각된다. 타이로신 키나아제 억

제제로는, 특허 문헌 2, 특허 문헌 3, 특허 문헌 4, 특허 문헌 5, 특허 문헌 6, 특허 문헌 7에 기재된 화합물이 공지되어 있다.

<3> 또한, EGFR로 인한 세포 변환은 HER2의 추가적인 공발현에 의해 가속화되는 것으로 알려져 있다 (비특허 문헌 5). 아울러, EGFR 및 HER2의 공발현은 유방암, 구강암 및 폐암에 있어 예후 불량인 표지로서 보고되어 있다 (비특허 문헌 6). EGFR 및 HER2 둘 모두를 억제하는 약제로는, 특허 문헌 8에 기재된 화합물이 공지되어 있다.

<4> 특허 문헌 9 및 특허 문헌 10에는 키나졸린 유도체의 4 위치에 옥심형 치환기를 가지는 항암제가 기재되어 있다.

<5> [특허 문헌 1] 일본 특허 출원 공개 (JP-A) 평5-208911호

<6> [특허 문헌 2] WO 92/20642

<7> [특허 문헌 3] EPA No.92305703.8

<8> [특허 문헌 4] EPA No.0566266

<9> [특허 문헌 5] EPA No.0602851

<10> [특허 문헌 6] EPA No.0520722

<11> [특허 문헌 7] WO 98/02434

<12> [특허 문헌 8] WO 02/066445

<13> [특허 문헌 9] WO 2004/0691545

<14> [특허 문헌 10] WO 2004/105765

<15> [비특허 문헌 1] Cancer Res., 1991, vol.51, p.4430-4435

<16> [비특허 문헌 2] Cancer Res., 1992, vol.52, p.3636-3641

<17> [비특허 문헌 3] Cancer Chemother. Pharmacol., 1993, vol.32, p.1-19

<18> [비특허 문헌 4] Expart. Opin. Invest. Drugs, 1994, vol.3, No.6, p.577-595

<19> [비특허 문헌 5] Cell, 1987, vol.58, p.287-292

<20> [비특허 문헌 6] Clin. Cancer Res., 1999, vol.5, p.4164-4174

### 발명의 상세한 설명

<21> [발명의 해결 과제]

<22> EGFR 및 HER2 둘 모두에 대한 이중 억제제는 EGFR 또는 HER2 선택적 억제제에 비해 효능이 보다 클 것으로 예상되는데, 이는 전자의 억제제가 이중 억제의 상승 효과에 의해 보다 광범위한 질환에서 보다 강한 효과를 나타낼 것이기 때문이다. 따라서 EGFR 및 HER2 모두를 억제하는 화합물이 요구되어 왔다.

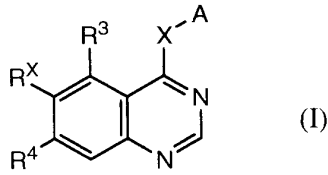
<23> [과제 해결 수단]

<24> 상기와 같은 상황에서, 본 발명자들은 집중 연구한 결과 6 위치에 특정의 치환기를 가지는 키나졸린 유도체가 EGF 수용체 및 HER2에 대하여 우수한 이중 억제 활성을 나타낸다는 것을 밝혀냈다.

<25> 즉, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

<26> (1) 하기 일반식 (I)로 표시되는 화합물:

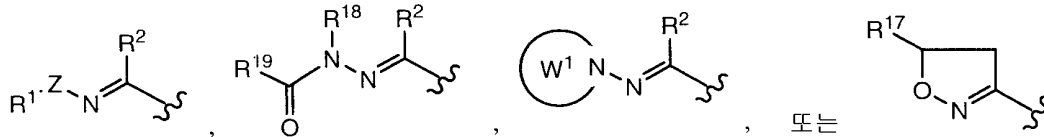
<27> [화학식 1]



<28>

<29> [식에서, R<sup>x</sup>는 하기 화학식으로 표시되는 기입:

<30> [화학식 2]



<31>

<32> {식에서, R<sup>1</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

<33> Z는 -O-, -N(R<sup>10</sup>)-, 또는 -O- 또는 -N(R<sup>11</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌으로서; 이때 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐이고;

<34> R<sup>2</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

<35> R<sup>19</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기이고;

<36> R<sup>18</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐이고;

<37> W<sup>1</sup>은 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

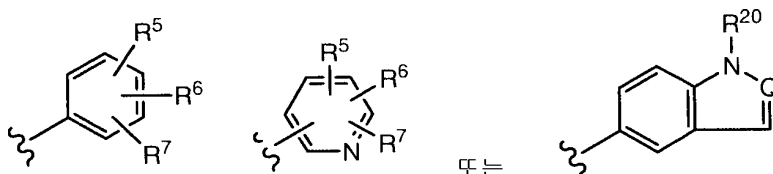
<38> R<sup>17</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

<39> R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 할로젠, 하이드록시, 머캡토, 또는 임의로 치환된 아미노이고;

<40> X는 -O-, -S-, -N(R<sup>12</sup>)-, 또는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>13</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌으로서; 이때 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐이고; 및

<41> A는 하기 화학식으로 표시되는 기입:

<42> [화학식 3]



<43>

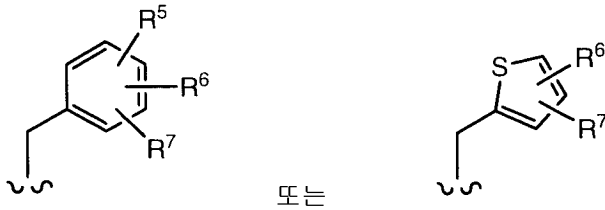
<44> (식에서, R<sup>5</sup>는 수소 원자, 할로젠, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 임의로 치환된 알키닐옥시, 또는 화학식 -Y-R<sup>8</sup> (이때, Y는 -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, 또는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>9</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌이

고, R<sup>8</sup>은 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴임)로 표시되는 기이고; R<sup>9</sup>는 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐이고;

<45> R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 임의로 치환된 알키닐옥시, 할로젠, 하이드록시, 머캡토, 시아노, 또는 임의로 치환된 아미노이고;

<46> R<sup>20</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 또는 하기 화학식으로 표시되는 기임:

<47> [화학식 4]



<48>

<49> <식에서, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

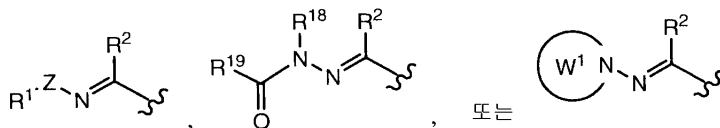
<50> Q는 N 또는 CH임>}}],

<51> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<52> 보다 구체적으로, 본 발명은 이하의 (2) 내지 (20)에 관한 것이다.

<53> (2) (1)에 있어서, R<sup>X</sup>가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<54> [화학식 5]



<55>

<56> [식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, Z, 및 W<sup>1</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음],

<57> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<58> (3) (1) 또는 (2)에 있어서, R<sup>1</sup>이 하이드록시, 헤테로아릴, 카복시, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 아미노카보닐, 및 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬, 또는 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 옥소, 아미노, 카복시, 시아노, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 알킬카보닐아미노, 알킬설포닐아미노, 및 아미노카보닐알킬로 이루어진 치환기군 B로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기인 화합물,

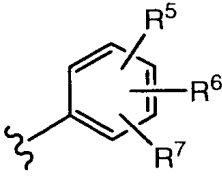
<59> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<60> (4) (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, R<sup>1</sup>이 알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 아르알킬, 알킬옥시, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 할로알킬, 1 또는 2 개의 알킬로 임의 치환된 아미노알킬, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 할로젠 또는 알킬옥시로 임의 치환된 알킬카보닐, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 카복시알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐옥시알킬, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, 알킬카보닐아미노알킬, 알킬설포닐아미노알킬, 알킬설포닐(알킬)아미노알킬, 알킬옥시카보닐알킬, 알킬티오(하이드록시)알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노알킬, 임의로 치환된 아미노알킬카보닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기, 및 임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭 알킬로 이루어진 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치

환된 아미노로 치환된 알킬,

- <61> 할로겐; 아릴; 하이드록시; 옥소; 임의로 치환된 아미노카보닐; 알킬옥시카보닐; 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 알킬옥시, 알킬설폰아미노, 아미노, 카복시, 알킬옥시카보닐, 및 하이드록시로 이루어진 치환기 H로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬; 알킬아미노카보닐; 카복시; 시아노; 알킬설폰; 알킬카보닐; 알케닐카보닐; 알킬설폰알킬카보닐; 알킬옥시알킬카보닐; 알킬카보닐아미노; 아미노카보닐옥시; 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭; 및 비방향족 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭으로 치환된 알킬, 또는
- <62> 치환기군 B로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭인 화합물,
- <63> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <64> (5) (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 있어서, Z가 -O-인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <65> (6) (1) 또는 (2)에 있어서, R<sup>19</sup>가 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬,
- <66> 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 및 아미노카보닐알킬로 이루어진 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아릴, 또는
- <67> 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 헤테로아릴인 화합물,
- <68> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <69> (7) (1), (2), 및 (6) 중 어느 하나에 있어서, R<sup>19</sup>가 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬, 또는
- <70> 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭으로 치환된 알킬인 화합물,
- <71> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <72> (8) (1) 또는 (2)에 있어서, W<sup>1</sup>이 알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 및 시아노로 이루어진 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭으로 표시되는 기, 또는
- <73> 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 헤테로아릴로 표시되는 기인 화합물,
- <74> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <75> (9) (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, R<sup>2</sup>가 수소 원자, 할로겐으로 임의 치환된 C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 할로겐, 또는 페닐인 화합물,
- <76> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <77> (10) (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 있어서, R<sup>2</sup>가 C2-C4 알키닐인 화합물,
- <78> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <79> (11) (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나는 수소 원자이고, 다른 하나는 수소 원자, 임의로 치환된 알킬옥시 또는 임의로 치환된 알케닐옥시인 화합물,
- <80> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <81> (12) (1) 내지 (11) 중 어느 하나에 있어서, X가 -NH-인 화합물,
- <82> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.
- <83> (13) (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<84> [화학식 6]

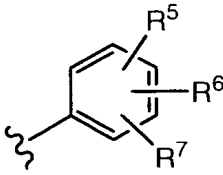


<85>

<86> [식에서, R<sup>5</sup>는 수소 원자 또는 할로젠이고; R<sup>6</sup>은 할로젠 또는 알킬닐이고; 및 R<sup>7</sup>은 수소 원자임],  
 <87> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<88> (14) (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<89> [화학식 7]



<90>

<91> [식에서, R<sup>5</sup>는 카복시, 알킬옥시카보닐, 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 아미노카보닐로 이루어진 치환기군 E로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬옥시; 치환기군 E로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알케닐옥시; 또는 치환기군 E로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬닐옥시이고;

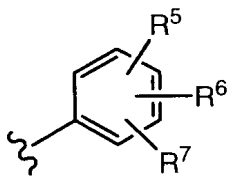
<92> R<sup>6</sup>은 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 또는 할로젠이고; 및

<93> R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

<94> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<95> (15) (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<96> [화학식 8]



<97>

<98> [식에서, R<sup>5</sup>는 화학식 -Y-R<sup>8</sup>로 표시되는 기로서, 이때 Y는 -O-가 개입될 수 있는 알킬렌이고;

<99> R<sup>8</sup>은 할로젠, 카복시, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 페닐; 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 피리딜; 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 퓨릴; 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 티에닐; 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 티아졸릴; 또는 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 옥사졸릴이고;

<100> R<sup>6</sup>은 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 또는 할로젠이고; 및

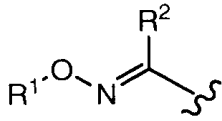
<101> R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

<102> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.



<103> (16) (1)에 있어서, R<sup>x</sup>가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<104> [화학식 9]



<105>

<106> [식에서, R<sup>1</sup>은 알킬, 하이드록시알킬, 알킬카보닐아미노알킬 또는 비방향족 헤테로사이클로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬; 알킬, 하이드록시알킬 또는 알킬카보닐아미노로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클로로 치환된 알킬; 하이드록시알킬로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고; 및

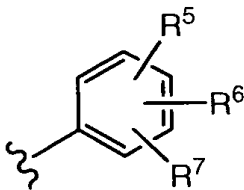
<107> R<sup>2</sup>는 C2-C4 알킬닐이고;

<108> R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 둘 모두 수소 원자이고;

<109> X는 -NH-이고; 및

<110> A는 하기 화학식으로 표시되는 기임:

<111> [화학식 10]



<112>

<113> {식에서, R<sup>5</sup>는 화학식 -Y-R<sup>8</sup>로 표시되는 기로서, (이때 Y는 -O-가 개입될 수 있는 C1-C3 알킬렌이고;

<114> R<sup>8</sup>은 할로젠으로 임의 치환된 페닐, 또는 할로젠으로 임의 치환된 피리딜이고;

<115> R<sup>6</sup>은 할로젠이고; 및

<116> R<sup>7</sup>은 수소 원자임},

<117> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<118> (17) (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 정의된 화합물을 활성 성분으로 함유하는 약학 조성물.

<119> (18) (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 정의된 화합물을 활성 성분으로 함유하는 암 치료용 약학 조성물.

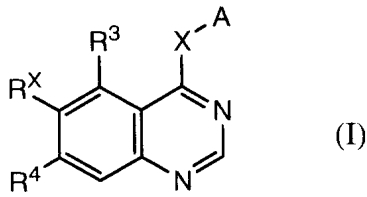
<120> (19) (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 용매화물의 투여를 포함하는 암 예방 및/또는 치료 방법.

<121> (20) (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 염의, 암 예방 및/또는 치료용 조성물 제조에 있어서의 용도.

<122> 또한, 본 발명에는 다른 태양으로서 다음의 발명들이 포함된다.

<123> (I) 하기 일반식 (I)로 표시되는 화합물:

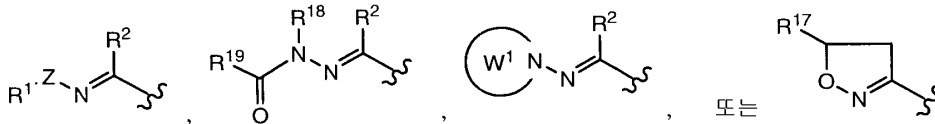
<124> [화학식 11]



<125>

<126> [식에서, R<sup>x</sup>는 하기 화학식으로 표시되는 기입:

<127> [화학식 12]



<128>

<129> {식에서, R<sup>1</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

<130> Z는 -O- 또는 -N(R<sup>10</sup>)-, 또는 -N(R<sup>11</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌으로서; R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐이고;

<131> R<sup>2</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

<132> R<sup>19</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기이고;

<133> R<sup>18</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐이고;

<134> W<sup>1</sup>은 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

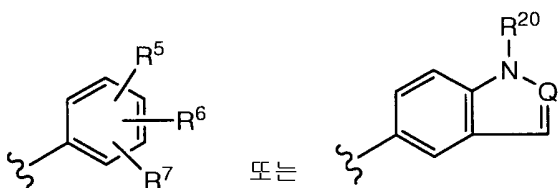
<135> R<sup>17</sup>은 수소기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

<136> R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 또는 임의로 치환된 아미노이고;

<137> X는 -O-, -S-, -N(R<sup>12</sup>)-, 또는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>13</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌으로서; 이때 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐이고; 및

<138> A는 하기 화학식으로 표시되는 기입:

<139> [화학식 13]



<140>

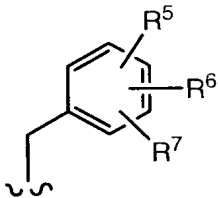
<141> (식에서, R<sup>5</sup>는 수소 원자, 할로젠, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 임의로 치환된 알키닐옥시, 또는 화학식 -Y-R<sup>8</sup> (이때, Y는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>9</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌이고; R<sup>8</sup>은 임의로 치환된

아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R<sup>9</sup>는 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐임)로 표시되는 기이고;

<142> R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 임의로 치환된 알키닐옥시, 할로젠, 하이드록시, 머캡토, 또는 임의로 치환된 아미노이고;

<143> R<sup>20</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 또는 하기 화학식으로 표시되는 기임:

<144> [화학식 14]



<145>

<146> <식에서, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

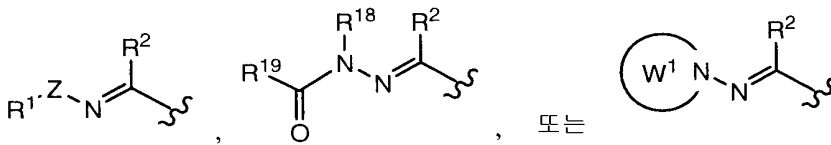
<147> Q는 N 또는 CH임>)],

<148> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<149> 보다 구체적으로, 본 발명은 이하의 (II) 내지 (XV)에 관한 것이다.

<150> (II) (I)에 있어서, R<sup>x</sup>가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<151> [화학식 15]



<152>

<153> [식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, Z, 및 W<sup>1</sup>은 (I)에서 정의한 바와 같음],

<154> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<155> (III) (I) 또는 (II)에 있어서, R<sup>1</sup>이 하이드록시, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 아미노카보닐, 및 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 A'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬, 또는

<156> 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 및 아미노카보닐알킬로 이루어진 치환기군 B'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기인 화합물,

<157> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<158> (IV) (I) 내지 (III) 중 어느 하나에 있어서, R<sup>1</sup>이 알킬, 알키닐, 알킬설폰알킬, 하이드록시알킬, 할로젠으로 임의 치환된 알킬카보닐, 알킬옥시카보닐, 사이클로알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐옥시알킬, 알킬옥시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노알킬, 및 임의로 치환된 아미노알킬카보닐로 이루어진 치환기군 C'로부터 선택되는 치환기로 치환된 아미노로 임의 치환된 알킬, 또는

<159> 하이드록시; 옥소; 임의로 치환된 아미노카보닐; 알킬옥시카보닐; 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 알킬옥시, 및 하이드록시로 이루어진 치환기군 H'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬; 알킬아미노카보닐; 시아노; 알킬설폰; 알킬카보닐; 알케닐카보닐; 알킬설폰알킬카보닐; 알킬옥시알킬카보닐; 알킬카보닐아미노; 및 비방향족 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 D'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질

소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 알킬인 화합물,

<160> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<161> (V) (I) 또는 (II)에 있어서,  $R^{10}$ 가 치환기군 A'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 및 아미노카보닐알킬로 이루어진 치환기군 I'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아릴, 또는 치환기군 I'로부터 선택되는 치환기로 치환된 헤테로아릴인 화합물,

<162> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<163> (VI) (I), (II) 및 (V) 중 어느 하나에 있어서,  $R^{10}$ 가 치환기군 C'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬, 또는

<164> 치환기군 D'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 알킬인 화합물,

<165> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<166> (VII) (I) 또는 (II)에 있어서,  $W^1$ 이 알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 및 시아노로 이루어진 치환기군 J'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 표시되는 기, 또는

<167> 치환기군 J'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 헤테로아릴로 표시되는 기인 화합물,

<168> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<169> (VIII) (I) 내지 (VII) 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$ 가 수소 원자, 할로젠으로 임의 치환된 C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 할로젠, 또는 페닐인 화합물,

<170> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<171> (IX) (I) 내지 (VIII) 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 수소 원자이고, 다른 하나는 수소 원자, 임의로 치환된 알킬옥시 또는 임의로 치환된 알케닐옥시인 화합물,

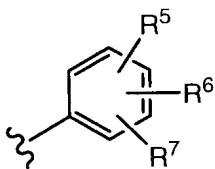
<172> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<173> (X) (I) 내지 (IX) 중 어느 하나에 있어서, X가 -NH-인 화합물,

<174> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<175> (XI) (I) 내지 (IX) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<176> [화학식 16]



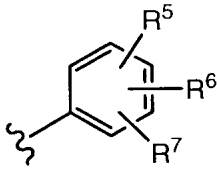
<177>

<178> [식에서,  $R^5$ 는 수소 원자 또는 할로젠이고;  $R^6$ 은 할로젠 또는 알키닐이고; 및  $R^7$ 은 수소임],

<179> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<180> (XII) (I) 내지 (IX) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<181> [화학식 17]



<182>

<183> [식에서, R<sup>5</sup>는 카복시, 알킬옥시카보닐, 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 아미노카보닐로 이루어진 치환기군 E'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬옥시,

<184> 치환기군 E'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알케닐옥시, 또는

<185> 치환기군 E'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬옥시이고;

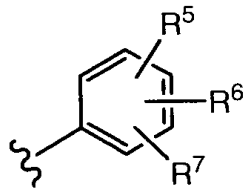
<186> R<sup>6</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬옥시, 또는 할로겐이고; 및

<187> R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

<188> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<189> (XIII) (I) 내지 (IX) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<190> [화학식 18]



<191>

<192> [식에서, R<sup>5</sup>는 화학식 -Y-R<sup>8</sup>로 표시되는 기로서, 이때 Y는 -O-가 개입될 수 있는 알킬렌이고;

<193> R<sup>8</sup>는 할로젠, 카복시, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 치환기군 F'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 페닐;

<194> 치환기군 F'로 이루어진 치환기로 임의 치환된 피리딜;

<195> 치환기군 F'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 퓨릴;

<196> 치환기군 F'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 티에닐;

<197> 치환기군 F'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 티아졸릴; 또는

<198> 치환기군 F'로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 옥사졸릴임)이고;

<199> R<sup>6</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬옥시, 또는 할로겐이고; 및

<200> R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

<201> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<202> (XIV) (I) 내지 (XIII) 중 어느 하나에 정의된 화합물을 활성 성분으로 함유하는 약학 조성물.

<203> (XV) (I) 내지 (XIII) 중 어느 하나에 정의된 화합물을 활성 성분으로 함유하는 암 치료용 약학 조성물.

<204> (XVI) (I) 내지 (XIII) 중 어느 하나에 정의된 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물의 투여를 포함하는 암 예방 및/또는 치료 방법.

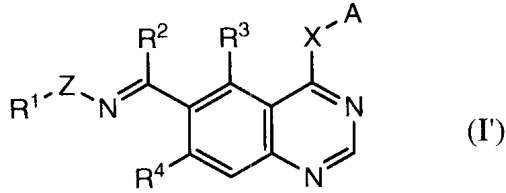
<205> (XVII) (I) 내지 (XIII) 중 어느 하나에 정의된 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화

물의, 암 예방 및/또는 치료용 조성물의 제조를 위한 용도.

<206> 본 발명의 또 다른 태양에는 이하의 발명이 포함된다.

<207> (i) 하기 일반식 (I')로 표시되는 화합물:

<208> [화학식 19]



<209>

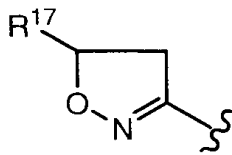
<210> [식에서, R<sup>1</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

<211> Z는 -O- 또는 -N(R<sup>10</sup>)-, 또는 -O- 또는 -N(R<sup>11</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌으로서; R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐이고;

<212> R<sup>2</sup>는 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는

<213> -C(R<sup>2</sup>) = N-Z-R<sup>1</sup>로 표시되는 기는 하기 화학식으로 표시되는 기임:

<214> [화학식 20]



<215>

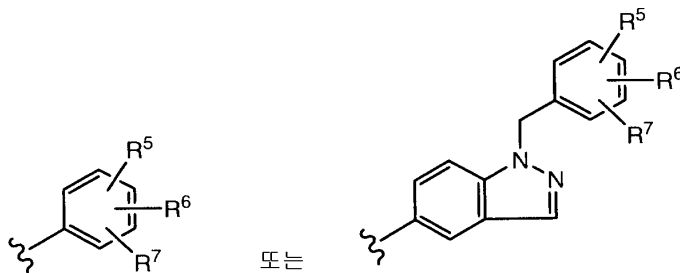
<216> {식에서, R<sup>17</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

<217> R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 할로젠, 하이드록시, 머캅토 또는 임의로 치환된 아미노이고;

<218> X는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>12</sup>)-, 또는 -O-, -S-, 또는 -N(R<sup>13</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌으로서; 이때 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐이고; 및

<219> A는 하기 화학식으로 표시되는 기임:

<220> [화학식 21]



<221>

<222> (식에서, R<sup>5</sup>는 수소 원자, 할로젠, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 임의로 치환된 알키닐옥

시, 또는 화학식  $-Y-R^8$  (이때, Y는  $-O-$ ,  $-S-$ , 또는  $-N(R^9)-$ 가 개입될 수 있는 알킬렌이고;  $R^8$ 은 임의로 치환된 아틸, 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이고;  $R^9$ 는 수소 원자, 알킬, 아실, 알킬옥시카보닐, 알케닐옥시카보닐, 또는 아르알킬옥시카보닐임)로 표시되는 기이고;

<223>  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 알킬옥시, 임의로 치환된 알케닐옥시, 임의로 치환된 알키닐옥시, 할로젠, 하이드록시, 머캡토, 또는 임의로 치환된 아미노임)),

<224> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<225> (ii) (i)에 있어서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 아미노 및 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 이루어진 치환기군 A"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬, 또는

<226> 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 및 시아노로 이루어진 치환기군 B"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기인 화합물,

<227> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<228> (iii) (i) 또는 (ii)에 있어서,  $R^1$ 이 알킬, 알킬설폰알킬, 할로젠으로 임의 치환된 알킬카보닐, 알킬옥시카보닐, 사이클로알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐옥시알킬, 알킬옥시알킬, 및 임의로 치환된 아미노알킬카보닐로 이루어진 치환기군 C"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬, 또는

<229> 옥소, 임의로 치환된 아미노카보닐, 알킬옥시카보닐, 시아노 또는 알킬옥시로 임의 치환된 알킬, 시아노, 알킬설폰알킬, 알킬카보닐, 알케닐카보닐, 및 알킬설폰알킬카보닐로 이루어진 치환기군 D"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 알킬인 화합물,

<230> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<231> (iv) (i) 내지 (iii) 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 임의로 치환된 알킬옥시 또는 임의로 치환된 알케닐옥시인 화합물,

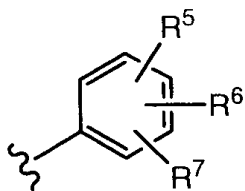
<232> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<233> (v) (i) 내지 (iv) 중 어느 하나에 있어서, X가  $-NH-$ 인 화합물,

<234> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<235> (vi) (i) 내지 (v) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<236> [화학식 22]



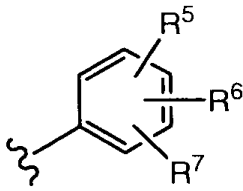
<237>

<238> [식에서,  $R^5$ 는 수소 원자 또는 할로젠이고;  $R^6$ 은 할로젠 또는 알키닐이고; 및  $R^7$ 은 수소 원자임],

<239> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<240> (vii) (i) 내지 (vi) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<241> [화학식 23]



<242>

<243> [식에서, R<sup>5</sup>는 카복시, 알킬옥시카보닐, 및 임의로 치환된 아미노카보닐로 이루어진 치환기군 E"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬옥시,

<244> 치환기군 E"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알케닐옥시, 또는

<245> 치환기군 E"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬옥시이고;

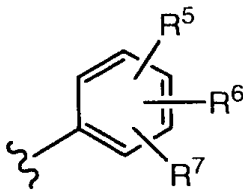
<246> R<sup>6</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬옥시, 또는 할로젠이고; 및

<247> R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

<248> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<249> (viii) (i) 내지 (vii) 중 어느 하나에 있어서, A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 화합물:

<250> [화학식 24]



<251>

<252> [식에서, R<sup>5</sup>는 화학식 -Y-R<sup>8</sup>로 표시되는 기로서, 이때 Y는 -O-가 개입될 수 있는 알킬렌이고;

<253> R<sup>8</sup>는 할로젠, 카복시, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 치환기군 F"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 페닐;

<254> 치환기군 F"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 피리딜;

<255> 치환기군 F"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 퓨릴;

<256> 치환기군 F"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 티에닐;

<257> 치환기군 F"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 티아졸릴; 또는

<258> 치환기군 F"로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 옥사졸릴이고;

<259> R<sup>6</sup>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬옥시, 또는 할로젠이고; 및

<260> R<sup>7</sup>은 수소 원자임],

<261> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<262> (ix) (i) 내지 (viii) 중 어느 하나에 정의된 화합물을 활성 성분으로 함유하는 약학 조성물.

<263> (x) (i) 내지 (viii) 중 어느 하나에 정의된 화합물을 활성 성분으로 함유하는 암 치료용 약학 조성물.

<264> (xi) (i) 내지 (viii) 중 어느 하나에 정의된 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물의 투여를 포함하는 암 예방 및/또는 치료 방법.

<265> (xii) (i) 내지 (viii) 중 어느 하나에 정의된 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물



의, 암 예방 및/또는 치료용 조성물의 제조를 위한 용도.

- <266> 본원에 사용된 바와 같이, "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민, 또는 아이오딘을 의미한다. 플루오린, 염소, 및 브로민이 바람직하다.
- <267> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 "알킬"에는 탄소 원자가 1 내지 10 개인 직선형 또는 분지형 1 가 탄화수소기가 포함된다. 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 아이소펜틸, neo-펜틸, n-헥실, 아이소헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노나닐, 및 n-데카닐이 포함된다. 바람직한 예에는 C1-C10 알킬이 포함된다. 더욱 바람직한 예에는 C1-C6 알킬이 포함된다. 가장 바람직한 예에는 C1-C4 알킬이 포함된다.
- <268> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 용어 "할로알킬"에는 1 내지 8 위치, 바람직하게는 1 내지 5 위치에 할로겐으로 치환된 "알킬"이 포함된다. 예에는 트라이플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 다이플루오로에틸, 트라이플루오로에틸, 다이클로로에틸, 및 트라이클로로에틸이 포함된다. 바람직한 예에는 1 내지 5 위치에 "할로겐"으로 치환된 C1-C6 알킬이 포함된다. 특히, 1 내지 3 위치에 "할로겐"으로 치환된 C1-C3 알킬이 바람직하다. 가장 바람직한 예에는 트라이플루오로메틸이 포함된다.
- <269> 본원에 사용된 바와 같이, "알킬설폰닐"에는 메틸설폰닐, 에틸설폰닐, 및 프로필설폰닐이 포함된다. 바람직한 예에는 C1-C6 알킬설폰닐이 포함된다. 특히, C1-C3 알킬설폰닐이 바람직하다.
- <270> 본원에 사용된 바와 같이, "알킬설폰닐알킬"의 예에는 메틸설폰닐메틸, 메틸설폰닐에틸, 메틸설폰닐프로필, 메틸설폰닐부틸, 및 메틸설폰닐프로필이 포함된다. 바람직한 예에는 C1- C6 알킬설폰닐 C1-C6 알킬이 포함된다. 특히, C1-C3 알킬설폰닐 C1-C4 알킬이 바람직하다.
- <271> 본원에 사용된 바와 같이, "알킬옥시"의 예에는 메틸옥시, 에틸옥시, n-프로필옥시, 아이소프로필옥시, n-부틸옥시, 아이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시, n-헵틸옥시, n-옥틸옥시, n-노나닐옥시, 및 n-데카닐옥시가 포함된다. 바람직한 예에는 C1-C6 알킬옥시가 포함된다. 특히, C1-C3 알킬옥시가 바람직하다.
- <272> 본원에 사용된 바와 같이, "알킬옥시알킬"의 예에는 메틸옥시메틸, 메틸옥시에틸, 메틸옥시프로필, 에톡시메틸, 에틸옥시에틸, 및 에틸옥시프로필이 포함된다. 바람직한 예에는 C1-C6 알킬옥시 C1-C6 알킬이 포함된다. 특히, C1-C3 알킬옥시 C1-C4 알킬이 바람직하다.
- <273> 본원에 사용된 바와 같이, "알킬옥시카보닐"의 예에는 메틸옥시카보닐, 에틸옥시카보닐, n-프로필옥시카보닐, 아이소프로필옥시카보닐, n-부틸옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐, 및 n-펜틸옥시카보닐이 포함된다. 바람직한 예에는 C1-C6 알킬옥시카보닐이 포함된다. 특히, C1-C3 알킬옥시카보닐이 바람직하다.
- <274> 본원에 사용된 바와 같이, "알킬카보닐"의 예에는 메틸카보닐, 에틸카보닐, n-프로필카보닐, 아이소프로필카보닐, n-부틸카보닐, t-부틸카보닐, 및 n-펜틸카보닐이 포함된다. 바람직한 예에는 C1-C6 알킬카보닐이 포함된다. 특히, C1-C3 알킬카보닐이 바람직하다.
- <275> 본원에 사용된 바와 같이, "할로알킬옥시"의 예에는 트라이플루오로메틸옥시, 트라이클로로메틸옥시, 다이플루오로에틸옥시, 트라이플루오로에틸옥시, 다이클로로에틸옥시, 및 트라이클로로에틸옥시가 포함된다. 바람직한 예에는 할로 C1-C6 알킬옥시가 포함된다. 특히, 할로 C1-C3 알킬옥시가 바람직하다. 가장 바람직한 예에는 트라이플루오로메틸옥시가 포함된다.
- <276> 본원에 사용된 바와 같이, "아미노카보닐알킬"의 예에는 아미노카보닐메틸, 아미노카보닐에틸, 아미노카보닐프로필, 및 아미노카보닐부틸이 포함된다. 바람직한 예에는 아미노카보닐 C1-C6 알킬이 포함된다. 특히, 아미노카보닐 C1-C3 알킬이 바람직하다.
- <277> 본원에 사용된 바와 같이, "아미노카보닐알킬옥시"의 예에는 아미노카보닐메틸옥시, 아미노카보닐에틸옥시, 아미노카보닐프로필옥시, 및 아미노카보닐부틸옥시가 포함된다. 바람직한 예에는 아미노카보닐 C1-C6 알킬옥시가 포함된다. 특히, 아미노카보닐 C1-C3 알킬옥시가 바람직하다.
- <278> 본원에 사용된 바와 같이, "하이드록시알킬"의 예에는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 및 하이드록시부틸이 포함된다. 바람직한 예에는 하이드록시 C1-C6 알킬이 포함된다. 특히, 하이드록시 C1-C3 알킬이 바람직하다.
- <279> 본원에 사용된 바와 같이, "알킬티오"의 예에는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 및 부틸티오가 포함된다.

바람직한 예에는 C1-C6 알킬티오가 포함된다. 특히, C1-C3 알킬티오가 바람직하다.

- <280> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 "알킬렌"에는 탄소 원자(들)가 1 내지 4 개인 직선형 또는 분지형 2 가 탄화수소기가 포함된다. 예에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 및 부틸렌이 포함된다. 바람직한 예에는 C1-C3 알킬렌이 포함된다. 특히, C1-C2 알킬렌이 바람직하다.
- <281> Z에서 "-O- 또는 -N(R<sup>11</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌"에는 -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)-, -N(R<sup>11</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)-, 및 -N(R<sup>11</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-가 포함된다. 특히, -O-CH<sub>2</sub>-, -N(R<sup>11</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, 및 -N(R<sup>11</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-가 바람직하다.
- <282> X에서 "-O-, -S-, 또는 -N(R<sup>12</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌"에는 -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>12</sup>)-, -N(R<sup>12</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>12</sup>)-, 및 -N(R<sup>12</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-가 포함된다.
- <283> Y에서 "-O-, -S-, 또는 -N(R<sup>9</sup>)-가 개입될 수 있는 알킬렌"에는 -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)-, -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)-, -N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, 및 -O-CH(CH<sub>3</sub>)-가 포함된다.
- <284> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 "사이클로알킬"에는 탄소 원자(들)가 3 내지 8 개인 사이클로알킬이 포함된다. 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸이 포함된다. 바람직한 예에는 C5-C6 사이클로알킬이 포함된다.
- <285> 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐"에는 탄소 원자(들)가 2 내지 8 개이며 1 또는 2 개 이상의 이중 결합을 가지는 직선형 또는 분지형 1 탄화수소가 포함된다. 상기 알케닐은 사슬 내에 삼중 결합을 가질 수도 있다. 예에는 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 및 여러 부테닐 이성질체가 포함된다. 바람직한 예에는 C2-C6 알케닐이 포함된다. 더욱 바람직한 예에는 C2-C4 알케닐이 포함된다.
- <286> 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐옥시"의 예에는 비닐옥시, 알릴옥시, 1-프로페닐옥시, 2-프로페닐옥시, 및 여러 부테닐옥시가 포함된다. 바람직한 예에는 C2-C6 알케닐옥시가 포함된다. 특히, C2-C4 알케닐옥시가 바람직하다.
- <287> 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐옥시카보닐"의 예에는 비닐옥시카보닐, 알릴옥시카보닐, 1-프로페닐옥시카보닐, 2-프로페닐옥시카보닐, 및 여러 부테닐옥시카보닐이 포함된다. 바람직한 예에는 C2-C6 알케닐옥시카보닐이 포함된다. 특히, C2-C4 알케닐옥시카보닐이 바람직하다.
- <288> 본원에 사용된 바와 같이, "알키닐"에는 탄소 원자(들)가 2 내지 8 개이며 1 또는 2 개 이상의 삼중 결합(들)을 가지는 직선형 또는 분지형 1 가 탄화수소기가 포함된다. 예에는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 및 여러 펜티닐 이성질체가 포함된다. 바람직한 예에는 C2-C6 알키닐이 포함된다. 더욱 바람직한 예에는 C2-C4 알키닐이 포함된다.
- <289> 본원에 사용된 바와 같이, "알키닐옥시"의 예에는 에티닐옥시, 프로피닐옥시, 부티닐옥시, 및 펜티닐옥시가 포함된다. 바람직한 예에는 C2-C6 알키닐옥시가 포함된다. 특히, C2-C4 알키닐옥시가 바람직하다.
- <290> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 "아릴"에는 모노사이클릭 또는 융합 사이클릭 방향족 탄화수소가 포함된다. 예에는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 및 안트릴이 포함된다. 페닐, 1-나프틸, 및 2-나프틸이 바람직하다. 특히, 페닐이 바람직하다.
- <291> 본원에 사용된 바와 같이, "아르알킬"에는 하나 또는 둘 이상의 "아릴"로 치환된 "알킬"이 포함되며, 이는 모든 가능 위치에서 치환될 수 있다. 예에는 벤질, 페닐에틸 (예: 2-페닐에틸 등), 페닐프로필 (예: 3-페닐프로필 등), 나프틸메틸 (예: 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸 등), 및 안트릴메틸 (예: 9-안트릴메틸 등)이 포함된다. 바람직한 예에는 벤질, 및 페닐에틸이 포함된다.
- <292> 본원에 사용된 바와 같이, "아르알킬옥시"의 예에는 벤질옥시, 페닐에틸옥시 (예: 2-페닐에틸옥시 등), 페닐프로필옥시 (예: 3-페닐프로필옥시 등), 나프틸메틸옥시 (예: 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸옥시 등), 안트릴메틸옥시

시 (예: 9-안트릴메틸옥시 등)가 포함된다. 바람직한 예에는 벤질옥시, 및 페닐에틸옥시가 포함된다.

- <293> 본원에 사용된 바와 같이, "아르알킬옥시카보닐"의 예에는 벤질옥시카보닐, 페닐에틸옥시카보닐 (예: 2-페닐에틸옥시카보닐 등), 페닐프로필옥시카보닐 (예: 3-페닐프로필옥시카보닐 등), 나프틸메틸옥시카보닐 (예: 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸옥시카보닐, 등), 안트릴메틸옥시카보닐 (예: 9-안트릴메틸옥시카보닐 등)이 포함된다. 바람직한 예에는 벤질옥시카보닐, 및 페닐에틸옥시카보닐이 포함된다.
- <294> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클릭기"에는 고리 내에 임의의 선택된 산소 원자, 황 원자 또는 질소 원자를 하나 이상 함유하는 비방향족 5 내지 7 원 고리, 및 하나 이상의 다른 "비방향족 헤테로사이클릭기" 또는 "헤테로아릴"이 융합되어 있는 고리로부터 유도된 기가 포함된다. 예에는 피롤리디닐 (예: 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐), 피롤리닐 (예: 3-피롤리닐), 이미다졸리디닐 (예: 2-이미다졸리디닐), 이미다졸리닐 (예: 이미다졸리닐), 피라졸리디닐 (예: 1-피라졸리디닐, 2-피라졸리디닐), 피라졸리닐 (예: 피라졸리닐), 피페리딜 (예: 피페리디노, 2-피페리딜), 피페라지닐 (예: 1-피페라지닐, 2-피페라지닐), 인돌리닐 (예: 1-인돌리닐), 아이소인돌리닐 (예: 아이소인돌리닐), 모폴리닐 (예: 모폴리노, 2-모폴리닐, 3-모폴리닐), 테트라하이드로피라닐, 다이하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 다이옥솔라닐, 테트라하이드로티에닐, 다이하이드로티오피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 데카하이드로아이소퀴놀리닐, 아제피닐, 옥세피닐, 다이하이드로옥세피닐, 테트라하이드로옥세피닐, 옥세파닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2]피리딜, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵타-5-일, 및 헥사하이드로피라질[2.1-b][1,3]오자딘-8-일이 포함된다.
- <295> R<sup>19</sup> 중 "비방향족 헤테로사이클릭기"로는, 피롤리디닐 (예: 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐), 피페리딜 (예: 피페리디노, 2-피페리딜), 피페라지닐 (예: 1-피페라지닐), 모폴리닐 (예: 모폴리노, 3-모폴리닐), 및 테트라하이드로피라닐이 바람직하다.
- <296> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 용어 "비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기"에는 고리 내에 적어도 하나의 질소 원자를 함유하며 또한 임의로 고리 내에 산소 원자 및 황 원자로부터 임의의 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 비방향족 4 내지 7 원 고리, 또는 그것이 둘 이상 융합되어 있는 고리로부터 유도된 기가 포함된다. 예에는 아제티디닐 (예: 1-아제티디닐, 2-아제티디닐, 3-아제티디닐), 피롤리디닐 (예: 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐), 피롤리닐 (예: 3-피롤리닐), 이미다졸리디닐 (예: 2-이미다졸리디닐), 이미다졸리닐 (예: 이미다졸리닐), 피라졸리디닐 (예: 1-피라졸리디닐, 2-피라졸리디닐), 피라졸리닐 (예: 피라졸리닐), 피페리딜 (예: 피페리디노, 2-피페리딜, 3-피페리딜, 4-피페리딜), 피페라지닐 (예: 1-피페라지닐, 2-피페라지닐), 인돌리닐 (예: 1-인돌리닐), 아이소인돌리닐 (예: 아이소인돌리닐), 모폴리닐 (예: 모폴리노, 2-모폴리닐, 3-모폴리닐), 1,4-티아지닐 (예: 1, 4-티아진-1-일, 1, 4-티아진-2-일), 티오모폴리닐 (예: 1-티오모폴리닐, 2-티오모폴리닐), 데카하이드로아이소퀴놀릴 (예: 2-데카하이드로아이소퀴놀릴), 아제피닐 (예: 1-아제피닐), 다이아제피닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2]피리딜, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-일, 및 헥사하이드로피라질[2.1-b][1,3]옥사진-8-일이 포함된다.
- <297> R<sup>1</sup> 및 R<sup>17</sup> 중 "비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기"로는, 아제티디닐 (예: 1-아제티디닐, 2-아제티디닐, 3-아제티디닐), 피롤리디닐 (예: 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐), 및 피페리딜 (예: 피페리디노, 2-피페리딜, 3-피페리딜, 4-피페리딜)이 바람직하다.
- <298> W<sup>1</sup> 중 "비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기"로는, 아제티디닐 (예: 1-아제티디닐, 2-아제티디닐, 3-아제티디닐), 피롤리디닐 (예: 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐), 피페리딜 (예: 피페리디노, 2-피페리딜, 3-피페리딜, 4-피페리딜), 피페라지닐 (예: 1-피페라지닐), 및 모폴리닐 (예: 모폴리노, 3-모폴리닐)이 바람직하다.
- <299> 치환기군 A 중 "비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기"로는, 피롤리디닐 (예: 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐), 피페리딜 (예: 피페리디노, 2-피페리딜, 3-피페리딜, 4-피페리딜), 피페라지닐 (예: 1-피페라지닐, 2-피페라지닐), 모폴리닐 (예: 모폴리노, 2-모폴리닐, 3-모폴리닐), 티오모폴리닐 (예: 1-티오모폴리닐, 2-티오모폴리닐), 데카하이드로아이소퀴놀릴 (예: 2-데카하이드로아이소퀴놀릴), 아제피닐 (예: 1-아제피닐), 다이아제피닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2]피리딜, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-일, 및 헥사하이드로피라질[2.1-b][1,3]옥사진-8-일이 바람직하다.
- <300> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 "헤테로아릴"에는 고리 내에 임의의 선택되는

산소 원자, 황 원자 및 질소 원자를 하나 이상 함유하는 5 내지 6 원 방향족기가 포함된다. 이는 모든 가능 위치에서 "사이클로알킬", "아릴", "비방향족 헤테로사이클릭기", 또는 다른 헤테로아릴과 융합될 수 있다.

헤테로아릴이 임의의 모노사이클 및 융합 사이클인 경우, 이는 모든 가능 위치에서 결합할 수 있다. 예에는 피롤릴 (예: 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 퓨릴 (예: 2-퓨릴, 3-퓨릴), 티에닐 (예: 2-티에닐, 3-티에닐), 이미다졸릴 (예: 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴), 피라졸릴 (예: 1-피라졸릴, 3-피라졸릴), 아이소티아졸릴 (예: 3-아이소티아졸릴), 아이소옥사졸릴 (예: 3-아이소옥사졸릴), 옥사졸릴 (예: 2-옥사졸릴), 티아졸릴 (예: 2-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리디 (예: 2-피리디, 3-피리디, 4-피리디), 피라지닐 (예: 2-피라지닐), 피리미디닐 (예: 2-피리미디닐, 4-피리미디닐), 피리다지닐 (예: 3-피리다지닐), 트리아졸릴, 테트라졸릴 (예: 1H-테트라졸릴), 옥사다리아졸릴 (예: 1,3,4-옥사다리아졸릴), 티아다리아졸릴 (예: 1,3,4-티아다리아졸릴), 인돌리디닐 (예: 2-인돌리디닐, 6-인돌리디닐), 아이소인돌릴 (예: 2-아이소인돌릴), 인돌릴 (예: 1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴), 인다졸릴 (예: 3-인다졸릴), 푸리닐 (예: 8-푸리닐), 퀴놀리지닐 (예: 2-퀴놀리지닐), 아이소퀴놀릴 (예: 3-아이소퀴놀릴), 퀴놀릴 (예: 2-퀴놀릴, 5-퀴놀릴), 프탈라지닐 (예: 1-프탈라지닐), 나프티리디닐 (예: 2-나프티리디닐), 퀴놀라닐 (예: 2-퀴놀라닐), 퀴나졸리닐 (예: 2-퀴나졸리닐), 시놀리닐 (예: 3-시놀리닐), 프테리디닐 (예: 2-프테리디닐), 카바졸릴 (예: 2-카바졸릴, 4-카바졸릴), 페난트리디닐 (예: 2-페난트리디닐, 3-페난트리디닐), 아크리디닐 (예: 1-아크리디닐, 2-아크리디닐), 다이벤조퓨라닐 (예: 1-다이벤조퓨라닐, 2-다이벤조퓨라닐), 벤조이미다졸릴 (예: 2-벤조이미다졸릴), 벤조아이소옥사졸릴 (예: 3-벤조아이소옥사졸릴), 벤조옥사졸릴 (예: 2-벤조옥사졸릴), 벤조옥사다리아졸릴 (예: 4-벤조옥사다리아졸릴), 벤조아이소티아졸릴 (예: 3-벤조아이소티아졸릴), 벤조티아졸릴 (예: 2-벤조티아졸릴), 벤조퓨릴 (예: 3-벤조퓨릴), 벤조티에닐 (예: 2-벤조티에닐), 4,5-다이하이드로나프토[1,2-d]티아졸릴, 4H-크로메노[4,3-d]티아졸릴, 4H-티오크로메노[4,3-d]티아졸릴, 4,5-다이하이드로티아졸로[5,4-c]퀴놀릴, 8H-인데노[1,2-d]티아졸릴, 및 5,6-다이하이드로-4H-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸레닐이 포함된다.

- <301> R<sup>2</sup> 중 "헤테로아릴"로는, 피리디, 퓨릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 및 트리아졸릴이 바람직하다. 더욱 바람직한 예에는 피리디, 퓨릴, 티에닐, 티아졸릴이 포함된다.
- <302> R<sup>8</sup> 중 "헤테로아릴"로는, 피리디, 퓨릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 및 트리아졸릴이 바람직하다. 더욱 바람직한 예에는 피리디, 퓨릴, 티에닐, 및 티아졸릴이 포함된다.
- <303> R<sup>19</sup> 중 "헤테로아릴"로는, 피리디, 퓨릴, 및 티에닐이 바람직하다.
- <304> W<sup>1</sup> 중 "헤테로아릴"로는, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴이 바람직하다.
- <305> 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴알킬"에는 하나 또는 둘 이상의 "헤테로아릴"이 임의의 위치에 치환되어 있는 "알킬"이 포함되며, 이는 모든 가능 위치에서 치환될 수 있다. 예에는 티에닐메틸 (예: 2-티에닐메틸), 티에닐에틸 (예: 2-(티오펜-2-일)에틸), 퓨릴메틸 (예: 2-퓨릴메틸), 퓨릴에틸 (예: 2-(퓨란-2-일)에틸), 피롤릴메틸 (예: 2-피롤릴메틸), 피롤릴에틸 (예: 2-(피롤-2-일)에틸), 이미다졸릴메틸 (예: 2-이미다졸릴메틸, 4-이미다졸릴메틸), 이미다졸릴에틸 (예: 2-(이미다졸-2-일)에틸), 피라졸릴메틸 (예: 3-피라졸릴메틸), 피라졸릴에틸 (예: 2-(피라졸-3-일)에틸), 티아졸릴메틸 (예: 2-티아졸릴메틸), 티아졸릴에틸 (예: 2-(티아졸-2-일)에틸), 아이소티아졸릴메틸 (예: 3-아이소티아졸릴메틸), 아이소옥사졸릴메틸 (예: 3-아이소옥사졸릴메틸), 옥사졸릴메틸 (예: 2-옥사졸릴메틸), 옥사졸릴에틸 (예: 2-(옥사졸-2-일)에틸), 피리디메틸 (예: 2-피리디메틸, 3-피리디메틸, 4-피리디메틸), 및 피리디에틸 (예: 2-피리디에틸)이 포함된다.
- <306> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 용어 "아실"에는 알킬 부분이 상기 "알킬"인 알킬카보닐, 할로알킬 부분이 상기 "할로알킬"인 할로알킬카보닐, 알케닐 부분이 상기 "알케닐"인 알케닐카보닐, 아르알킬 부분이 상기 "아르알킬"인 아르알킬카보닐, 및 아릴 부분이 상기 "아릴"인 아릴카보닐이 포함된다. 예에는 아세틸, 프로피오닐, 부티로일, 트라이플루오로메틸카보닐, 비닐카보닐, 페닐아세틸, 및 벤조일이 포함된다. "알킬", "알케닐" 및 "아릴"은 하기된 각 치환기군으로 치환될 수 있다.
- <307> R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup> 중 "아실"로는, 아세틸, 벤조일, 및 페닐아세틸이 바람직하다.
- <308> R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup> 중 "아실"로는, 아세틸, 벤조일, 및 페닐아세틸이 바람직하다.
- <309> R<sup>9</sup> 중 "아실"로는, 아세틸, 벤조일, 및 페닐아세틸이 바람직하다.

- <310> 본원에 사용된 바와 같이, "아실옥시"의 예에는 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 및 벤조일옥시가 포함된다.
- <311> 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 용어 "임의로 치환된 아미노"에는 하나 또는 두 개의 위치(들)에서 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 "알킬", "할로알킬", "알케닐", "알키닐", "알킬설폰", "알킬설폰알킬", "알킬옥시카보닐", "아미노카보닐옥시알킬", "알킬옥시", 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 "알킬옥시알킬", 치환기군 A로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 "사이클로알킬", 알킬, 알케닐, 및 아르알킬로 이루어진 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 "아릴", "아르알킬", "헤테로아릴", "헤테로아릴알킬", "아실", 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 "아미노카보닐알킬", 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 "아미노알킬카보닐", 알케닐옥시 부분이 상기 "알케닐옥시"인 "알케닐옥시카보닐", 및 아르알킬옥시 부분이 상기 "아르알킬옥시"인 "아르알킬옥시카보닐"로 치환된 아미노가 포함된다. 예에는 아미노, 메틸아미노, 다이메틸아미노, 에틸메틸아미노, 다이에틸아미노, 에틸메틸아미노, 다이아이소프로필아미노, 벤질아미노, 아세틸아미노, 트라이플루오로메틸카보닐, 벤조일아미노, 메틸옥시카보닐아미노, 에틸옥시카보닐아미노, n-프로필옥시카보닐아미노, 아이소프로필옥시카보닐아미노, n-부틸옥시, 아이소부틸옥시카보닐아미노, sec-부틸옥시카보닐아미노, tert-부틸옥시카보닐아미노, 알틸옥시카보닐아미노, 벤질옥시카보닐아미노, 사이클로펜틸아미노, 및 사이클로헥실아미노가 포함된다.
- <312> R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 "임의로 치환된 아미노"의 치환기로는, 알킬, 아실 등이 바람직하다.
- <313> R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup> 중 "임의로 치환된 아미노"의 치환기로는, 알킬 등이 바람직하다.
- <314> 치환기군 A 중 "임의로 치환된 아미노" 및 "임의로 치환된 아미노카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아릴, 아르알킬, 알킬옥시, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 할로알킬, 1 개 또는 2 개의 알킬(들)로 임의 치환된 아미노알킬, 알킬설폰, 알킬설폰알킬, 할로겐 또는 알킬옥시로 임의 치환된 알킬카보닐, 알킬옥시카보닐, 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 사이클로알킬, 카복시알킬, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노카보닐알킬, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노카보닐옥시알킬, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, 알킬카보닐아미노알킬, 알킬설폰아미노알킬, 알킬설폰(알킬)아미노알킬, 알킬옥시카보닐알킬, 알킬티오(하이드록시)알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노알킬, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노알킬카보닐, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 헤테로사이클릭, 및 치환기군 I로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 헤테로사이클릭 알킬이 포함된다.
- <315> 본원에서, "임의로 치환된 아미노카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다. 특히, 알킬이 바람직하다.
- <316> 치환기군 B 중 "임의로 치환된 아미노카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다.
- <317> 치환기군 D 중 "임의로 치환된 아미노카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다.
- <318> 치환기군 E 중 "임의로 치환된 아미노카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다.
- <319> 치환기군 H 중 "임의로 치환된 아미노카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다.
- <320> 본원에서, "임의로 치환된 아미노카보닐알킬"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다. 특히, 알킬이 바람직하다.
- <321> 치환기군 C 중 "임의로 치환된 아미노카보닐알킬"의 치환기로는, 알킬알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다.
- <322> 본원에서, "임의로 치환된 아미노카보닐옥시알킬"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다. 특히, 알킬이 바람직하다.
- <323> 치환기군 C 중 "임의로 치환된 아미노카보닐옥시알킬"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다.
- <324> 본원에서, "임의로 치환된 아미노알킬카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다. 특히, 알킬이 바람직하다.
- <325> 치환기군 C 중 "임의로 치환된 아미노알킬카보닐"의 치환기로는, 알킬, 알케닐, 아르알킬 등이 바람직하다.

- <326> 본원에서, 용어 "임의로 치환된 유레이도"에는 하나 또는 둘 이상의 위치에서 "알킬", "사이클로알킬", "아릴", "아르알킬", "헤테로아릴", "헤테로아릴알킬", "아실", 시아노알킬, 또는 알킬옥시알킬로 임의 치환된 유레이도가 포함된다.
- <327> 본원에서, 용어 "임의로 치환된 구아니디노"에는 하나 또는 둘 이상의 위치에서 "알킬", "사이클로알킬", "아릴", "아르알킬", "헤테로아릴", "헤테로아릴알킬", "아실", 시아노, 시아노알킬, 또는 알킬옥시알킬로 임의 치환된 구아니디노가 포함된다.
- <328> 본원에서, "임의로 치환된 알킬"의 치환기의 예에는 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐, 알킬, 알킬옥시, 시아노, 알킬설폰, 사이클로알킬, 알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 하이드록시, 머캡토, 알킬티오, 할로젠, 나이트로, 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시알킬, 할로알킬, 할로알킬옥시, 알킬카보닐옥시, 카바모일옥시, 임의로 치환된 아미노카보닐, 아미노카보닐알킬옥시, 아실, 아실옥시, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, 임의로 치환된 구아니디노, 아조기, 및 임의로 치환된 유레이도가 포함된다. 이들은 모든 가능 위치에서 하나 이상의 치환기(들)로 치환될 수 있다.
- <329>  $R^1$ ,  $R^{17}$  및  $R^{19}$  중 "임의로 치환된 알킬"의 치환기로는, 치환기군 A로부터 선택되는 치환기, 알킬옥시, 시아노, 할로젠, 헤테로아릴 등이 바람직하다. 특히, 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노, 및 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기가 바람직하다.
- <330>  $R^2$  중 "임의로 치환된 알킬"의 치환기로는, 치환기군 A로부터 선택되는 치환기, 알킬옥시, 알킬카보닐, 및 할로젠이 바람직하다. 특히, 하이드록시, 알킬옥시, 및 할로젠이 바람직하다.
- <331>  $R^3$  및  $R^4$  중 "임의로 치환된 알킬"의 치환기로는, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 시아노 등이 바람직하다.
- <332>  $R^6$  및  $R^7$  중 "임의로 치환된 알킬"의 치환기로는, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시 등이 바람직하다.
- <333>  $R^{18}$  중 "임의로 치환된 알킬"의 치환기로는, 하이드록시, 알킬옥시, 할로젠, 시아노 등이 바람직하다.
- <334>  $R^{20}$  중 "임의로 치환된 알킬"의 치환기로는, 하이드록시, 알킬옥시, 할로젠, 시아노 등이 바람직하다.
- <335> 본원에서, "임의로 치환된 알케닐" 및 "임의로 치환된 알키닐"의 치환기의 예에는 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 사이클로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 머캡토, 알킬티오, 할로젠, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시카보닐, 할로알킬, 할로알킬옥시, 임의로 치환된 아미노카보닐, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, 알킬설폰, 구아니디노, 아조기, 임의로 치환된 유레이도 등이 포함된다. 이들은 모든 가능 위치에서 하나 이상의 치환기(들)로 치환될 수 있다.
- <336>  $R^1$  및  $R^{17}$  중 "임의로 치환된 알케닐"의 치환기로는, 치환기군 A로부터 선택되는 치환기가 바람직하다. 특히, 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노, 및 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기가 바람직하다.
- <337>  $R^2$  중 "임의로 치환된 알케닐" 및 "임의로 치환된 알키닐"의 치환기로는, 치환기군 A로부터 선택되는 치환기, 사이클로알킬, 알킬옥시, 및 할로젠이 바람직하다. 특히, 하이드록시, 사이클로알킬, 알킬옥시, 및 할로젠이 바람직하다.
- <338>  $R^3$  및  $R^4$  중 "임의로 치환된 알케닐" 및 "임의로 치환된 알키닐"의 치환기로는, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 시아노 등으로 임의 치환된 알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 시아노 등으로 임의 치환된 알킬옥시카보닐, 및 임의로 치환된 아미노카보닐 등이 바람직하다.
- <339>  $R^6$  및  $R^7$  중 "임의로 치환된 알케닐" 및 "임의로 치환된 알키닐"의 치환기로는, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 시아노 등으로 임의 치환된 알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 시아노 등으로 임의 치환된 알킬옥시카보, 및 임의로 치환된 아미노카보닐 등이 바람직하다.

- <340> R<sup>18</sup> 중 "임의로 치환된 알케닐" 및 "임의로 치환된 알킬닐"의 치환기로는, 하이드록시, 알킬옥시, 할로젠, 시아노 등이 바람직하다.
- <341> R<sup>20</sup> 중 "임의로 치환된 알케닐" 및 "임의로 치환된 알킬닐"의 치환기로는, 하이드록시, 알킬옥시, 할로젠, 시아노 등이 바람직하다.
- <342> 본원에서, "임의로 치환된 사이클로알킬"의 치환기의 예에는 알킬옥시카보닐, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노카보닐, 시아노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 아미노카보닐, 알킬옥시카보닐, 및 알킬옥시로 이루어진 치환기군 M으로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬, 알킬설폰닐, 알킬설폰닐알킬카보닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 머캅토, 알킬티오, 할로젠, 나이트로, 카복시, 할로알킬, 할로알킬옥시, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시 (예: 페닐옥시), 아르알킬, 아르알킬옥시 (예: 벤질옥시), 지방방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 알킬카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 아미노, 옥소, 구아니디노, 아조기, 및 임의로 치환된 유레이도가 포함된다.
- <343> 치환기군 C 중 "임의로 치환된 사이클로알킬"의 치환기로는, 치환기군 I에 예시된 치환기들이 바람직하다.
- <344> 본원에서, "임의로 치환된 알킬옥시", "임의로 치환된 알케닐옥시", 및 "임의로 치환된 알킬닐옥시"의 치환기의 예에는 사이클로알킬, 알케닐, 하이드록시, 알킬옥시, 머캅토, 알킬티오, 할로젠, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시카보닐, 할로알킬, 할로알킬옥시, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 아미노카보닐, 아실, 아실옥시, 임의로 치환된 지방방향족 헤테로사이클릭기, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬설폰닐, 구아니디노, 아조기, 및 임의로 치환된 유레이도가 포함된다. 이들은 모든 가능 위치 중 한 곳 이상에서 치환될 수 있다. 바람직한 예에는 할로젠이 포함된다.
- <345> R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 "임의로 치환된 알킬옥시" 및 "임의로 치환된 알케닐옥시"의 치환기로는, 알킬옥시, 임의로 치환된 아미노, 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 지방방향족 헤테로사이클릭기, 시아노 등이 바람직하다.
- <346> R<sup>5</sup> 중 "임의로 치환된 알킬옥시", "임의로 치환된 알케닐옥시", 및 "임의로 치환된 알킬닐옥시"의 치환기로는, 치환기군 E로부터 선택되는 치환기가 바람직하다.
- <347> R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup> 중 "임의로 치환된 알킬옥시", "임의로 치환된 알케닐옥시", 및 "임의로 치환된 알킬닐옥시"의 치환기로는, 알킬옥시, 시아노, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐 등이 바람직하다.
- <348> 본원에서, "임의로 치환된 지방방향족 헤테로사이클릭기"의 치환기의 예에는 알킬옥시카보닐, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노카보닐, 시아노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 아미노카보닐, 알킬옥시카보닐, 및 알킬옥시로 이루어진 치환기군 M으로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬, 알킬설폰닐, 알킬설폰닐알킬카보닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 머캅토, 알킬티오, 할로젠, 나이트로, 카복시, 할로알킬, 할로알킬옥시, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시 (예: 페닐옥시), 아르알킬, 아르알킬옥시 (예: 벤질옥시), 지방방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 알킬카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 아미노, 옥소, 구아니디노, 아조기, 및 임의로 치환된 유레이도가 포함된다.
- <349> 본원에서, "임의로 치환된 지방방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기"의 치환기의 예에는 알킬옥시카보닐, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노카보닐, 시아노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 아미노카보닐, 알킬옥시카보닐, 및 알킬옥시로 이루어진 치환기군 M으로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬, 알킬설폰닐, 알킬설폰닐알킬카보닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 머캅토, 알킬티오, 할로젠, 나이트로, 카복시, 할로알킬, 할로알킬옥시, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시 (예: 페닐옥시), 아르알킬, 아르알킬옥시 (예: 벤질옥시), 지방방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기, 알킬카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 임의로 치환된 아미노, 옥소, 구아니디노, 아조기, 및 임의로 치환된 유레이도가 포함된다.
- <350> R<sup>1</sup> 및 R<sup>17</sup> 중 "임의로 치환된 지방방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기"의 치환기로는, 알킬, 알킬옥시카보닐, 치환기군 G로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노카보닐, 시아노, 옥소, 아미노, 카복실, 하이드록시알킬, 시아노알킬, 알킬옥시알킬, 알킬설폰닐, 알킬카보닐, 알케닐카보닐, 알킬설폰닐알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬설폰닐아미노, 카복시알킬, 알킬옥시카보닐알킬 등이 바람직하다. 특히, 치환기군 B에 예시된 치환기들이 바람직하다.

- <351> W<sup>1</sup> 중 "임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기"의 치환기로는, 알킬, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, 시아노알킬, 알킬옥시알킬, 알킬설폰닐, 알킬카보닐, 알케닐카보닐, 알킬설폰닐알킬카보닐 등이 바람직하다. 특히, 치환기군 J에 예시된 치환기들이 바람직하다.
- <352> 치환기군 A 중 "임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기" 및 "임의로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 카보닐"의 치환기로는, 치환기군 D로부터 선택되는 치환기가 바람직하다.
- <353> 본원에서, "임의로 치환된 아릴", "임의로 치환된 페닐", "임의로 치환된 헤테로아릴", "임의로 치환된 피리딜", "임의로 치환된 퓨릴", "임의로 치환된 티에닐", "임의로 치환된 티아졸릴", "임의로 치환된 옥사졸릴", "임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기", "임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭 알킬", "임의로 치환된 사이클로알킬", "임의로 치환된 아르알킬", 및 "임의로 치환된 헤테로아릴알킬"의 치환기의 예에는 임의로 치환된 알킬 (치환기로는, 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아실 등), 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시, 알킬옥시, 아르알킬옥시, 머캅토, 알킬티오, 할로젠, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시카보닐, 아릴옥시카보닐, 할로알킬, 할로알킬옥시, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 아미노카보닐, 아실, 아실옥시, 임의로 치환된 아릴 (치환기로는, 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아실 등), 임의로 치환된 헤테로아릴 (치환기로는, 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아실 등), 임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기 (치환기로는, 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아실 등), 임의로 치환된 아르알킬 (치환기로는, 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 카복시, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 아실 등), 알킬설폰닐, 구아니디노, 아조기, -N=N- (임의로 치환된 페닐), 및 임의로 치환된 유레이도가 포함된다. 이들은 모든 가능 위치(들) 중 하나 이상에서 치환될 수 있다.
- <354> R<sup>1</sup> 중 "임의로 치환된 아릴"의 치환기로는, 치환기군 I에 예시된 치환기들이 바람직하다.
- <355> R<sup>2</sup> 중 "임의로 치환된 아릴" 및 "임의로 치환된 헤테로아릴"의 치환기로는, 하이드록시 또는 임의로 치환된 아미노로 임의 치환된 알킬, 임의로 치환된 아미노, 할로젠 등이 바람직하다. 특히, 하이드록시 또는 임의로 치환된 아미노로 임의 치환된 알킬이 바람직하다.
- <356> R<sup>8</sup> 중 "임의로 치환된 아릴", "임의로 치환된 헤테로아릴", 및 "임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기"의 치환기로는, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 할로젠, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 할로알킬 등이 바람직하다. 특히, 치환기군 F에 예시된 치환기들이 바람직하다.
- <357> R<sup>19</sup> 중 "임의로 치환된 아릴" 및 "임의로 치환된 헤테로아릴"의 치환기로는, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐알킬 등이 바람직하다. 특히, 치환기군 I에 예시된 치환기들이 바람직하다.
- <358> W<sup>1</sup> 중 "임의로 치환된 헤테로아릴"의 치환기로는, 알킬, 하이드록시, 알킬옥시 등이 바람직하다. 특히, 치환기군 J에 예시된 치환기들이 바람직하다.
- <359> 치환기군 C 중 "임의로 치환된 아릴", "임의로 치환된 헤테로아릴", "임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기" 및 "임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭 알킬"의 치환기로는, 치환기군 I에 예시된 치환기들이 바람직하다.
- <360> 본원에서, "암 치료용 약학 조성물" 및 "암 치료제"에는 뇌종양 (예: 아교모세포종 (glioblastoma)), 비뇨기관암 (예: 방광암, 신장암), 생식기암 (전립선암, 난소암, 자궁암), 림프계 종양, 소화관암 (예: 위암, 대장암), 인두암, 폐암 (예: 폐선암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암), 췌장암, 유방암, 두경부암, 식도암, 및 갑상선에 대한 치료약이 포함된다. 특히, 상기 조성물은 바람직하게는 유방암, 뇌종양, 방광암, 신장암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 폐암, 췌장암, 대장암, 및 두경부암에 대한 치료약으로서 사용된다.
- <361> 본 발명에는 포유동물에 있어 암을 치료 또는 예방하는 데 필요한 암 치료 또는 예방 방법이 포함되며, 상기 방법은 포유동물에 화학식 (I)의 화합물을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게 치료되는 암은 뇌종양 (예: 아교모세포종), 비뇨기관암 (예: 방광암, 신장암), 생식기암 (전립선암, 난소암, 자궁암), 림프계 종양, 소화관암 (예: 위암), 인두암, 폐암, (예: 폐선 암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암), 췌장암, 유방암, 두경부암, 식도암, 및 갑상선으로부터 선택된다. 유방암, 뇌종양, 방광암, 신장암, 전립선암, 난소암,



자궁암, 폐암, 췌장암, 대장암, 및 두경부암이 보다 바람직하다.

[발명의 효과]

본 화합물은 EGF 수용체 및 HER2의 억제 작용이 우수하며 안전성이 높으므로 (CYP 억제 활성을 저하시킴), 암에 대한 약제, 특히 치료제로서 유용하다.

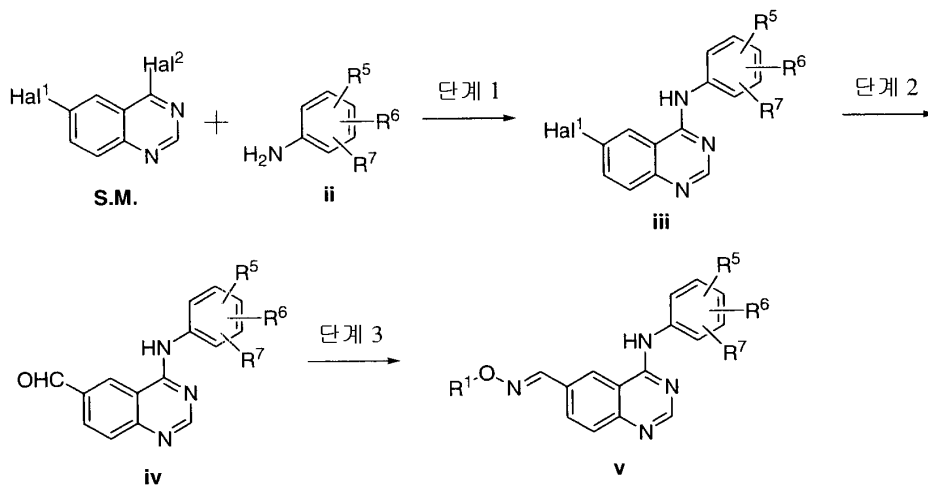
[최상의 발명 수행 방식]

본 화합물 (I)은 하기된 임의의 방법 A 내지 E에 의해 합성될 수 있다. 다르게는, 퀴나졸린 유도체의 합성 방법이 WO 96/09294, WO 98/02434 등에 기재되어 있으므로, 본 화합물 (I)은 또한 그에 따라 합성될 수 있다.

상기 화합물이 각 반응에 영향을 미치는 기를 가지는 경우, 그 기는 적절한 보호기로 보호될 수 있고 적절한 단계에서 탈보호될 수 있다. 아울러, 각 단계의 원료, 시약, 중간체, 및 반응 생성물이 염을 형성할 수 있는 경우에는 그 염도 포함된다.

(방법 A)

[화학식 25]



[식에서, Hal<sup>1</sup> 및 Hal<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 할로젠이고; R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음].

(단계 1)

제1단계는 WO 96/09294 등에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있거나 시판 중인 개시 원료 (S.M.)와 WO 98/02434 등에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있거나 시판 중인 화합물 (ii)를 반응시켜 화합물 (iii)을 합성하는 단계이다.

개시 원료 (S.M.)와 화합물 (ii)는 20 °C 이상에서의 가열 환류 하에, 바람직하게는 60 °C 이상에서의 가열 환류 하에 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 등과 같은 용매 중에서 반응하여 화합물 (iii)을 수득할 수 있다.

(단계 2)

제2단계는 팔라듐 촉매의 존재 하에 일산화탄소를 화합물 (iii) 내로 주입하여 화합물 (iv)를 수득하는 단계이다.

화합물 (iii)은 나트륨 포르메이트, 트라이부틸틴 하이드라이드 등과 같은 수소원, 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐, 팔라듐 아세테이트+트라이페닐포스핀 등과 같은 팔라듐 촉매, 및 트라이에틸아민, 다이(아이스프로필)에틸아민 등과 같은 염기의 존재 하에, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N'-다이메틸이미다졸리딘, 다이메틸 설펡사이드 등과 같은 용매 중에서, 일산화탄소 대기 하에, 50 °C 내지 150 °C, 바람직하게는 70 °C 내지 90 °C에서 반응하여 화합물 (iv)를 수득할 수 있다.

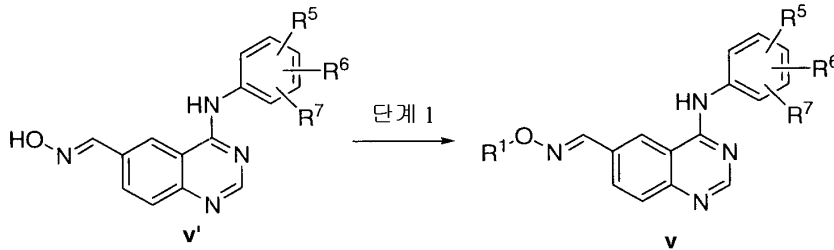
(단계 3)

<377> 제3단계는 화합물 (iv)와 화학식 R<sup>1</sup>-O-NH<sub>2</sub> (이때, R<sup>1</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 화합물을 반응시켜 목적 화합물 (v)을 합성하는 단계이다.

<378> 개시 원료 (iv)와 화학식 R<sup>1</sup>-O-NH<sub>2</sub> (이때, R<sup>1</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 화합물 또는 염은 0 °C 이상에서의 가열 환류 하에, 바람직하게는 20 °C 내지 70 °C에서 테트라하이드로퓨란, 다이옥세인, 메탄올 등과 같은 용매 중에서 또는 이들과 물의 혼합 용매 중에서, 필요하다면 염산, 황산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 포름산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산 등과 같은 산의 존재 하에 반응하여 화합물 (v)를 수득할 수 있다.

<379> (방법 B)

<380> [화학식 26]



<381>

<382> [식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음].

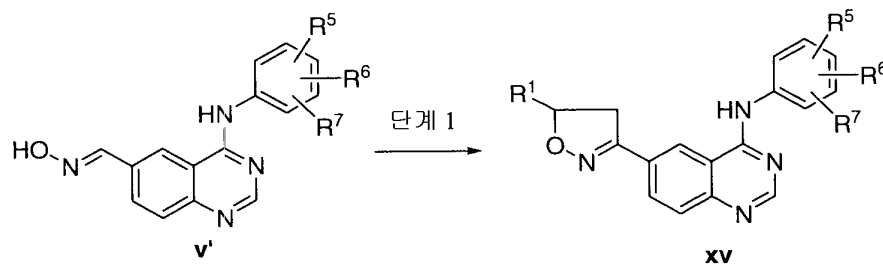
<383> (단계 1)

<384> 제1단계는 방법 A에서 수득되는 화합물 (iv)와 하이드록실아민을 반응시켜 수득되는 화합물 (v'), 및 화학식 R<sup>1</sup>-Hal<sup>3</sup> (이때, Hal<sup>3</sup>은 할로겐이고; R<sup>1</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 화합물을 반응시켜 목적 화합물 (v)를 합성하는 단계이다.

<385> 화합물 (v') 및 R<sup>1</sup>-Hal<sup>3</sup> (이때, Hal<sup>3</sup>은 할로겐이고; R<sup>1</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 화합물은 N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N'-다이메틸이미다졸리딘, 다이메틸 설포사이드 등과 같은 용매 중에 용해된 다음 탄산칼륨, 탄산나트륨 등과 같은 염기의 존재 하에 50 °C 내지 150 °C, 바람직하게는 60 °C 내지 80 °C에서 반응하여 화합물 (v)를 수득할 수 있다.

<386> (방법 C)

<387> [화학식 27]



<388>

<389> [식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음].

<390> (단계 1)

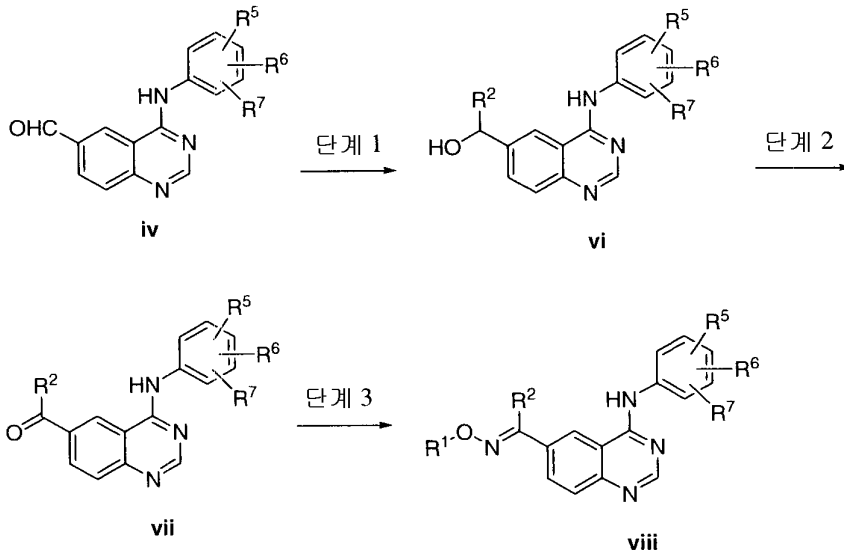
<391> 제1단계는 방법 A에서 수득되는 화합물 (iv)와 하이드록실아민을 반응시켜 수득되는 화합물 (v'), 및 화학식 R<sup>1</sup>-CH=CH<sub>2</sub> (이때, R<sup>1</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 화합물을 반응시켜 목적 화합물 (xv)를 합성하는 단계이다.

<392> 화합물 (xv)는 화합물 (v')를 클로로포름, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄 등과 같은 용매 중에 용해하고,

촉매량의 염기, 예컨대 피리딘, 4-다이메틸아미노피리딘 등의 존재 하에 20 °C 내지 100 °C, 바람직하게는 50 °C 내지 60 °C에서 N-클로로숙신이미드, N-클로로프탈이미드 등과 같은 염소 기재 산화제와 반응시킨 다음, 화학식 R<sup>1</sup>-CH=CH<sub>2</sub> (이때, R<sup>1</sup> 은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 화합물, 및 트라이에틸아민, 다이(아이소프로필)에틸아민 등과 같은 염기를 첨가하고, 이들을 0 °C 내지 100 °C, 바람직하게는 10 °C 내지 30 °C에서 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

<393> (방법 D)

<394> [화학식 28]



<395>

<396> [식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음].

<397> (단계 1)

<398> 제1단계는 방법 A에서 수득되는 화합물 (iv)를 화학식 R<sup>2</sup>MgHal<sup>4</sup> 또는 R<sup>2</sup>Li (이때, Hal<sup>4</sup>는 할로젠이고; R<sup>2</sup>는 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약과 반응시켜 화합물 (vi)을 수득하는 단계이다.

<399> 화합물 (vi)는 테트라하이드로퓨란, 디에틸 에터, 톨루엔, n-헥산 등과 같은 용매 중에 -100 °C 내지 50 °C, 바람직하게는 -78 °C 내지 10 °C에서 화합물 (iv)와 화학식 R<sup>2</sup>MgHal<sup>4</sup> 또는 R<sup>2</sup>Li (이때, Hal<sup>4</sup>는 할로젠이고; R<sup>2</sup>는 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약을 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

<400> (단계 2)

<401> 제2단계는 화합물 (vi)를 산화시켜 화합물 (vii)를 합성하는 단계이다.

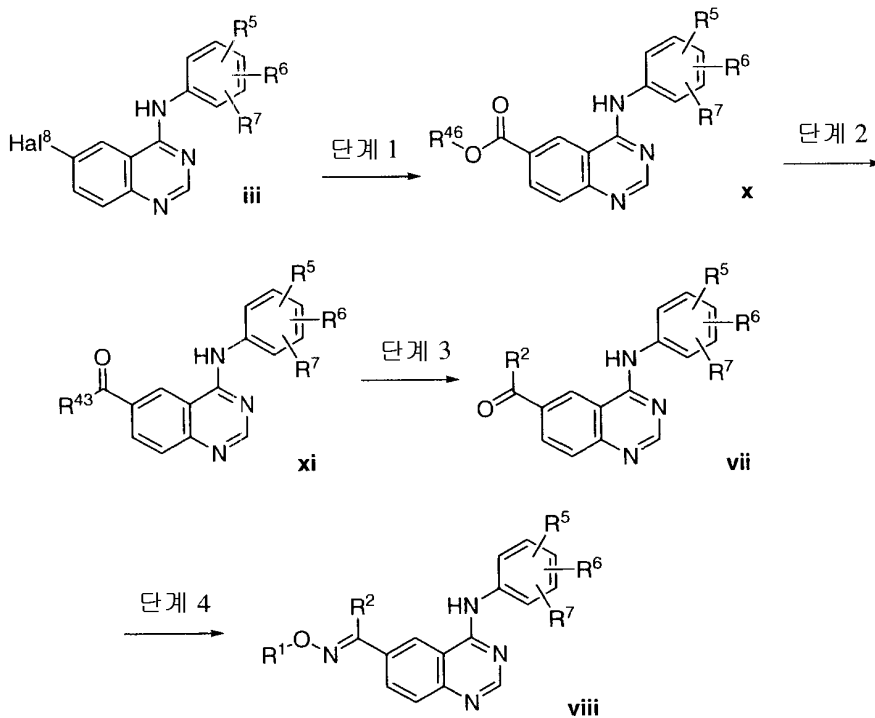
<402> 화합물 (vii)는 [Experimental Chemistry Course, vol.23, Fourth edition (edited by The Chemical Society of Japan)] 등에 기재된 2 차 알코올의 일반적인 산화 방법에 의해 화합물 (vi)을 산화시킴으로써 수득될 수 있다.

<403> (단계 3)

<404> 방법 A의 제3단계와 같은 방법에 따라, 화합물 (vii)로부터 화합물 (viii)이 수득될 수 있다.

<405> (방법 E)

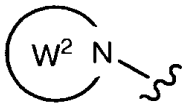
<406> [화학식 29]



<407>

<408> [식에서, Hal<sup>8</sup>은 할로겐이고; R<sup>43</sup>은 화학식 R<sup>44</sup>(R<sup>45</sup>)N (이때, R<sup>44</sup> 및 R<sup>45</sup>는 독립적으로 C1-C3 알킬임)로 표시되는 기 또는 하기 화학식으로 표시되는 기임:

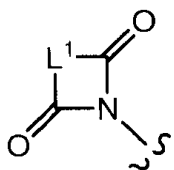
<409> [화학식 30]



<410>

<411> {식에서, W<sup>2</sup>는 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고; R<sup>46</sup>은 C1-C3 알킬 또는 하기 화학식으로 표시되는 기 임:

<412> [화학식 31]



<413>

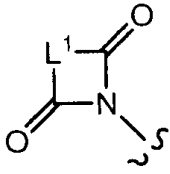
<414> (식에서, L<sup>1</sup>은 C2-C3 알킬렌이고;

<415> R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)].

<416> (단계 1)

<417> 제1단계는 팔라듐 촉매의 존재 하에 일산화탄소를 주입하는 동시에 방법 A에서 수득되는 화합물 (iii)을 알코올 또는 하기 화학식으로 표시되는 시약과 반응시켜 화합물 (x)을 수득하는 단계이다:

<418> [화학식 32]



<419>

<420> [식에서, L¹은 C2-C3 알킬렌임].

<421> 화합물 (x)는 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐, 팔라듐 아세테이트+트라이페닐포스핀, 팔라듐 아세테이트+1,3-비스다이페닐포스피노프로판 등과 같은 팔라듐 촉매, 및 트리아에틸아민, 다이(아이소프로필)에틸아민 등과 같은 염기의 존재 하에, N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N'-다이메틸이미다졸리디논, 다이메틸 설펑사이드 등과 같은 용매 중에서, 일산화탄소 대기 하에, 50 °C 내지 150 °C, 바람직하게는 70 °C 내지 90 °C에서 화합물 (iii)을 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올 등과 같은 알코올, 또는 N-하이드록시숙신산이미드 등과 같은 시약과 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

<422> (단계 2)

<423> 제2단계는 화합물 (x)를 화학식 R<sup>44</sup>(R<sup>45</sup>O)NH (이때, R<sup>44</sup> 및 R<sup>45</sup>는 독립적으로 C1-C3 알킬임)로 표시되는 시약 또는 하기 화학식으로 표시되는 시약과 반응시켜 화합물 (xi)을 수득하는 단계이다:

<424> [화학식 33]

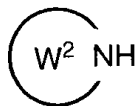


<425>

<426> [식에서, W²는 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기임].

<427> 화합물 (xi)는 화합물 (x)를 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸포름아마이드, 클로로포름, 다이클로로메탄 등과 같은 용매 중에서 화학식 R<sup>44</sup>(R<sup>45</sup>O)NH (이때, R<sup>44</sup> 및 R<sup>45</sup>는 독립적으로 C1-C3 알킬임)로 표시되는 시약 또는 하기 화학식으로 표시되는 시약과 혼합한 다음, -100 °C 내지 50 °C, 바람직하게는 -78 °C 내지 20 °C에서 메틸마그네슘 클로라이드, 메틸마그네슘 브로마이드, 아이소프로필마그네슘 클로라이드, 메틸리튬 등과 같은 시약을 첨가하여 이들을 반응시킴으로써 수득될 수 있다:

<428> [화학식 34]



<429>

<430> [식에서, W²는 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기임].

<431> (단계 3)

<432> 제3단계는 화합물 (xi)를 화학식 R<sup>2</sup>M (이때, M은 Li, Na, K, 또는 화학식 MgHal<sup>5</sup> (이때, Hal<sup>5</sup>는 할로젠임)로 표시되는 기이고; R<sup>2</sup>는 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약과 반응시켜 화합물 (vii)를 수득하는 단계이다.

<433> 화합물 (vii)는 -100 °C 내지 50 °C, 바람직하게는 -78 °C 내지 20 °C에서 테트라하이드로퓨란, 디에틸 에터, 톨루엔, n-헥산 등과 같은 용매 중에 화합물 (xi)를 화학식 R<sup>2</sup>M (이때, M은 Li, Na, K, 또는 화학식 MgHal<sup>5</sup> (이때, Hal<sup>5</sup>는 할로젠임)로 표시되는 기이고; R<sup>2</sup>는 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약과 반응시킴으로써

수득될 수 있다.

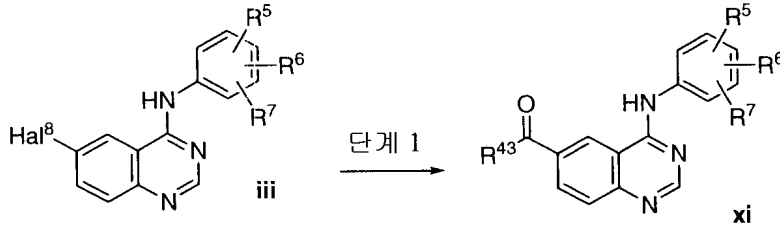
<434> (단계 4)

<435> 방법 A의 제3단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (vii)로부터 화합물 (viii)이 수득될 수 있다.

<436> 방법 E의 제1단계 및 제2단계에 대한 다른 방법으로는, 이하의 방법 E'가 있다.

<437> (방법 E')

<438> [화학식 35]



<439>

<440> [식에서, Hal<sup>8</sup> 및 R<sup>43</sup>는 상기 정의한 바와 같고; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음].

<441> (단계 1)

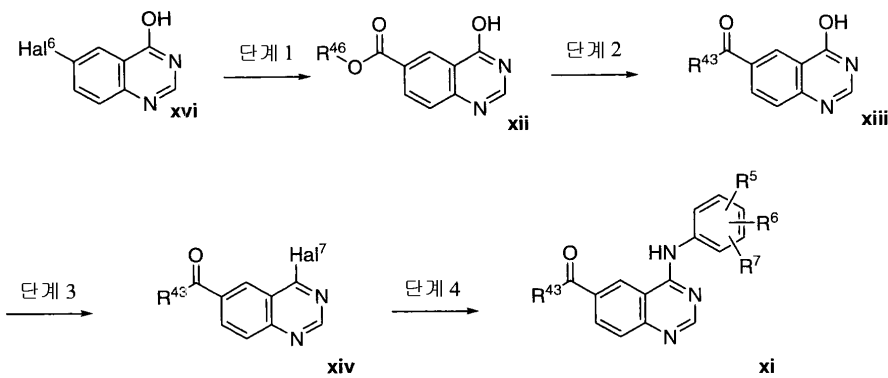
<442> 제1단계는 팔라듐 촉매의 존재 하에 일산화탄소를 주입하는 동시에 화합물 (iii)을 화학식 R<sup>43</sup>H (이때, R<sup>43</sup>는 상기 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약과 반응시킴으로써 화합물 (xi)를 수득하는 단계이다.

<443> 방법 E의 제1단계와 같은 방식에 따라 알코올 등을 대신하여 화학식 R<sup>43</sup>H (이때, R<sup>43</sup>는 상기 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약을 반응시킴으로써, 화합물 (iii)으로부터 화합물 (xi)가 수득될 수 있다.

<444> 방법 E의 아마이드 유도체 (xi)를 수득하는 또 다른 방법으로는, 이하의 방법 E"가 있다.

<445> (방법 E")

<446> [화학식 36]



<447>

<448> [식에서, Hal<sup>6</sup>은 할로젠이고; Hal<sup>7</sup>은 할로젠이고; R<sup>43</sup> 및 R<sup>46</sup>은 상기 정의한 바와 같고; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음].

<449> (단계 1)

<450> 방법 E의 제1단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (xvi)로부터 화합물 (xii)가 수득될 수 있다.

<451> (단계 2)

<452> 방법 E의 제2단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (xii)로부터 화합물 (xiii)가 수득될 수 있다.

<453> (단계 3)

<454> 제3단계는 화합물 (xiii)의 하이드록실기를 할로젠으로 전환하여 화합물 (xvi)을 획득하는 단계이다.

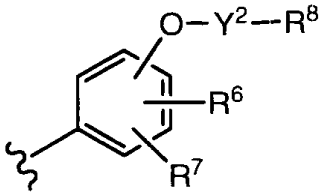
<455> 화합물 (xiv)는 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘 등과 같은 염기의 존재 하에 톨루엔, 테트라하이드로퓨란 등과 같은 용매 중에서 0 °C 내지 200 °C, 바람직하게는 20 °C 내지 150 °C에서 화합물 (xiii)를 옥시염화인, 옥시브롬화인 등과 같은 할로젠화제와 반응시킴으로써 획득될 수 있다. .

<456> (단계 4)

<457> 방법 A의 제1단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (xiv)로부터 화합물 (xi)이 획득될 수 있다.

<458> A가 하기 화학식으로 표시되는 기인 본 화합물 (I)은 또한 이하의 방법 F에 의해 합성될 수 있다:

<459> [화학식 37]

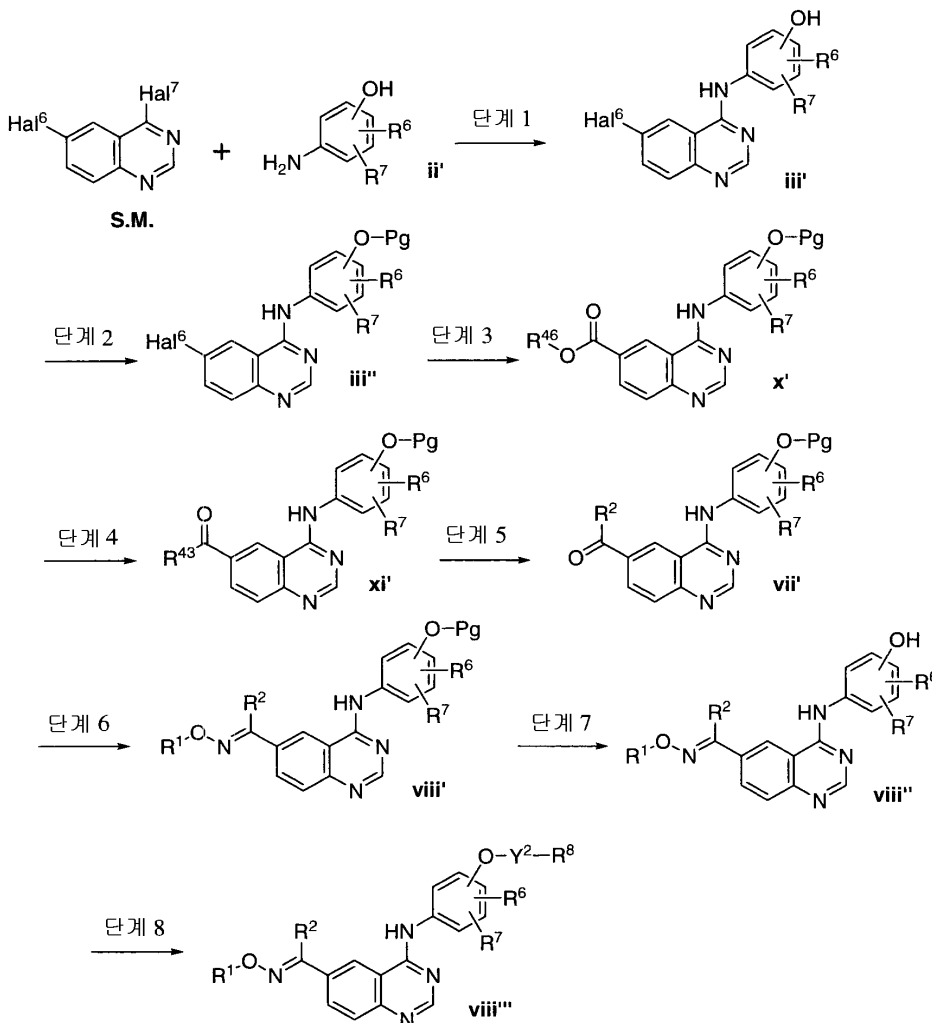


<460>

<461> [식에서, Y<sup>2</sup>는 단일 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, 및 R<sup>8</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음].

<462> (방법 F)

<463> [화학식 38]



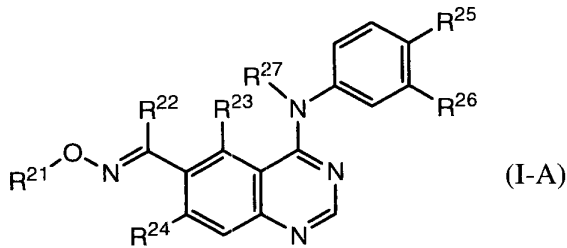
<464>

- <465> [식에서, Hal<sup>6</sup> 및 Hal<sup>7</sup>은 할로젠이고; Y<sup>2</sup>는 단일 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; Pg는 하이드록실기를 위한 적절한 보호기이고; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, 및 R<sup>8</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같고; R<sup>43</sup> 및 R<sup>46</sup>은 상기 정의한 바와 같음].
- <466> (단계 1)
- <467> 방법 A의 제1단계와 같은 방식에 따라, 개시 화합물 (S.M.) 및 화합물 (ii')로부터 화합물 (iii')이 수득될 수 있다.
- <468> (단계 2)
- <469> 제2단계는 화합물 (iii')의 하이드록실기에 보호기를 결합하여 화합물 (iii'')를 합성하는 단계이다.
- <470> 적절한 보호기는 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)] 등에 기재된 방법에 의해 결합될 수 있다.
- <471> (단계 3)
- <472> 방법 E의 제1단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (iii'')로부터 화합물 (x')가 수득될 수 있다.
- <473> (단계 4)
- <474> 방법 E의 제2단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (x')로부터 화합물 (xi')가 수득될 수 있다.
- <475> (단계 5)
- <476> 방법 E의 제3단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (xi')로부터 화합물 (vii')이 수득될 수 있다.
- <477> (단계 6)
- <478> 방법 A의 제3단계와 같은 방식에 따라, 화합물 (vii')로부터 화합물 (viii')가 수득될 수 있다.
- <479> (단계 7)
- <480> 제7단계는 화합물 (viii')의 보호기를 제거하여 화합물 (viii'')를 합성하는 단계이다.
- <481> 탈보호는 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)] 등에 기재된 방법에 의해 적절한 조건 하에 수행될 수 있다.
- <482> (단계 8)
- <483> 제8단계는 화합물 (viii'')를 화학식 R<sup>8</sup>-Y<sup>2</sup>-Hal<sup>8</sup> (이때, Hal<sup>8</sup>는 할로젠이고; Y<sup>2</sup>는 단일 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; R<sup>8</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약과 반응시켜 화합물 (viii''')를 수득하는 단계이다.
- <484> 화합물 (viii''')는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 트라이에틸아민, 피리딘 등과 같은 염기의 존재 하에, N,N-다이메틸포름아마이드, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, 톨루엔, n-헥산 등과 같은 용매 중에서, -20 °C 내지 200 °C, 바람직하게는 0 °C 내지 100 °C에서 화합물 (viii'')을 화학식 R<sup>8</sup>-Y<sup>2</sup>-Hal<sup>8</sup> (이때, Hal<sup>8</sup>는 할로젠이고; Y<sup>2</sup>는 단일 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; R<sup>8</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 시약과 반응시켜 수득될 수 있다.
- <485> 방법 F 중 Y<sup>2</sup>로는, C1-C3 알킬렌이 바람직하다. 특히, 메틸렌이 바람직하다.
- <486> 방법 F 중 R<sup>8</sup>로는, 할로젠으로 임의 치환된 페닐, 또는 할로젠으로 임의 치환된 피리딜이 바람직하다.
- <487> 방법 A의 제3단계에서 사용되는 화학식 R<sup>1</sup>-O-NH<sub>2</sub> (이때, R<sup>1</sup>은 (1)에서 정의한 바와 같음)로 표시되는 알콕시아민 시약은 시판 중이거나, 또는 [J.Med.Chem., 1999, 42:2007-2020], [Liebigs Ann.Chem., 1988:1149-1153], [Organic Letters, 2004, 6:4069-4072], [Organic Letters, 2005, 7:937-939], WO 04/054514 등에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있는 알코올 화합물을 개시 원료로 사용하여 WO 02/062313 등에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.
- <488> 화학식 (I)로 표시되는 화합물에서는, 하기 화학식 (I-A) 내지 화학식 (I-P)로 표시되는 화합물이 바람직하다.



<489> 하기 화학식 (I-A)로 표시되는 화합물:

<490> [화학식 39]



<491>

<492> [식에서, R<sup>21</sup>은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 임의로 치환된 아릴, 아르알킬, 알킬옥시, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 할로알킬, 1 또는 2 개의 알킬(들)로 임의 치환된 아미노알킬, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 할로겐 또는 알킬옥시로 임의 치환된 알킬카보닐, 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 카복시알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐알킬, 임의로 치환된 아미노카보닐옥시알킬, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, 알킬카보닐아미노알킬, 알킬설포닐아미노알킬, 알킬설포닐(알킬)아미노알킬, 알킬옥시카보닐알킬, 알킬티오(하이드록시)알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노알킬, 임의로 치환된 아미노알킬카보닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭기, 및 임의로 치환된 비방향족 헤테로사이클릭 알킬로 이루어진 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬;

<493> 할로겐; 아릴; 하이드록시; 옥소; 임의로 치환된 아미노카보닐; 알킬옥시카보닐; 임의로 치환된 아미노카보닐, 시아노, 알킬옥시, 알킬설포닐아미노, 아미노, 카복시, 알킬옥시카보닐, 및 하이드록시로 이루어진 치환기군 H로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬; 알킬아미노카보닐; 카복시; 시아노, 알킬설포닐; 알킬카보닐; 알케닐카보닐; 알킬설포닐알킬카보닐; 알킬옥시알킬카보닐; 알킬카보닐아미노; 아미노카보닐옥시; 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기; 및 비방향족 헤테로사이클릭 카보닐로 이루어진 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 (이때, 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닌, 모폴리닌, 및 티오모폴리닌로부터 선택됨)로 치환된 알킬 ; 또는

<494> 알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 아미노카보닐, 옥소, 아미노, 카복시, 시아노, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 알킬카보닐아미노, 알킬설포닐아미노, 및 아미노카보닐알킬로 이루어진 치환기군 B로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 (이때, 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기는 아제티딘, 피롤리딘, 및 피페리딘로부터 선택됨)이고;

<495> R<sup>22</sup>는 알킬로 임의 치환된 아미노, 하이드록시, 알킬옥시, 및 할로젠으로 이루어진 치환기군 K로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬; 치환기군 K로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알케닐; 치환기군 K로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬닐; 하이드록시; 할로겐; 페닐; 피리딜; 퓨릴; 티에닐; 또는 티아졸릴이고;

<496> R<sup>23</sup> 및 R<sup>24</sup> 중 하나는 수소 원자, 그리고 다른 하나는 수소 원자, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 할로겐, 또는 알킬로 임의 치환된 아미노알킬이고;

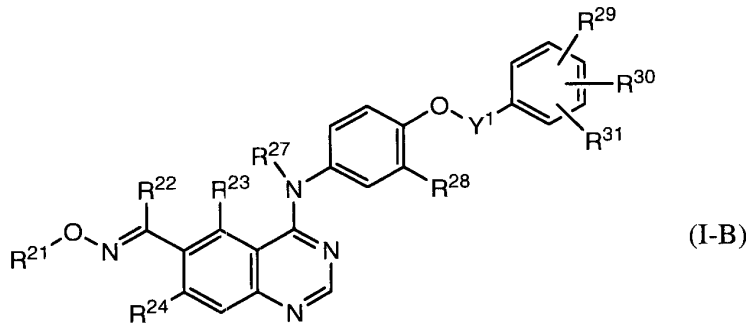
<497> R<sup>27</sup>은 수소 원자, 알킬, 또는 아실이고; 및

<498> R<sup>25</sup> 및 R<sup>26</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 알킬닐, 하이드록시, 알킬옥시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 또는 헤테로아릴알킬옥시임],

<499> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<500> 하기 화학식 (I-B)로 표시되는 화합물:

<501> [화학식 40]



<502>

<503> [식에서, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

<504> Y<sup>1</sup>는 C1-C3 알킬렌이고;

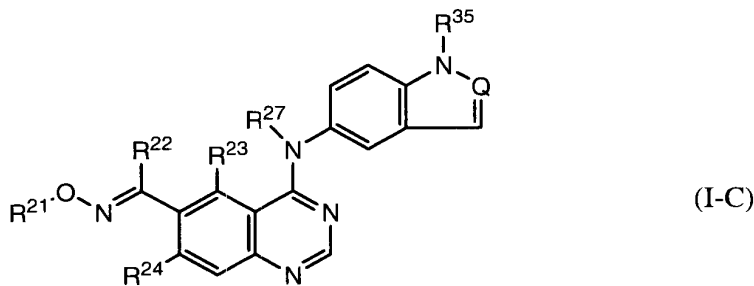
<505> R<sup>28</sup>는 알킬, 알킬옥시, 알킬닐, 또는 할로겐이고; 및

<506> R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, 및 R<sup>31</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠, 카복시, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알킬옥시, 알킬옥시카보닐, 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 치환기군 F로부터 선택되는 치환기임],

<507> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<508> 하기 화학식 (I-C)로 표시되는 화합물:

<509> [화학식 41]

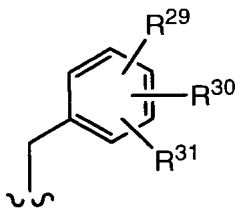


<510>

<511> [식에서, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

<512> R<sup>35</sup>는 하이드록시, 알킬옥시, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 치환기군 L로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬; 치환기군 L로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알케닐; 치환기군 L로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 알킬닐; 또는 하기 화학식으로 표시되는 기이고;

<513> [화학식 42]



<514>

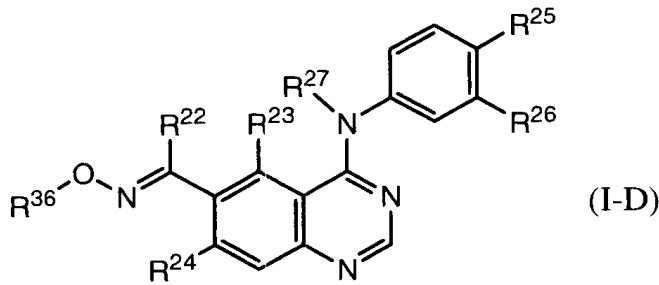
<515> {식에서, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, 및 R<sup>31</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

<516> Q는 N 또는 CH임},

<517> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<518> 하기 화학식 (I-D)로 표시되는 화합물:

<519> [화학식 43]



<520>

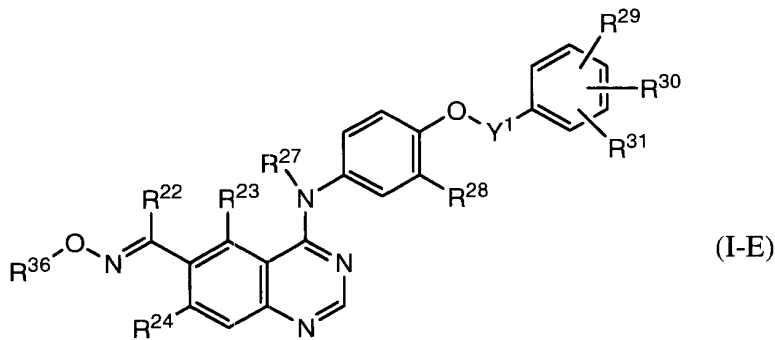
<521> [식에서, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의한 바와 같고; 및 R<sup>36</sup>은 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노카보닐로 치환된 알킬 또는

<522> 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 헤테로사이클릭 카보닐 (이때, 비방향족 질소 함유 헤테로사이클은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닌, 모폴리닌, 및 티오모폴리닌로부터 선택됨)로 치환된 알킬 임],

<523> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<524> 하기 화학식 (I-E)로 표시되는 화합물:

<525> [화학식 44]



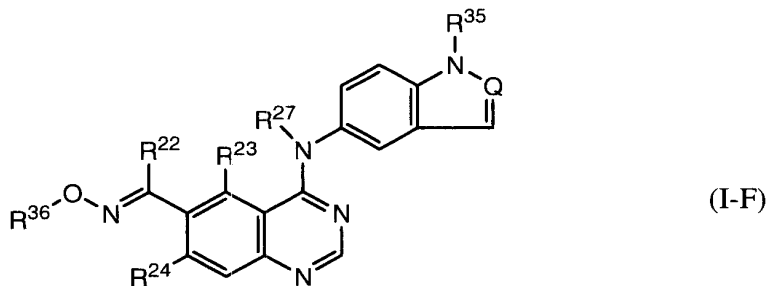
<526>

<527> [식에서, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>36</sup>, 및 Y<sup>1</sup>은 상기 정의한 바와 같음],

<528> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<529> 하기 화학식 (I-F)로 표시되는 화합물:

<530> [화학식 45]



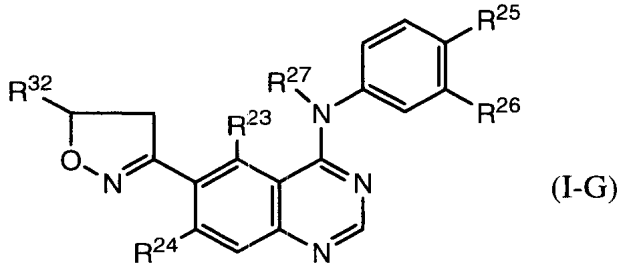
<531>

<532> [식에서, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>36</sup>, 및 Q는 상기 정의한 바와 같음],

<533> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<534> 하기 화학식 (I-G)로 표시되는 화합물:

<535> [화학식 46]



<536>

<537> [식에서, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

<538> R<sup>32</sup>는 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬,

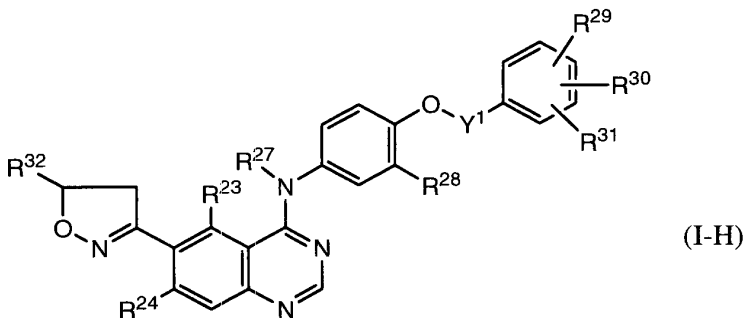
<539> 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 (이때, 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모폴리닐, 및 티오모폴리닐로부터 선택됨)로 치환된 알킬, 또는

<540> 치환기군 B로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기 (이때, 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기는 아제티디닐, 피롤리디닐, 및 피페리디닐로부터 선택됨)임],

<541> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<542> 하기 화학식 (I-H)로 표시되는 화합물:

<543> [화학식 47]



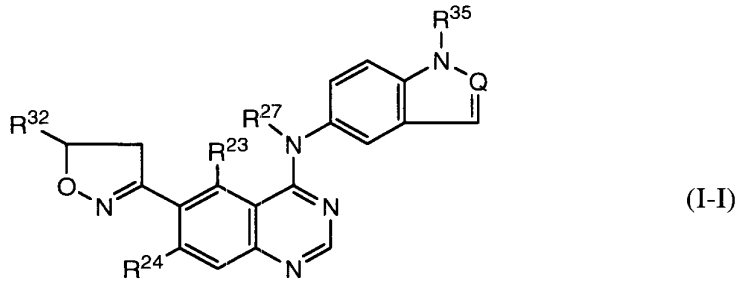
<544>

<545> [식에서, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, 및 Y<sup>1</sup>은 상기 정의한 바와 같음],

<546> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<547> 하기 화학식 (I-I)로 표시되는 화합물:

<548> [화학식 48]

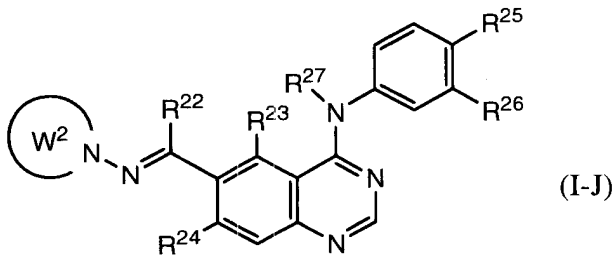


<549>  
 <550> [식에서, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>35</sup>, 및 Q는 상기 정의한 바와 같음],

<551> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<552> 하기 화학식 (I-J)로 표시되는 화합물:

<553> [화학식 49]



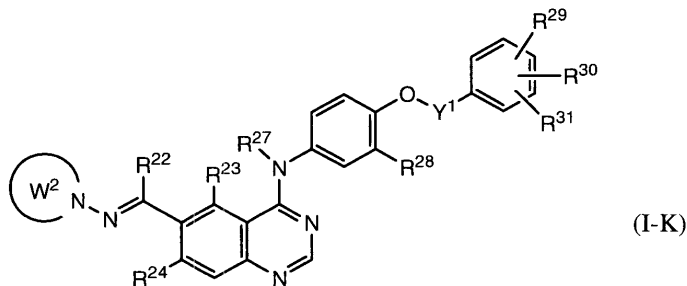
<554>  
 <555> [식에서, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

<556> W<sup>2</sup>는 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 피롤리디닐, 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 피페리딜, 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 피페라지닐, 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 모폴리닐, 또는 치환기군 J로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 트리아졸릴임],

<557> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<558> 하기 화학식 (I-K)로 표시되는 화합물:

<559> [화학식 50]

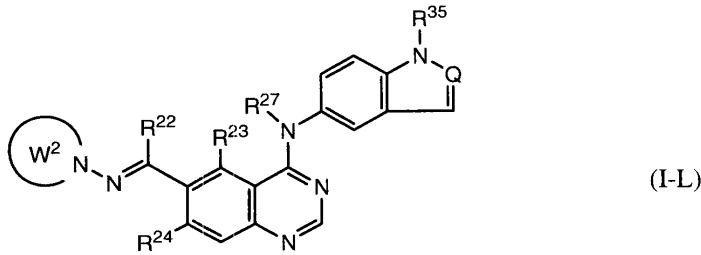


<560>  
 <561> [식에서, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, Y<sup>1</sup>, 및 W<sup>2</sup>는 상기 정의한 바와 같음],

<562> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<563> 하기 화학식 (I-L)로 표시되는 화합물:

<564> [화학식 51]



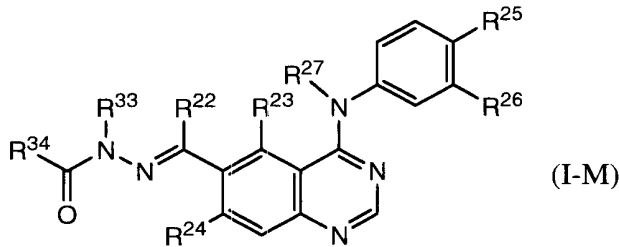
<565>

<566> [식에서, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>35</sup>, W<sup>2</sup>, 및 Q는 상기 정의한 바와 같음],

<567> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<568> 하기 화학식 (I-M)로 표시되는 화합물:

<569> [화학식 52]



<570>

<571> [식에서, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의한 바와 같고;

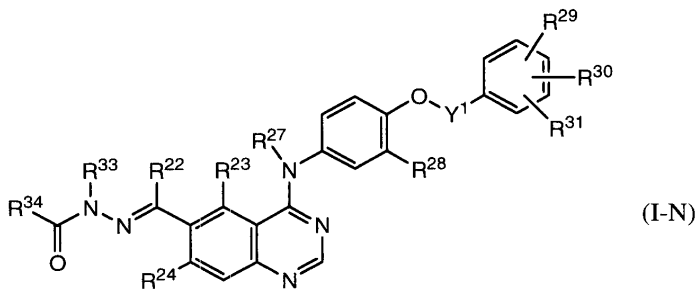
<572> R<sup>33</sup>은 수소 원자, 치환기군 L로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 C1-C6 알킬, 치환기군 L로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 C2-C6 알케닐, 또는 치환기군 L로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 C2-C6 알키닐이고; 및

<573> R<sup>34</sup>는 치환기군 C로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬, 치환기군 D로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 지방족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 알킬, 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 아릴, 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 치환기군 F로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 지방족 헤테로사이클릭기임],

<574> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<575> 하기 화학식 (I-N)로 표시되는 화합물:

<576> [화학식 53]



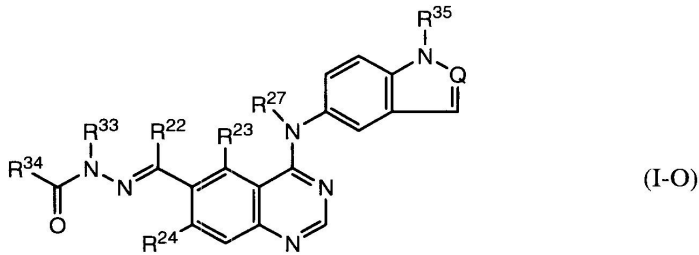
<577>

<578> [식에서, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, 및 Y<sup>1</sup>은 상기 정의한 바와 같음],

<579> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<580> 하기 화학식 (I-O)로 표시되는 화합물:

<581> [화학식 54]



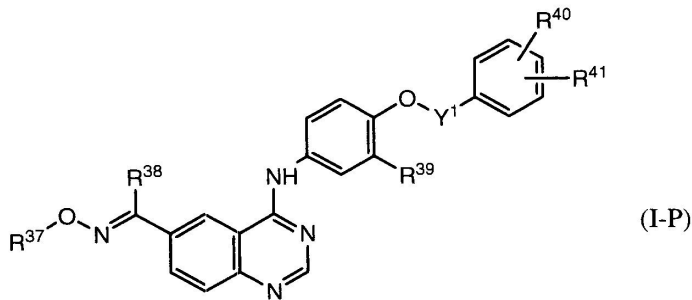
<582>

<583> [식에서, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, 및 Q는 상기 정의한 바와 같음],

<584> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<585> 하기 화학식 (I-P)로 표시되는 화합물:

<586> [화학식 55]



<587>

<588> [식에서, R<sup>37</sup>은 알킬, 하이드록시알킬, 알킬카보닐아미노알킬 또는 비방향족 헤테로사이클릭기로 임의 치환된 아미노로 치환된 알킬;

<589> 알킬, 하이드록시알킬, 또는 알킬카보닐아미노로 임의 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기로 치환된 알킬; 또는

<590> 하이드록시알킬로 치환된 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭기이고;

<591> R<sup>38</sup>은 C2-C4 알킬일고;

<592> R<sup>39</sup>은 할로젠이고;

<593> R<sup>40</sup>은 화학식 -Y<sup>3</sup>-R<sup>42</sup> (이때, Y<sup>3</sup>은 -O-가 개입될 수 있는 알킬렌이고; R<sup>42</sup>은 할로젠으로 임의 치환된 페닐, 또는 할로젠으로 임의 치환된 피리딜임)로 표시되는 기이고;

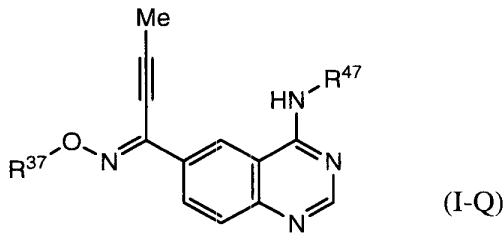
<594> R<sup>41</sup>은 할로젠이고;

<595> Y<sup>1</sup>은 상기 정의한 바와 같음],

<596> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<597> 하기 화학식 (I-Q)로 표시되는 화합물:

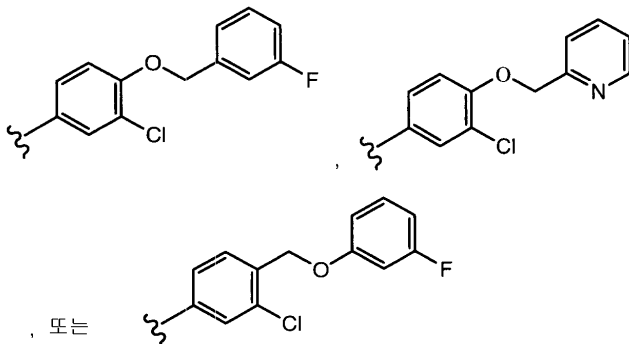
<598> [화학식 56]



<599>

<600> [식에서, R<sup>47</sup>은 하기 화학식으로 표시되는 기이고:

<601> [화학식 57]



<602>

<603> R<sup>37</sup>은 상기 정의한 바와 같음],

<604> 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 용매화물.

<605> 화학식 (I-A) 내지 화학식 (I-F) 및 화학식 (I-J) 내지 화학식 (I-O)로 표시되는 화합물 내의 R<sup>22</sup>로는, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 프로피닐, 부티닐, 또는 페닐이 바람직하다.

<606> 본원에서, "용매화물"에는 예컨대 유기 용매를 이용한 용매화물, 수화물 등이 포함된다. 용매화물이 형성되는 경우에는, 화합물이 임의의 수의 물 분자와 배위 결합할 수 있다.

<607> "본 화합물"에 관하여는, 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 수화물 또한 포함된다. 예에는 알칼리 금속(리튬, 나트륨, 칼륨 등), 또는 알칼리 토금속(마그네슘, 칼슘 등), 및 암모늄, 유기 염기 및 아미노산의 염, 및 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 등), 또는 유기산(아세트산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등)의 염이 포함된다. 상기 염들은 통상 수행되는 방법에 의해 형성될 수 있다.

<608> 아울러, 본 화합물은 특정의 이성질체에 한정되는 것은 아니나, 모든 가능한 이성질체 및 라세미 화합물을 포함한다.

<609> 본 화합물은 후술되는 실험예에 기재된 바와 같이 우수한 세포 증식 억제 활성을 나타내므로, "암 치료용 약학 조성물" 및 "암 치료제"로서 사용될 수 있다.

<610> 본 화합물은 상기 질환들의 치료를 목적으로 인간에게 투여되는 경우, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 환약, 물약 등으로서 경구 투여되거나, 또는 주사제, 좌제, 경피흡수제, 흡입제 등으로서 비경구 투여될 수 있다. 또한 본 화합물의 유효량은 필요하다면 제형에 적절한 부형제, 결합제, 습윤제, 붕괴제, 운할제 등과 같은 약학 첨가제와 혼합됨으로써, 본 화합물은 약학 제제로 제형될 수 있다. 주사제의 경우, 적절한 담체와 함께 살균 처리가 수행되어 제제가 수득된다.

<611> 투여량은 질환의 상태, 투여 경로, 및 환자의 연령 또는 체중에 따라 달라지며, 성인에게 경구 투여되는 경우 통상 0.1 내지 100 mg/kg/일, 바람직하게는 1 내지 20 mg/kg/일이다.

<612> 이하에서는 하기의 실시예 및 시험예를 통해 본 발명에 대해 보다 상세히 설명할 것이나, 본 발명이 그에 한정되는 것은 아니다.



<613> 실시예에서는, 다음의 약어들이 사용된다.

<614> Me: 메틸

<615> Et: 에틸

<616> nPr: n-프로필

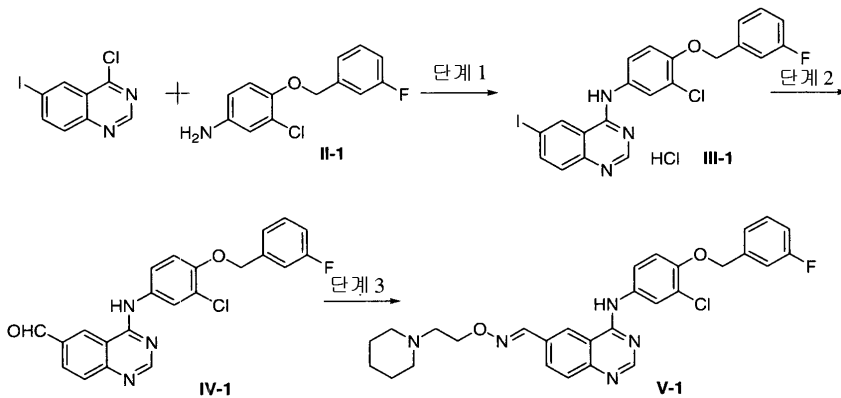
<617> iPr: 아이소프로필

<618> Ph: 페닐

**실시예**

<619> 실시예 1

<620> [화학식 58]



<621>

<622> (단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 (III-1) 하이드로클로라이드의 합성

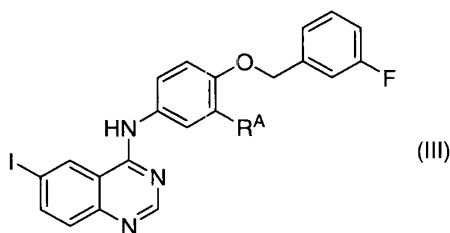
<623> 테트라하이드로퓨란 180 ml에 4-클로로-6-아이오도퀴나졸린 (6.0 g) 및 3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)아닐린 (II-1, 5.2 g)을 용해한 다음, 3 시간 동안 가열 환류하였다. 침전물을 여과시킨 후 테트라하이드로퓨란으로 세정하여 4-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 하이드로클로라이드 (III-1, 10.5 g)를 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO δ): 11.47 (1H, brs), 9.25 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.36 (1H, dd, J= 1.8 Hz, J= 8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J= 2.7 Hz), 7.71 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J= 2.7 Hz, J= 8.7 Hz), 7.48 (1H, dt, J= 6.0 Hz, J= 7.8 Hz), 7.37-7.30 (3H, m), 7.19 (1H, dt, J= 2.7 Hz, J= 8.7 Hz), 5.30 (2H, s).

<624>

<625> 다음의 화합물은 상기 제1단계와 같은 방법에 따라 합성하였다.

<626> [화학식 59]



<627>

<628> [표 1]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
III-2	-F	9.86(1H, s), 8.95(1H, d, J=1.5Hz), 8.61(1H, s), 8.11(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 7.89(1H, J=2.4Hz, J=13.5Hz), 7.60-7.49(2H, m), 7.45(1H, dd, J=6.3Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.23(3H, m), 7.19(1H, dt, J=8.4Hz, J=2.1Hz), 5.22(2H, s).
III-3	-OMe	11.26(1H, brs), 9.18(1H, s), 8.89(1H, s), 8.34(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.66(1H, d, J=8.7Hz), 7.46(1H, dt, J=6.3Hz, J=8.1Hz), 7.39(1H, d, J=2.1Hz), 7.34-7.25(3H, m), 7.22-7.13(1H, m), 7.13(1H, d, J=8.7Hz), 5.17(2H, s), 3.82(3H, s).

<629>

<630> (단계 2) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-포르밀퀴나졸린 (IV-1)의 합성

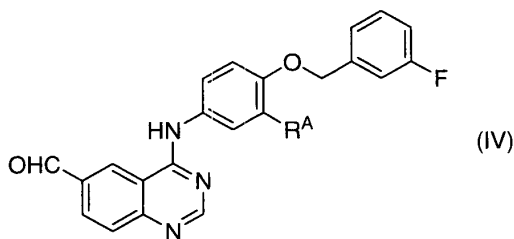
<631> 다이메틸포름아마이드 100 ml에 4-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 하이드로클로라이드 (III-1, 5.0 g), 및 나트륨 포르메이트 1.25 g을 용해한 후, 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (324 mg), 및 트라이에틸아민 (3.2 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시킨 후, 일산화탄소 대기 하에 80 °C에서 3 시간 동안 가열 교반하였다. 그 이후, 반응 혼합물을 빙수에 부은 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 염화나트륨 용액으로 세정한 다음, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조된 용액을 셀리트로 여과하고 농축한 후 에틸 아세테이트-헥산 (1:2)으로 분말화하여 4-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-포르밀퀴나졸린 (IV-1, 2.86 g)을 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO δ): 10.24 (1H, s), 10.13 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.27 (1H, br d, J= 8.7 Hz), 8.03 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.90 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J= 2.7 Hz, J= 8.7 Hz), 7.48 (1H, dt, J= 6.0 Hz, J= 8.4 Hz), 7.36-7.30 (2H, m), 7.30 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.19 (1H, br t, J= 8.7 Hz), 5.27 (2H, s).

<632>

<633> 다음의 화합물은 상기 제2단계와 같은 방법에 따라 합성하였다.

<634> [화학식 60]



<635>

<636> [표 2]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
IV-2	-F	10.24(1H, s), 10.14(1H, s), 9.16(1H, s), 8.69(1H, s), 8.26(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.94-7.85(2H, m), 7.55(1H, br d, J=9.0Hz), 7.47(1H, dt, J=6.3Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.26(3H, m), 7.23-7.15(1H, m), 5.23(2H, s).
IV-3	-OMe	10.13(2H, s), 9.18(1H, s), 8.64(1H, s), 8.25(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.38(3H, m), 7.34-7.26(2H, m), 7.22-7.12(1H, m), 7.07(1H, d, J=8.7Hz), 5.14(2H, s), 3.83(3H, s).

<637>

<638> (단계 3) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(1-피페리딜)에톡시이미노)퀴나졸린 (V-1)의 합

성

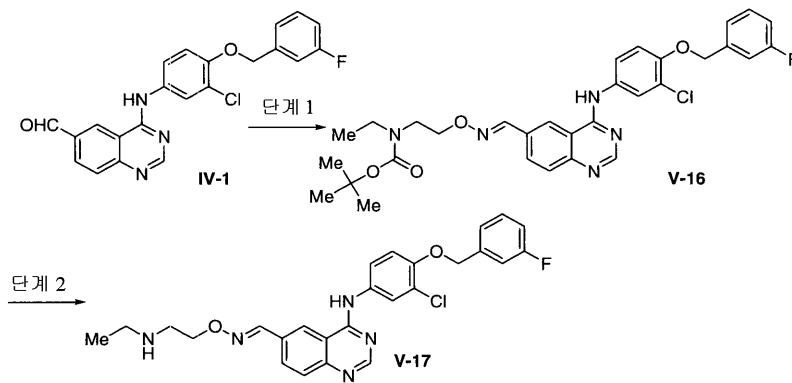
<639> 테트라하이드로퓨란 (2 ml)과 물 (0.1 ml)의 혼합물에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-포르밀퀴나졸린 (IV-1, 50 mg) 및 2-(1-피페리딜)에톡시아민 다이하이드로클로라이드 (36.5 mg)를 용해한 후, 그 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 포화 수용액, 및 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 농축 후, 잔류물을 아미노 컬럼을 사용하는 크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트 = 2:3으로 용출)로 정제하고 박층 크로마토그래피로 추가로 재정제하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(1-피페리딜)에톡시아미노)퀴나졸린 (V-1, 13 mg)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.95 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.10 (1H, d, J= 9.3 Hz), 8.00 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J= 8.7Hz), 7.72 (1H, dd, J= 9.0 Hz, J= 2.1 Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 7.36-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.19 (1H, br t, J= 9.0 Hz), 5.26 (2H, s), 4.28 (2H, t, J= 6.0 Hz), 2.63 (2H, t, J= 6.0 Hz), 2.41 (4H, t, J= 4.8 Hz), 1.50 (4H, quin, J= 5.3 Hz), 1.45-1.35 (2H, m).

<640>

<641> 실시예 2

<642> [화학식 61]



<643>

<644> (단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(N-(t-부톡시카보닐)-N-에틸아미노)에틸옥시아미노)퀴나졸린 (V-16)의 합성

<645> 테트라하이드로퓨란 (1.5 ml)에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-포르밀퀴나졸린 (IV-1, 120 mg) 및 N-(t-부톡시카보닐)에틸아미노에톡시아민 (110 mg)을 용해하고 2 mol/L 염산 134 ml를 첨가한 다음, 그 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 중탄산나트륨 수용액에 부은 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 수득된 잔류물을 아미노 컬럼 크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트 = 1:1로 용출)로 정제하고 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트 = 1:1로 용출)로 추가로 재정제하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(N-(t-부톡시카보닐)-N-에틸아미노)에틸옥시아미노)퀴나졸린 (V-16, 96 mg)을 황색 점성 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.93 (1H, s), 8.63 (1H, brs), 8.60 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.12 (1H; dd, J= 1.2 Hz, J= 9.0 Hz), 8.01 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 8.4 Hz), 7.48 (1H, dt, J= 6.0 Hz, J= 8.1 Hz), 7.36-7.30 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.23-7.14 (1H, m), 5.26 (2H, s), 4.26 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.50 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.23 (2H, q, J= 6.9 Hz), 1.38 (9H, s), 1.12-1.00 (3H, m).

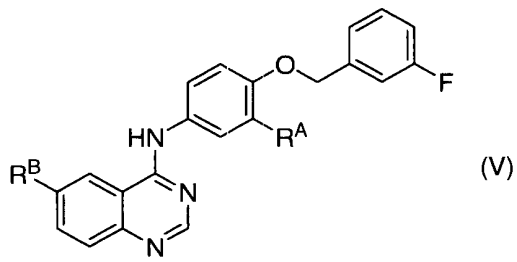
<646>

<647>

다음의 화합물은 상기 제1단계와 같은 방식에 따라 합성하였다.

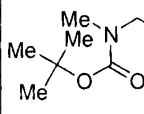
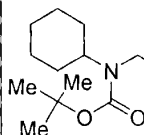
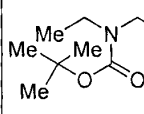
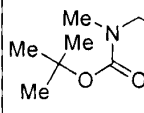
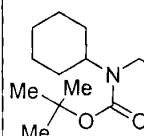
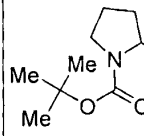
<648>

[화학식 62]



<649>

<650> [표 3]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-18	Cl		9.92(1H, s), 8.62(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.12(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz), 7.47(1H, dt, J=6.0Hz, J=7.8Hz), 7.36-7.30(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.23-7.14(1H, m), 5.26(2H, s), 4.28(2H, t, J=5.7Hz), 3.57-3.48(2H, m), 2.84(3H, brs), 1.36(9H, s).
V-19	Cl		9.92(1H, s), 8.63(1H, s), 8.60(1H, s), 8.33(1H, s), 8.12(1H, dd, J=1.5Hz, J=9.0Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.47(1H, dt, J=6.0Hz, J=7.8Hz), 7.36-7.30(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.22-7.14(1H, m), 5.26(2H, s), 4.21(2H, t, J=6.0Hz), 3.8-3.5(1H, brs), 3.48-3.37(2H, m), 1.8-1.4(6H, m), 1.35-1.0(4H, m).
V-20	OMe		9.83(1H, s), 8.64(1H, s), 8.57(1H, s), 8.34(1H, s), 8.12(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.78(1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.36(3H, m), 7.34-7.26(2H, m), 7.21-7.13(1H, m), 7.06(1H, d, J=8.7Hz), 5.13(2H, s), 4.26(2H, t, J=5.7Hz), 3.82(3H, s), 3.50(2H, t, J=5.7Hz), 3.23(2H, q, J=7.2Hz), 1.38(9H, s), 1.12-1.02(3H, m).
V-21	OMe		9.84(1H, s), 8.63(1H, s), 8.56(1H, s), 8.36(1H, s), 8.12(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.35(3H, m), 7.33-7.25(2H, m), 7.20-7.12(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.7Hz), 5.13(2H, s), 4.27(2H, t, J=5.7Hz), 3.82(3H, s), 3.55-3.47(2H, m), 2.84(3H, brs), 1.36(9H, s).
V-22	OMe		9.82(1H, s), 8.64(1H, s), 8.56(1H, s), 8.33(1H, s), 8.11(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.78(1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.36(3H, m), 7.33-7.26(2H, m), 7.21-7.12(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.7Hz), 5.13(2H, s), 4.21(2H, t, J=6.6Hz), 3.82(3H, s), 3.8-3.5(1H, m), 3.47-3.35(2H, m), 1.8-1.35(6H, m), 1.41(9H, s), 1.35-0.95(4H, m).
V-28	Cl		9.91(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.36(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.7Hz), 8.01(1H, brs), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.52-7.44(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, dt, J=8.1Hz, J=2.4Hz), 5.26(2H, s), 4.28(1H, brs), 4.17(1H, dd, J=10.5Hz, J=6.9Hz), 4.00(1H, brs), 3.25(3H, br), 1.92(3H, br), 1.80(1H, br), 1.43(9H, s)

<651>

<652> (단계 2) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(N-에틸아미노)에틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-17)의 합성

<653> 클로로포름 (1.8 ml)에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(N-(t-부톡시카보닐)-N-에틸아미노)에틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-16, 54 mg)을 용해하고, 트라이플루오로아세트산 (1.8 ml)을 첨가한 다음, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 농축한 후 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액, 물, 및 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 농축 후, 결정질 잔류물을 다이클로로메탄-헥산 (1:4) 혼합물로 세정하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(N-에틸아미노)에틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-17, 28 mg)을 백색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.96 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.60 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.01 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.80 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 7.36-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.23-7.14 (1H, m), 5.26 (2H, s), 4.26 (2H, t, J= 6.0 Hz), 2.93 (2H, t, J= 6.0 Hz), 2.66 (2H, q, J= 7.2 Hz), 1.05 (3H, t, J= 7.2 Hz).

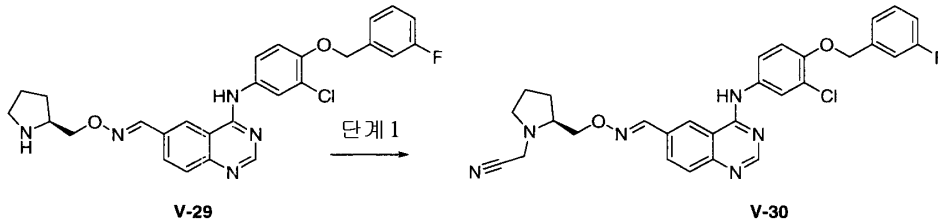
<654>

<655>

실시예 3

<656>

[화학식 63]



<657>

<658>

(단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(N-시아노메틸피롤리딘-2-일)메톡시이미노)메틸퀴나졸린 (V-30)의 합성

<659>

N,N-다이메틸아세트아마이드 0.4 mL에 화합물 V-29 40 mg 및 아이오도아세트니트릴 8 mL를 용해하고 탄산칼륨 15 mg을 첨가한 다음, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 후, 염화나트륨 수용액을 첨가한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Presep (등록상표)에 통과시켜 탈수시킨 후 여과물을 농축하였다. 농축된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (핵산: 에틸 아세테이트 = 2:1로 용출)로 정제하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(N-시아노메틸피롤리딘-2-일)메톡시이미노)메틸퀴나졸린 (V-30) 35 mg을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.92 (1H, s), 8.62 (1H, d, J= 1.5 Hz), 8.58 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.09 (1H, dd, J= 8.7 Hz, J= 1.5 Hz), 7.99 (1H, d, J= 2.6 Hz), 7.78 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 9.0 Hz, J= 2.6 Hz), 7.49-7.42 (1H, m), 7.33-7.25 (3H, m), 7.16 (1H, dt, J= 8.1 Hz, J= 1.8 Hz), 5.24 (2H, s), 4.17 (2H, d, J= 5.7 Hz), 3.97 (1H, d, J= 17 Hz), 3.90 (1H, d, J= 17 Hz), 3.00-2.89 (2H, m), 2.01-1.89 (1H, m), 1.78-1.54 (3H, m).

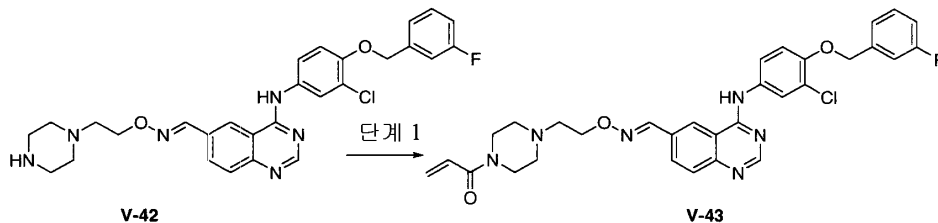
<660>

<661>

실시예 4

<662>

[화학식 64]



<663>

<664>

(단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(4-아크릴로일-1-피페라진-1-일)에톡시이미노)메틸퀴나졸린 (V-43)의 합성

<665>

테트라하이드로푸란 1.5 mL에 화합물 V-42 40 mg 및 아크릴로일 클로라이드 6 mL를 용해한 다음, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 후, 염화나트륨 포화 수용액을 첨가한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 CHEM ELUT (상품명)에 통과시켜 탈수시킨 후, 여과물을 농축하였다. 농축된 잔류물을 크로마토그

래피 (1 % 메탄올 함유 에틸 아세테이트로 용출)로 정제한 후 수득된 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 (6:1)로 응고시켜 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(4-아크릴로일-1-피페라진-1-일)에톡시이미노)메틸퀴나졸린 (V-43) 20 mg을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.95 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.10 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.78 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.72 (1H, dd, J= 9.0 Hz, 2.7 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.26-7.35 (3H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J= 16.5 Hz, 10.2 Hz), 6.10 (1H, dd, J= 16.5 Hz, 2.4 Hz), 6.17 (1H, dd, J= 10.5 Hz, 2.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.32 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.55 (4H, m), 2.72 (2H, t, J= 5.7 Hz), 2.50 (4H, m)

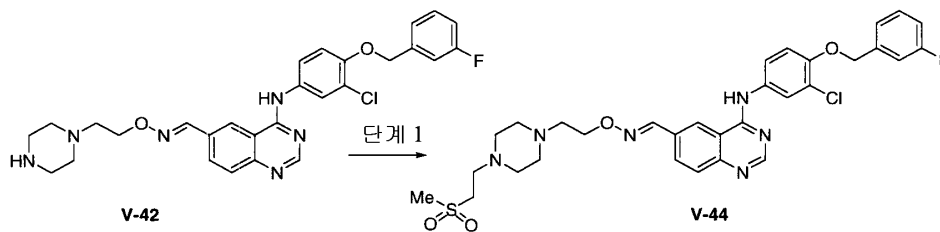
<666>

실시예 5

<667>

[화학식 65]

<668>



<669>

(단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(4-(2-메탄설포닐에틸)-1-피페라진-1-일)에톡시이미노)메틸퀴나졸린 (V-44)의 합성

<670>

테트라하이드로퓨란 1 mL에 w화합물 V-42 25 mg 및 메틸비닐설폰 4 mL를 용해한 다음, 실온에서 21 시간 동안 교반하였다. 추가로, 메틸비닐설폰 4 mL를 첨가한 다음 실온에서 29 시간 동안 교반하였다.

<671>

반응 후, 염화나트륨 포화 수용액을 첨가한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 및 염화나트륨 포화 수용액으로 순차적으로 세정한 후 황산마그네슘으로 건조시켰다. 농축된 잔류물을 아미노 컬럼을 사용하는 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)로 정제한 후 수득된 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 (6:1)로 응고시켜 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(2-(4-(2-메탄설포닐에틸)-1-피페라진-1-일)에톡시이미노)메틸퀴나졸린 (V-44) 15 mg을 수득하였다.

<672>

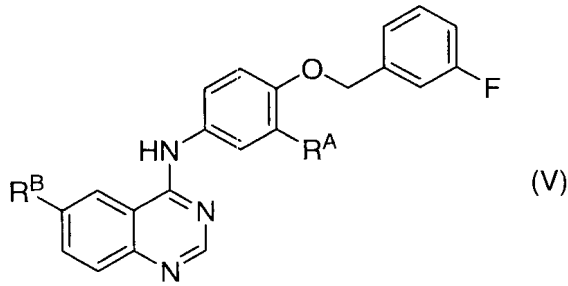
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.95(1H, s), 8.63(1H, s), 8.59(1H, s), 8.34(1H, s), 8.10(1H, d, J= 9.6 Hz), 8.00 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 8.7 Hz, 2.7 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 5.26 (2H, s), 4.29 (2H, t, J= 6.0 Hz), 3.27 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.02 (3H, s), 2.67-2.70 (4H, m), 2.46 (8H, m)

<673>

다음의 화합물은 실시예 1 내지 5와 같은 방법에 따라 합성하였다.

<674>

<675> [화학식 66]



<676>

<677> [표 4]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-2	Cl		11.69(1H, s), 11.11(1H, brs), 8.84(1H, s), 8.83(1H, s), 8.29(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.7Hz), 7.95(1H, d, J=2.7Hz), 7.88(1H, d, J=8.7Hz), 7.67(1H, dd, J=2.3Hz, J=9.2Hz), 7.48(1H, dt, J=6.0Hz, J=7.8Hz), 7.37-7.29(3H, m), 7.20(1H, br t, J=9.2Hz), 5.30(2H, s).
V-3	Cl		9.96(1H, s), 8.65(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.10(1H, br d, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.48(1H, dt, J=6.0Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.31(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, br t, J=8.7Hz), 5.26(2H, s), 3.98(3H, s).
V-4	Cl		9.95(1H, s), 8.63(1H, s), 8.60(1H, s), 8.36(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.2Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.72(1H, dd, J=2.6Hz, J=8.9Hz), 7.48(1H, dt, J=6.0Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.29(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, dt, J=2.4Hz, J=8.6Hz), 5.27(2H, s), 3.97(2H, d, J=6.9Hz), 2.05(1H, m), 0.95(6H, d, J=6.9Hz).
V-5	Cl		9.96(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.39(1H, s), 8.11(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.48(1H, dt, J=6.3Hz, J=7.8Hz), 7.36-7.29(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, dt, J=2.2Hz, J=8.6Hz), 6.08(1H, ddt, J=17.4Hz, J=10.5Hz, J=5.7Hz), 5.38(1H, ddd, J=17.4Hz, J=3.6Hz, J=1.8Hz), 5.30-5.24(1H, m), 5.26(2H, s), 4.72(2H, dt, J=5.7Hz, J=1.5Hz).
V-6	Cl		9.95(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.35(1H, s), 8.11(1H, br d, J=8.7Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.36-7.31(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.3Hz), 7.19(1H, br t, J=8.4Hz), 5.26(2H, s), 4.29(2H, t, J=6.3Hz), 2.810(2H, t, J=4.8Hz), 2.6-2.5(4H, m), 1.75-1.65(4H, m).
V-7	Cl		9.95(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.35(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.5Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, J=2.7Hz), 7.48(1H, dt, J=6.0Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.31(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.3Hz), 7.19(1H, br t, J=9.0Hz), 5.27(2H, s), 4.31(2H, t, J=5.7Hz), 3.58(4H, t, J=5.1Hz), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 2.46(4H, t, J=4.5Hz).

<678>



<679>

[표 5]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-8	-Cl		9.94(1H, s), 8.63(1H, s), 8.59(1H, s), 8.33(1H, s), 8.10(1H, br d, J=7.2Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=8.7Hz, J=2.1Hz), 7.47(1H, dt, J=6.3Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.31(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.18(1H, br t, J=9.0Hz), 5.26(2H, s), 4.23(2H, t, J=6.3Hz), 3.57(4H, t, J=4.5Hz), 2.45-2.35(6H, m), 1.87(2H, quin, J=6.8Hz).
V-9	-Cl		9.95(1H, s), 8.63(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.5Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz, J=2.7Hz), 7.48(1H, dt, J=6.0Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.31(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.18(1H, dt, J=2.4Hz, J=8.4Hz), 5.26(2H, s), 4.28(2H, t, J=5.7Hz), 2.63(2H, t, J=5.7Hz), 2.23(6H, s).
V-10	-Cl		9.93(1H, s), 8.63(1H, s), 8.60(1H, s), 8.33(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.5Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=2.7Hz, J=8.7Hz), 7.47(1H, dt, J=5.7Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.31(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.3Hz), 7.18(1H, dt, J=8.7Hz, J=2.7Hz), 5.26(2H, s), 4.25(2H, t, J=6.2Hz), 2.79(2H, brs), 2.57(4H, q, J=6.6Hz), 0.99(6H, t, J=7.1Hz).
V-11	-Cl		9.91(1H, s), 8.61(1H, d, J=1.5Hz), 8.60(1H, s), 8.31(1H, s), 8.12(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz), 7.47(1H, dt, J=5.7Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.31(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.3Hz), 7.18(1H, dt, J=8.7Hz, J=2.7Hz), 5.26(2H, s), 4.10(2H, t, J=6.9Hz), 3.01(2H, quin, J=6.3Hz), 2.74(2H, t, J=6.9Hz), 1.99(12H, d, 6.3Hz).
V-12	-F		9.94(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.11(1H, d, J=8.8Hz), 7.88(1H, d, J=13.2Hz), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.44(2H, m), 7.36-7.24(3H, m), 7.19(1H, br t, J=8.8Hz), 5.18(2H, s), 4.32-4.27(2H, m), 2.82-2.74(2H, m), 2.55-2.48(4H, m), 1.73-1.65(4H, m).
V-13	-OMe		9.84(1H, s), 8.64(1H, d, J=1.5Hz), 8.55(1H, s), 8.34(1H, s), 8.09(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.49-7.36(3H, m), 7.33-7.26(2H, m), 7.20-7.12(1H, m), 7.05(1H, d, J=9.0Hz), 5.13(2H, s), 4.28(2H, t, J=6.0Hz), 3.82(3H, s), 2.76(2H, t, J=6.0Hz), 2.54-2.46(4H, m), 1.76-1.62(4H, m).

<680>

<681>

[표 6]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-23	Cl		9.96(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.11(1H, dd, J=1.2Hz, J=8.4Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz), 7.48(1H, dt, J=6.0Hz, J=8.4Hz), 7.36-7.30(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.23-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.24(2H, t, J=5.7Hz), 2.81(2H, t, J=5.7Hz), 2.33(3H, s).
V-24	Cl		9.95(1H, s), 8.65(1H, d, J=1.2Hz), 8.60(1H, s), 8.35(1H, s), 8.11(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.73(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.47(1H, dt, J=6.0Hz, J=8.1Hz), 7.36-7.30(2H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.23-7.14(1H, m), 5.26(2H, s), 4.25(2H, t, J=5.7Hz), 2.95(2H, t, J=5.7Hz), 2.55-2.4(1H, m), 1.9-1.8(2H, m), 1.75-1.62(2H, m), 1.6-1.5(1H, m), 1.3-0.97(5H, m).
V-25	OMe		9.86(1H, s), 8.64(1H, s), 8.56(1H, s), 8.34(1H, s), 8.10(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.5-7.35(3H, m), 7.34-7.26(2H, m), 7.21-7.13(1H, m), 7.06(1H, d, J=8.7Hz), 5.13(2H, s), 4.23(2H, t, J=6.0Hz), 3.82(3H, s), 2.86(2H, t, J=6.0Hz), 2.59(2H, q, J=7.2Hz), 1.02(3H, t, J=7.2Hz).
V-26	OMe		9.86(1H, s), 8.64(1H, s), 8.56(1H, s), 8.33(1H, s), 8.10(1H, d, J=8.7Hz), 7.77(1H, d, J=9.0Hz), 7.50-7.35(3H, m), 7.33-7.26(2H, m), 7.21-7.13(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 5.13(2H, s), 4.23(2H, t, J=5.7Hz), 3.82(3H, s), 2.81(2H, d, J=6.0Hz), 2.33(3H, s).
V-27	Ome		9.86(1H, s), 8.64(1H, s), 8.56(1H, s), 8.34(1H, s), 8.09(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.35(3H, m), 7.33-7.26(2H, m), 7.21-7.13(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.7Hz), 5.13(2H, s), 4.22(2H, t, J=5.7Hz), 3.82(3H, s), 2.88(2H, t, J=5.7Hz), 2.45-2.35(1H, m), 1.88-1.76(2H, m), 1.72-1.62(2H, m), 1.6-1.5(2H, m), 1.3-0.93(4H, m).
V-29	Cl		9.94(1H, s), 8.65(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.35(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.2Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, J=2.1Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.18(1H, dt, J=8.1Hz, J=1.5Hz), 5.26(2H, s), 4.12(2H, d, J=6.3Hz), 3.53-3.44(1H, m), 2.96-2.82(2H, m), 1.94-1.64(3H, m), 1.53-1.41(1H, m)

<682>

<683>

[표 7]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-30	-Cl		9.95(1H, s), 8.64(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.11(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=8.4Hz, J=1.8Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.15-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.31(2H, t, J=5.7Hz), 3.08-3.10(4H, m), 3.02-3.04(4H, m), 2.91(2H, t, J=5.7Hz)
V-31	-Cl		9.95(1H, s), 8.63(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.11(1H, d, J=9.3Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.4Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.23(2H, t, J=6.3Hz), 3.09-3.07(4H, m), 2.92-2.90(4H, m), 2.59(2H, t, J=6.9Hz), 1.90-1.85(2H, m)
V-32	-Cl		9.94(1H, s), 8.64(1H, s), 8.59(1H, s), 8.33(1H, s), 8.10(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.15-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.22(2H, t, J=6.3Hz), 2.49-2.51(6H, m), 1.78-1.83(2H, m), 0.95(6H, t, J=7.2Hz)
V-33	-Cl		9.94(1H, s), 8.61(1H, s), 8.59(1H, s), 8.31(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.4Hz, 1.5Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=9.3Hz, 2.7Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.15-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.50-4.56(1H, m), 3.57(4H, t, J=4.8Hz), 2.59-2.65(2H, m), 2.46(4H, m), 1.31(3H, d, J=6.0Hz)
V-34	-Cl		9.95(1H, s), 8.65(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.12(1H, dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz, J=2.4Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.27-7.35(3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.25(2H, t, J=5.4Hz), 3.25(2H, t, J=6.9Hz), 3.02(3H, s), 2.99(2H, t, J=6.9Hz), 2.89(2H, t, J=5.7Hz)
V-35	-Cl		9.95(1H, s), 8.65(1H, s), 8.60(1H, s), 8.36(1H, s), 8.12(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 7.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.27-7.35(3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.04-4.09(2H, m), 3.20-3.26(2H, m), 2.98-3.08(6H, m), 1.06(3H, d, J=6.3Hz)

<684>

<685>

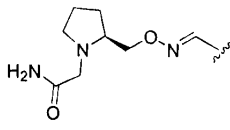
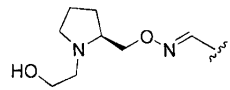
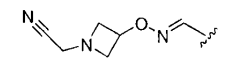

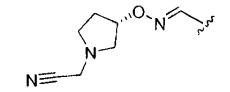
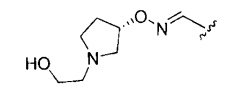
[표 8]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-36	-Cl		9.95(1H, s), 8.63(1H, s), 8.60(1H, s), 8.32(1H, s), 8.13(1H, d, J=9.0Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.72(1H, dd, J=9.3Hz, 2.7Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.27-7.35(3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.40-4.46(1H, m), 3.27(2H, t, J=6.9Hz), 2.99-3.02(5H, m), 2.74-2.90(2H, m), 1.30(3H, d, J=6.6Hz)
V-37	-Cl		9.95(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.11(1H, dd, J=9.0Hz, 1.2Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.25 (2H, t, J=6.3Hz), 3.25(2H, t, J=7.2Hz), 3.03 (3H, s), 2.98(2H, t, J=6.9Hz), 2.70(2H, t, J=6.9Hz), 1.84-1.91(2H, m)
V-38	-Cl		9.96(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.35(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7Hz, 1.5Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.73(1H, dd, J=9.0Hz, 2.7Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.27-7.35 (3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.25 (2H, t, J=5.4Hz), 3.38-3.46(4H, m), 2.91(2H, t, J=5.7Hz), 2.73(2H, t, J=5.4Hz), 1.09(3H, t, J=6.9Hz)
V-39	-Cl		9.96(1H, s), 8.63(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.5Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, J=2.4Hz), 7.52-7.44 (1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.20(1H, dt, J=9.3Hz, J=2.7Hz), 5.27(2H, s), 4.37(2H, t, J=6.0Hz), 3.51(2H, t, J=6.0Hz)
V-40	-Cl		9.95(1H, s), 8.64(1H, brs), 8.59(1H, s), 8.40 (1H, s), 8.09(1H, d, J=6.6Hz), 8.01(1H, brs), 7.78(1H, d, J=6.3Hz), 7.72(1H, d, J=6.3Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 5.26(2H, s), 5.09(1H, m), 3.69(2H, t-like, J=5.1Hz), 3.60(2H, t-like, J=5.1Hz)
V-41	-Cl		9.93(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.59(1H, s), 8.30 (1H, s), 8.11(1H, d, J=6.3Hz), 8.00(1H, d, J=1.5Hz), 7.79(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, dd, J=6.6Hz, J=1.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=5.7Hz), 5.26(2H, s), 4.88(1H, brs), 3.01-2.88(3H, m), 2.79-2.73(1H, m), 1.99-1.85(2H, m)
V-42	-Cl		9.95(1H, s), 8.63(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.35 (1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.5Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9.3Hz, J=2.7Hz), 7.52-7.44 (1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, dt, J=9.3Hz, J=2.7Hz), 5.27(2H, s), 4.29(2H, t, J=6.0Hz), 2.69(4H, t, J=4.8Hz), 2.63(2H, t, J=6.0Hz), 2.39(4H, brs)

<686>

<687>

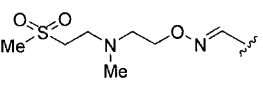
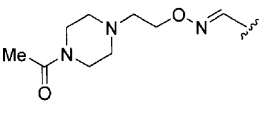
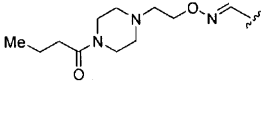
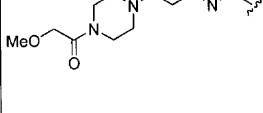
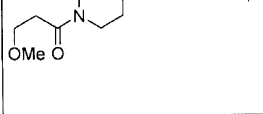
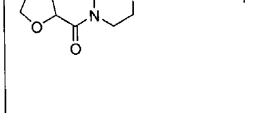
[표 9]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-45	-Cl		9.93(1H, s), 8.63(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.33(1H, s), 8.10(1H, d, J=6.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.5Hz), 7.79(1H, d, J=6.6Hz), 7.73(1H, d, J=6.9Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(2H, m), 7.08(1H, brs), 5.26(2H, s), 4.20(1H, dd, J=8.1Hz, J=4.2Hz), 4.13(1H, dd, J=8.1Hz, J=4.2Hz), 3.38(1H, d, J=12Hz), 3.08-2.93(3H, m), 2.38(1H, m), 1.99-1.89(1H, m), 1.76-1.57(3H, m)
V-46	-Cl		9.93(1H, s), 8.63(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.34(1H, s), 8.11(1H, d, J=6.6Hz), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=6.6Hz), 7.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, m), 5.27(2H, s), 4.38(1H, brs), 4.19(1H, dd, J=8.1Hz, J=4.2Hz), 4.03(1H, dd, J=8.1Hz, J=4.2Hz), 3.49(2H, dd, J=9.3Hz, J=4.5Hz), 3.09-3.05(1H, m), 2.95-2.90(1H, m), 2.84-2.82(1H, m), 2.47-2.40(1H, m), 2.29-2.22(1H, m), 1.91-1.85(1H, m), 1.73-1.57(3H, m)
V-47	-Cl		9.94(1H, s), 8.66(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.43(1H, s), 8.12(1H, d, J=6.6Hz), 8.01(1H, d, J=1.2Hz), 7.79(1H, d, J=6.9Hz), 7.72(1H, d, J=6.6Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.0Hz), 5.27(2H, s), 4.97(1H, m), 3.74(2H, s), 3.68(2H, t-like, J=5.1Hz), 3.37(2H, t-like, J=5.1Hz)
V-48	-Cl		9.95(1H, s), 8.64(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.39(1H, s), 8.09(1H, d, J=6.6Hz), 8.01(1H, brs), 7.79(1H, d, J=6.3Hz), 7.73(1H, d, J=6.6Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.6Hz), 5.26(2H, s), 4.92(1H, m), 4.42(1H, brs), 3.62(2H, t, J=5.4Hz), 3.14(2H, t, J=5.4Hz), 2.54(2H, t, J=4.5Hz)
V-49	-Cl		9.94(1H, s), 8.63(1H, brs), 8.60(1H, s), 8.32(1H, s), 8.11(1H, d, J=6.6Hz), 8.01(1H, d, J=1.8Hz), 7.79(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, dd, J=6.9Hz, J=1.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 5.26(2H, s), 4.95(1H, brs), 3.87(2H, s), 2.91-2.81(3H, m), 2.57-2.51(1H, m), 2.30-2.21(1H, m), 2.00-1.91(1H, m)
V-50	-Cl		9.95(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.59(1H, s), 8.32(1H, s), 8.10(1H, d, J=6.3Hz), 8.00(1H, brs), 7.79(1H, d, J=6.3Hz), 7.72(1H, d, J=6.3Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.0Hz), 5.26(2H, s), 4.89(1H, brs), 4.45(1H, brs), 3.49(3H, m), 2.82-2.75(3H, m), 2.41-2.39(1H, m), 2.17(1H, m), 1.86(1H, brs)

<688>

<689>

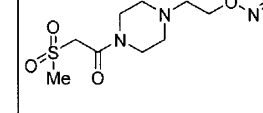
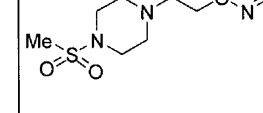
[표 10]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-51	-Cl		9.94(1H, s), 8.64(1H, s), 8.60(1H, s), 8.33(1H, s), 8.12(1H, d, J=10.2Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.29(2H, t, J=5.7Hz), 3.27(2H, t, J=7.2Hz), 3.02(3H, s), 2.84(2H, t, J=6.9Hz), 2.75(2H, t, J=5.7Hz), 2.29(3H, s)
V-52	-Cl		9.94(1H, s), 8.64(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.7Hz, 1.5Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.78(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.15-7.21(1H, m), 5.26(2H, s), 4.32(2H, t, J=5.7Hz), 3.42-3.43(4H, m), 2.71(2H, t, J=5.7Hz), 2.41(4H, t, J=5.1Hz), 1.98(3H, s)
V-53	-Cl		9.95(1H, s), 8.63(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz), 8.00(d, 1H, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.71(1H, dd, J=9.3Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.15-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.32(2H, t, J=5.4Hz), 3.43-3.45(4H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.41-2.46(4H, m), 2.26(2H, t, J=7.2Hz), 1.43-1.56(2H, m), 0.87(3H, t, J=7.5Hz)
V-54	-Cl		9.94(1H, s), 8.63(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.7Hz, 1.5Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.15-7.21(1H, m), 5.26(2H, s), 4.32(2H, t, J=5.7Hz), 4.06(3H, s), 3.37-3.42(4H, m), 3.27(2H, s), 2.71(2H, t, J=5.7Hz), 2.46(4H, m)
V-55	-Cl		9.94(1H, s), 8.63(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.7Hz, 1.5Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.15-7.21(1H, m), 5.26(2H, s), 4.32(2H, t, J=5.7Hz), 3.53(2H, t, J=6.6Hz), 3.43-3.47(4H, m), 3.21(3H, s), 2.71(2H, t, J=6.0Hz), 2.55(2H, t, J=6.6Hz), 2.42-2.50(4H, m)
V-56	-Cl		9.94(1H, s), 8.64(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.7Hz, 1.5Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 7.71(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.15-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.61-4.66(1H, m), 4.32(2H, t, J=5.7Hz), 3.68-3.80(2H, m), 3.44-3.54(4H, m), 2.71(2H, 5.7Hz), 2.44-2.50(4H, m), 1.95-2.04(2H, m), 1.75-1.86(2H, m)

<690>

<691>

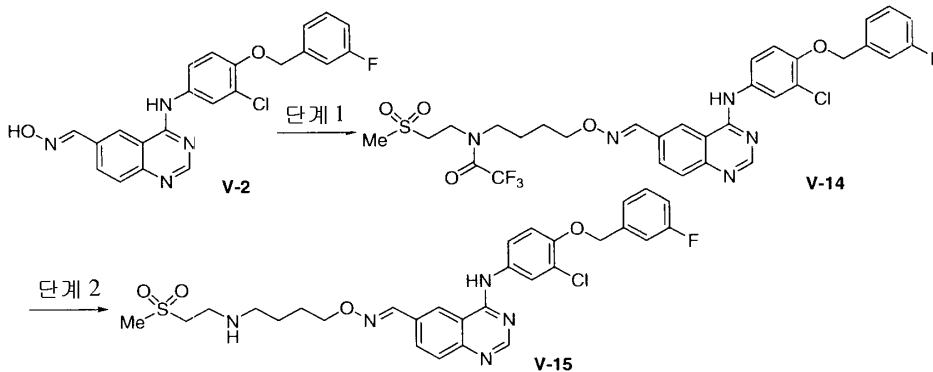
[표 11]

화합물 No.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
V-57	-Cl		9.94(1H, s), 8.64(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.10(1H, dd, J=8.7Hz, 1.2Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.16-7.21(1H, m), 5.26(2H, s), 4.45(2H, s), 4.32(2H, t, J=5.4Hz), 3.49-3.53(4H, m), 3.09(3H, s), 2.72(2H, t, J=5.7Hz), 2.44-2.50(4H, m)
V-58	-Cl		9.95(1H, s), 8.64(1H, s), 8.59(1H, s), 8.35(1H, s), 8.10(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz), 7.78(1H, d, J=8.7Hz), 7.69-7.73(1H, m), 7.44-7.51(1H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.26(2H, s), 4.31(2H, t, J=5.7Hz), 3.12(4H, t, J=5.1Hz), 2.87(3H, s), 2.75(2H, t, J=5.4Hz), 2.58(4H, t, J=5.3Hz)

<692>

<693> 실시예 6

<694> [화학식 67]



<695>

<696> (단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(4-(N-(2-(메탄설포닐)에틸)-N-(2,2,2-트라이플루오로아세트)아미노)부틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-14)의 합성

<697> N,N-다이메틸아세트아마이드 (1.5 ml)에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(하이드록시이미노)퀴나졸린 (V-2, 84 mg) 및 N-(4-브로모부틸)-N-(2-메탄설포닐)에틸-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드 (71 mg)를 용해하고 탄산칼륨 (41 mg)을 첨가한 다음, 60 °C에서 13 시간 동안 가열 교반하였다. 그 이후, 반응 혼합물을 0.5 M 시트르산에 부은 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트 = 1:4로 용출)로 정제하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(4-(N-(2-(메탄설포닐)에틸)-2,2,2-트라이플루오로아세트아아미도)부틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-14, 41 mg)을 얻은 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.94 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J= 8.4 Hz, J= 1.5 Hz), 8.00 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.78 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 2.3 Hz, J= 8.7 Hz), 7.47 (1H, dt, J= 6.0 Hz, J= 8.1 Hz), 7.36-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.18 (1H, dt, J= 2.0 Hz, J= 8.6 Hz), 5.26 (2H, s), 4.26-4.18 (2H, m), 3.79 (2H, t, J= 7.1 Hz), 3.60-3.44 (4H, m), 3.05 (3H, s), 1.78-1.66 (4H, m).

<698>

<699> (단계 2) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(4-(2-(메탄설포닐)에틸아미노)부틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-15)의 합성

<700> 테트라하이드로퓨란과 메탄올의 혼합물 (1:1) 2.6 ml에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(4-(N-(2-(메탄설포닐)에틸)-2,2,2-트라이플루오로아세트아아미도)부틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-14, 40 mg)을 용해하고 1 mol/L 수산화나트륨 수용액 86 ml를 첨가한 다음, 실온에서 14 시간 동안, 및 40 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 건조시킨 후 여과물을 농축하였다. 농축된 잔류물을 아미노 컬럼을 사용하는 크로마토그래피 (0 내지 3 % 메탄올 함유 에틸 아세테이트로 용출)로 정제한 후, 수득된 옅은 황색 오일을 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물로 분말화하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(4-(2-(메탄설포닐)에틸아미노)부틸옥시이미노)퀴나졸린 (V-15, 12 mg)을 얻은 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.95 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.11 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.72 (1H, br d, J= 9.0 Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 7.36-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.19 (1H, br t, J= 9 Hz), 5.26 (2H, s), 4.20 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.21 (2H, t, J= 6.9 Hz), 2.91 (2H, t, J= 6.6 Hz), 2.56 (2H, t, J= 6.9 Hz), 1.73 (2H, quin, J= 7 Hz), 1.51 (2H, quin, J= 7 Hz).

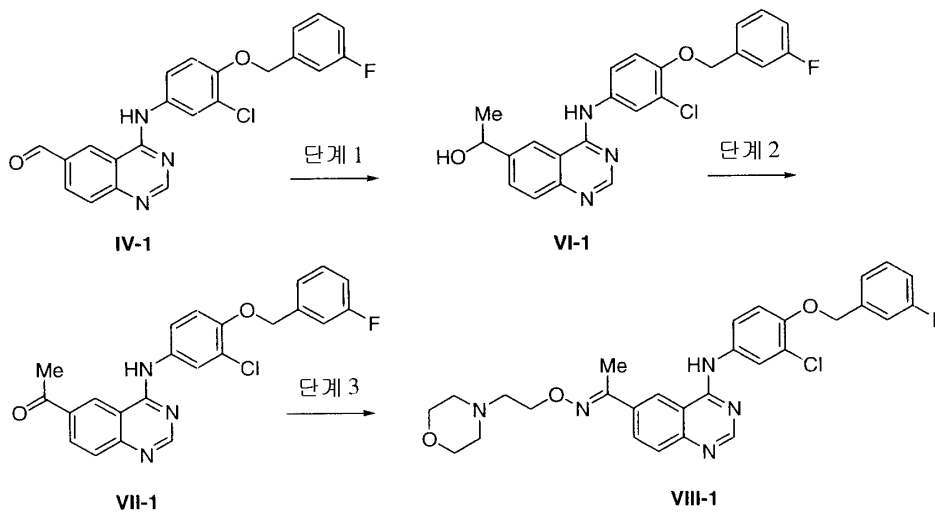
<701>

<702>

실시예 7

<703>

[화학식 68]



<704>

<705>

(단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-하이드록시에탄-1-일)퀴나졸린 (VI-1)의 합성

<706>

테트라하이드로퓨란 30 mL에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-포르밀퀴나졸린 (IV-1) 620 mg을 용해하고 그 용액을 질소 대기 하에 0 °C로 냉각시킨 후, 메틸마그네슘 브로마이드 (0.93 M 테트라하이드로퓨란 용액) 4.9 mL를 적가하였다. 질소 대기 하에 0 °C에서 1 시간 동안의 반응 후, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하여 층을 분리하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 순차적으로 세정한 후, 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 농축 후, 수득된 결정을 클로로포름으로 세정하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-하이드록시에탄-1-일)퀴나졸린 (VI-1) 330 mg을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO δ): 9.81 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.86 (1H, dd, J= 8.7 Hz, J= 1.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.51-7.44 (1H, m), 7.35-7.25 (3H, m), 7.18 (1H, dt, J= 8.4 Hz, J= 2.4 Hz), 5.44 (1H, d, J= 3.9 Hz), 5.26 (2H, s), 4.93 (1H, m), 1.45 (3H, d, J= 6.6 Hz)

<707>

<708>

(단계 2) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(에탄-4-온)퀴나졸린 (VII-1)의 합성

<709>

테트라하이드로퓨란 150 mL에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-하이드록시에탄-1-일)퀴나졸린 (VI-1) 360 mg을 용해하고 이산화망간 3.7 g을 첨가한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 후, 무기 물질을 여과하고 여과물을 농축하였다. 수득된 결정을 클로로포름으로 세정하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(에탄-4-온)퀴나졸린 (VII-1) 320 mg을 수득하였다.

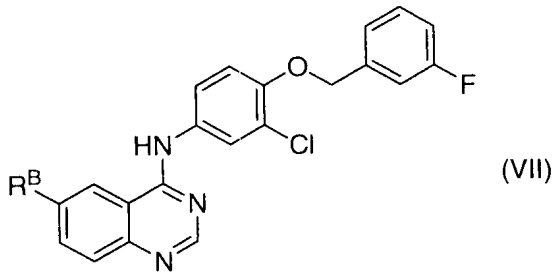


<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO δ): 10.18 (1H, s), 9.16 (1H, d, J= 1.5 Hz), 8.64 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J= 8.4 Hz, J= 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 8.7 Hz, J= 2.4 Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 7.35-7.29 (3H, m), 7.19 (1H, dt, J= 8.1 Hz, J= 2.7 Hz), 5.27 (2H, s), 2.74 (3H, s)

<710>

<711> 다음의 화합물은 상기 제1단계 및 제2단계와 같은 방식에 따라 합성하였다.



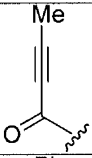


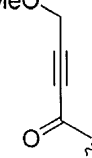
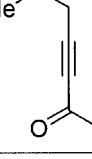
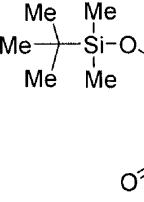
<712> [화학식 69]



<713>

<714>

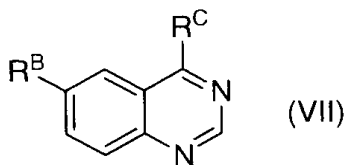
[표 12]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VII-2		10.17(1H, s), 9.17(1H, d, J=1.5Hz), 8.64(1H, s), 8.32(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.5Hz), 7.97(1H, d, J=2.7Hz), 7.84(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz, J=2.7Hz), 7.52-7.44(1H, m), 7.35-7.29(3H, m), 7.20(1H, dt, J=8.7Hz, J=2.7Hz), 5.28(2H, s), 3.22(2H, q, J=7.2Hz), 1.17(3H, t, J=7.2Hz)
VII-3		(CDCl <sub>3</sub> ) 8.76(1H, s), 8.65(1H, brs), 8.29(1H, d, J=9.0Hz), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, brs), 7.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.40-7.33(1H, m), 7.25-7.19(3H, m), 7.05-6.97(2H, m), 5.16(2H, s), 3.72-3.63(1H, m), 1.28(3H, d, J=1.8Hz), 1.26(3H, d, J=1.8Hz)
VII-4		10.34(1H, s), 9.23(1H, s), 8.66(1H, s), 8.44(1H, dd, J=9 Hz, J=1.5Hz), 7.99(1H, d, J=2.7Hz), 7.88(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9 Hz, J=2.4Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.14-7.36(4H, m), 5.28(2H, s), 2.28(3H, s)
VII-5		10.14(1H, s), 8.98(1H, s), 8.67(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7 Hz, J=0.9Hz), 7.98-7.82(4H, m), 7.78-7.58(4H, m), 7.52-7.43(1H, m), 7.36-7.14(4H, m), 5.26(2H, s)
VII-6		10.50(1H, s), 9.27(1H, s), 8.67(1H, s), 8.35(1H, d, J=9.3Hz), 7.99(1H, d, J=2.7Hz), 7.88(1H, brs), 7.70(1H, d, J=7.5Hz), 7.52-7.43(1H, m), 7.36-7.14(4H, m), 5.28(2H, s)
VII-8		10.36(1H, s), 9.26(1H, s), 8.67(1H, s), 8.44(1H, dd, J=8.7Hz, J=1.8Hz), 8.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.91(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, J=2.4Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.55(2H, s).
VII-9		10.4(1H, s), 9.24(1H, s), 8.67(1H, s), 8.46(1H, d, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 7.90(1H, d, J=8.7Hz), 7.70-7.80(1H, m), 7.44-7.54(1H, m), 7.15-7.40(4H, m), 5.27(2H, s), 2.64(2H, t, J=6.9Hz), 1.63-1.75(2H, m), 1.05(3H, t, J=7.5Hz)
VII-10		10.34(1H, s), 9.24(1H, s), 8.67(1H, s), 8.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, s), 7.88(1H, d, J=8.7Hz), 7.73(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.44(1H, m), 7.34-7.27(3H, m), 7.21-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.76(2H, s), 0.94(9H, s), 0.16(6H, s).

<715>

<716>

[화학식 70]



<717>

<718>

[표 13]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	R <sup>C</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VII-11			10.44(1H, s), 9.24(1H, s), 8.60(1H, s), 8.43(1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.17(2H, s), 7.87(1H, d, J=12.0Hz), 7.78-7.67(2H, m), 7.41-7.34(1H, m), 7.14-7.04(3H, m), 5.72(2H, s), 2.28(3H, s)
VII-12			10.47(1H, s), 9.29(1H, d, J=1.8Hz), 8.62(1H, s), 8.43(1H, dd, J=1.5Hz, J=9.0Hz), 8.21-8.17(2H, m), 7.89(1H, d, J=8.7Hz), 7.78-7.68(2H, m), 7.41-7.33(1H, m), 7.15-7.04(3H, m), 5.71(2H, s), 4.55(2H, s), 3.42(3H, s).
VII-13			10.44(1H, s), 9.25(1H, s), 8.73(1H, s), 8.44(1H, d, J=8.8Hz), 8.16(1H, s), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, dd, J=8.4, 16.0Hz), 6.95-6.86(2H, m), 6.82-6.77(1H, m), 5.15(2H, s), 2.27(3H, s).
VII-14			10.34(1H, s), 9.22(1H, s), 8.64-8.59(2H, m), 8.43-8.41(1H, m), 7.98(1H, s), 7.87-7.85(2H, m), 7.71-7.68(1H, m), 7.59-7.58(1H, m), 7.40-7.34(1H, m), 7.29-7.27(1H, m), 5.30(2H, s).
VII-15			9.21(1H, s), 8.64-8.58(2H, m), 8.45-8.39(1H, m), 7.97(1H, s), 7.88-7.84(1H, m), 7.71-7.66(1H, m), 7.45-7.51(1H, m), 7.27-7.23(1H, m), 7.29-7.27(1H, m), 5.30(2H, s).
VII-16			10.35(1H, s), 9.24(1H, s), 8.67(1H, s), 8.60(1H, d, J=4.4Hz), 8.42(1H, d, J=8.8Hz), 8.01(1H, s), 7.91-7.87(2H, m), 7.73-7.71(1H, m), 7.59(1H, d, J=8.0Hz), 7.39-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.55(2H, s), 3.42(3H, s).

<719>

<720>

[표 14]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	R <sup>C</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VII-17			10.32 (1H, s), 8.85(1H, s), 8.74(1H, s), 8.20(2H, d, J=6.0Hz), 8.01-7.96(4H, m), 7.87(1H, d, J=6.0Hz), 7.68-7.64 (3H, m), 3.56(3H, s).
VII-18			10.52(1H, s), 9.14(1H, s), 8.60(1H, s), 8.31(1H, d, J=8.4Hz), 8.40(2H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.78(5H, m), 7.52-7.43(3H, m), 4.37(2H, s), 3.24(3H, s).
VII-19			10.44(1H, s), 9.28(1H, s), 8.70(1H, s), 8.45(1H, d, J=8.8Hz), 7.92(3H, t, J=8.8Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, t, J=7.6Hz), 7.30-7.26(3H, m), 4.24-4.20(2H, m), 2.28 (3H, s).

<721>

<722> (단계 3) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-(1-모폴리노)에톡시이미노)에틸)퀴나졸린(VIII-1)의 합성

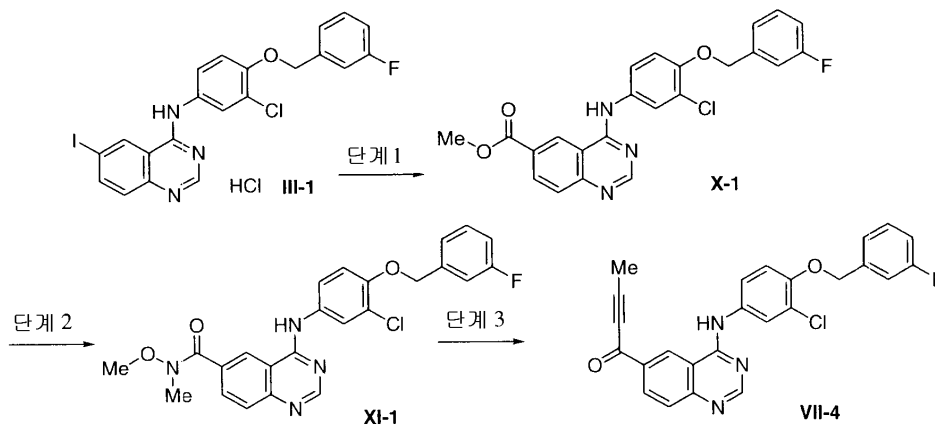
<723> 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합물 (20:1) 6 mL에 화합물 VII-1 100 mg 및 2-(1-모폴리노)에톡시아민 다이하이드로클로라이드 78 mg을 용해한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 농축 후, 그 고체를 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물 (2:1)로 세정하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-(1-모폴리노)에톡시이미노)에틸)퀴나졸린 (VIII-1) 72 mg을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.93 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.58 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 6.6 Hz), 7.96 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J= 6.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J= 6.6 Hz, J= 1.8 Hz), 7.51-7.45 (1H, m), 7.35-7.28 (3H, m), 7.19 (1H, t, J= 6.0 Hz), 5.27 (2H, s), 4.33 (2H, t, J= 6.0 Hz), 3.59 (4H, t, J= 4.5 Hz), 2.69 (2H, t, J= 6.0 Hz), 2.47 (4H, t, J= 4.5 Hz), 2.36 (3H, s)

<724>  
<725> 참고예 1

<726> 케톤 유도체 (VII)의 수득 방법으로는, 실시예 7의 제1단계 및 제2단계 이외에도 다음의 방법이 예시된다.

<727> [화학식 71]



<728>  
<729> (단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (X-1)의 합성

<730> 다이메틸포름아미드 200 mL와 메탄올 200 mL의 혼합물에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 하이드로클로라이드 (III-1, 20 g) 및 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 1.29 g을 용해하고 트라이에틸아민 25.7 mL를 첨가하였다. 반응 용기 내부를 일산화탄소 기체로 충분히 치환시킨 다음, 일산화탄소 대기 하에 80 °C에서 15 시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 셀리트로 여과한 후, 여과물을 교반하여 0 °C로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고 차가운 메탄올로 세정한 후 건조시켜 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (X-1, 13.5 g)를 무색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.26 (1H, s), 9.25 (1H, d, J= 1.5 Hz), 8.65 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J= 1.5 Hz, J= 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J= 2.7 Hz), 7.85 (1H, d, J= 2.7 Hz), 7.77 (1H, dd, J= 2.7 Hz, J= 8.7 Hz), 7.49-7.44 (1H, m), 7.35-7.27 (3H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 5.27 (2H, s), 3.96 (3H, s).

<731>  
<732> (단계 2) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아미드 (XI-1)의 합성

<733> 테트라하이드로퓨란 (230 mL)에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에

스터 (X-1, 11.6 g)를 용해하고 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (7.8 g)를 첨가한 후, 얼음 냉각 하에 2 mol/L iPrMgCl 테트라하이드로퓨란 용액 (79.8 ml)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가종료 후 혼합물을 얼음 냉각 하에 20 분 동안 교반하고, 반응 종료 후 염화암모늄 포화 수용액 200 ml를 첨가하였다. 혼합물에 물 100 ml를 첨가한 후, 그 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과물을 농축하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아미드 (XI-1, 12.7 g)를 얻은 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.01 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 1.5 Hz), 8.64 (1H, s), 8.05 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J= 1.5 Hz, J= 8.7 Hz), 7.81 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.76 (1H, dd, J= 2.7 Hz, J= 8.7 Hz), 7.52-7.44 (1H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 5.27 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.34 (3H, s).

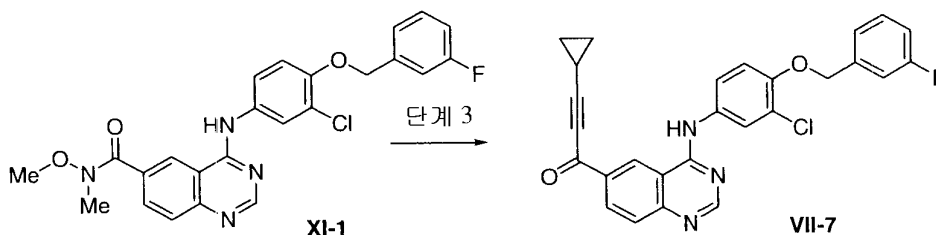
(단계 3) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-옥소-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VII-4)의 합성

-78 °C로 냉각된 N,N-다이아이소프로필아민 4.22 ml의 테트라하이드로퓨란 (25 ml) 중 용액에 1.6 mol/L n-BuLi 헥산 용액 18.8 ml를 적가하였다. 첨가 종료 후, 온도를 0 °C로 승온시키고 혼합물을 0 °C에서 20 분 동안 교반한 다음 다시 -78 °C로 냉각시켰다. 테트라하이드로퓨란 (25 ml) 중 2-브로모-1-프로펜 1.33 ml를 첨가한 후, 그 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아미드 (XI-1, 2.33 g)의 테트라하이드로퓨란 (50 ml) 중 용액을 적가하고, 첨가 종료 후 온도를 0 °C로 승온시킨 다음 3 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 반응 혼합물을 빙수에 부은 후 2 mol/L 염산으로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 여과물을 농축한 후 수득된 결정질 잔류물을 메틸렌 클로라이드로 세정하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-옥소-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VII-4, 1.71 g)을 황색 고체로 수득하였다.

참고예 2

참고예 1의 제3단계의 다른 방법으로는, 다음의 방법이 있다.

[화학식 72]



(단계 3) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-옥소-2-프로핀-3-사이클로프로필-1-일)퀴나졸린 (VII-7)의 합성

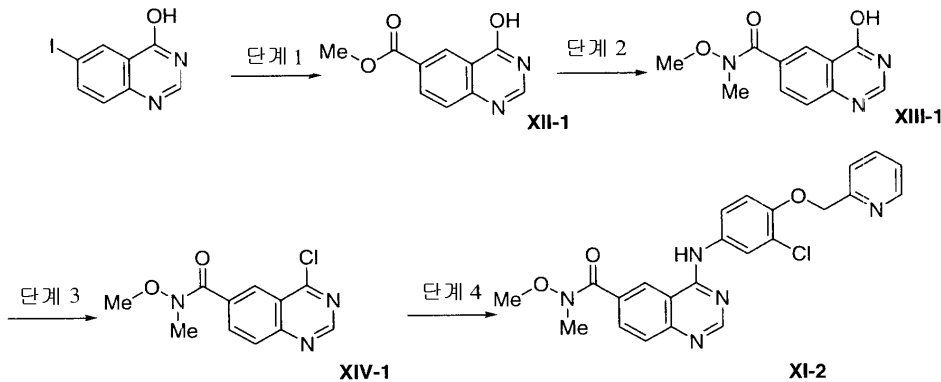
-78 °C로 냉각된 에틸닐사이클로프로판 0.16 ml의 테트라하이드로퓨란 (3 ml) 중 용액에 1.54 mol/L n-BuLi 헥산 용액 1.25 ml를 적가하였다. 첨가 종료 후, 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아미드 (XI-1, 300 mg)의 테트라하이드로퓨란 (3 ml) 중 용액을 적가하고, 첨가 종료 후 온도를 0 °C로 승온시켜 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 물 10 ml 및 에틸 아세테이트 10 ml를 반응 혼합물에 첨가하여 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 10 ml로 2 회 재추출한 후, 모든 유기층을 혼합하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-옥소-2-프로핀-3-사이클로프로필-1-일)퀴나졸린 (VII-7, 265 mg)을 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.4 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.41 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J= 2.7 Hz), 7.88 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J= 8.7 Hz, J= 3 Hz), 7.40-7.52 (1H, m), 7.15-7.4 (4H, m), 5.28 (2H, s), 1.77-1.87 (1H, m), 1.05-1.20 (3H, m).

<743> 참고예 3

<744> 아마이드 유도체 (XI)의 수득 방법으로는, 참고예 1의 제1단계 및 제2단계 이외에도 다음의 방법이 있다.

<745> [화학식 73]



<746>

<747> (단계 1) 4-하이드록시퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (XII-1)의 합성

<748> 4-하이드록시-6-아이오도퀴나졸린 (250 mg), 촉매량의 팔라듐 (II) 아세테이트 및 1,3-비스(다이페닐포스포노) 프로판을 N,N-다이메틸포름아מיד (3.8 ml)에 용해한 후, 메탄올 (1.5 ml) 및 1.5 ml의 트라이에틸아민을 첨가하였다. 반응 용기 내부를 일산화탄소 기체로 충분히 치환시킨 후, 일산화탄소 대기 하에 80 °C에서 20 시간 동안 반응을 수행하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 10 % 수성 시트르산에 부은 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과물을 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 4-하이드록시퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (XII-1, 157 mg)를 갈색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 12.48 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.19 (1H, s), 7.73 (1H, d, J= 8.4 Hz).

<749>

<750> (단계 2) 4-하이드록시퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아מיד (XIII-1)의 합성

<751> 4-하이드록시퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (XII-1, 4.0 g)를 테트라하이드로퓨란 (120 ml)에 용해하고, N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (5.7 g)를 첨가한 후, 2 mol/L iPrMgCl 테트라하이드로퓨란 용액 (59 ml)을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 종료 후 혼합물을 얼음 냉각 하에 30 분 동안 교반하고, 반응 종료 후 2 mol/L 염산 40 ml를 적가하였다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 중화하고, 클로로포름으로 추출한 후, 유기층을 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축 후, 결정질 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올 = 9:1로 용출)로 정제하여 4-하이드록시퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아מיד (XIII-1, 2.9 g)를 백색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 12.42 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.02 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J= 8.4 Hz), 3.57 (3H, s), 3.32 (3H, s).

<752>

<753> (단계 3) 4-클로로퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아מיד (XIV-1)의 합성

<754> 4-하이드록시퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아מיד (XIII-1, 2.9 g)를 톨루엔 (57 ml)에 현탁시키고, 트라이에틸아민 6.8 ml 및 옥시염화인 3.4 ml를 첨가한 다음, 130 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 종료 후,

반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 중탄산나트륨 포화 수용액 50 ml 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 수성층이 pH 8을 나타낼 때까지 중탄산나트륨을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축 후, 결정질 잔류물을 다이에틸 에터로 세정하고 건조시켜 4-클로로퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XIV-1, 2.3 g)를 백색 고체로 수득하였다.

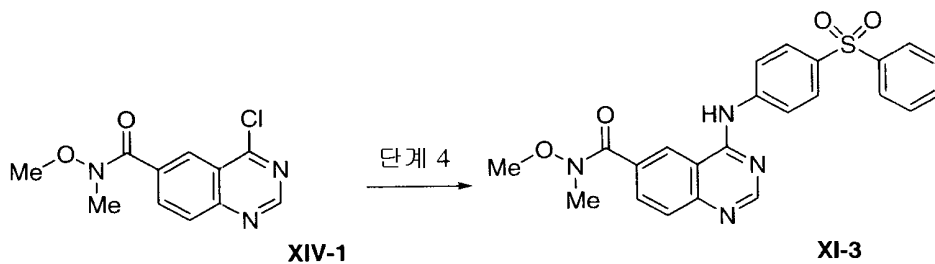
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 8.75 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J= 8.4 Hz), 3.56 (3H, s), 3.32 (3H, s).

(단계 4) 4-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-2)의 합성

4-클로로퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XIV-1, 5.78 g)를 테트라하이드로퓨란 (100 ml)에 용해하고, 3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)아닐린 5.39 g을 첨가한 다음, 60 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 테트라하이드로퓨란으로 세정하여 4-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-2, 7.87 g)를 백색 고체로 수득하였다. 여과물을 실온에서 정치시킨 후 수득된 침전물을 여과에 의해 수합하여 다시 2.21 g의 XI-2를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.02 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.62-8.59 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.00-7.98 (1H, m), 7.90-7.86 (1H, s), 7.80-7.78 (1H, m), 7.75-7.73 (1H, m), 7.59-7.57 (1H, m), 7.37-7.35 (1H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 5.29 (2H, s), 3.57 (3H, s).

[화합식 74]



참고예 4

참고예 3의 제4단계의 다른 방법으로는, 다음의 방법이 있다.

(단계 4) 4-(4-벤젠설포닐페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-3)의 합성

4-클로로퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XIV-1, 550 mg), 4-벤젠설포닐페닐아민 611 mg, 팔라듐 (II) 아세테이트 49 mg, Xant phos 190 mg 및 탄산세슘 997 mg을 1,4-다이옥세인 (30 ml)에 첨가하고, 반응 용기 내부를 질소 기체로 치환시킨 다음, 100 °C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고 여과물에 물을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과물을 농축한 후 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올 = 95:5로 용출)로 정제하여 4-(4-벤젠설포닐페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-3, 651 mg)를 옅은 황색 고체로 수득하였다.

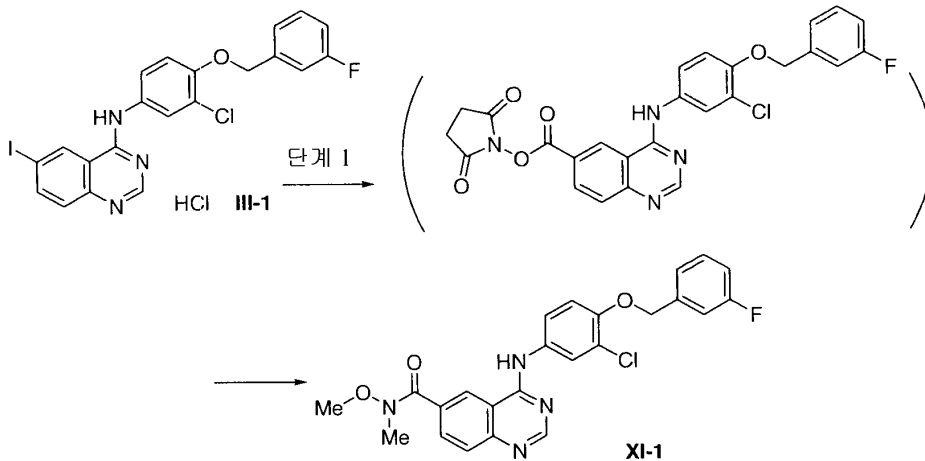
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.66 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.48 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.16 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.99-7.94 (5H, m), 7.80-7.61 (3H, m), 2.27 (3H, s).

참고예 5

아마이드 유도체 (XI)의 수득 방법으로는, 참고예 1의 제1단계 및 제2단계, 및 참고예 3 이외에도 추가로 다음

의 방법이 있다.

[화학식 75]

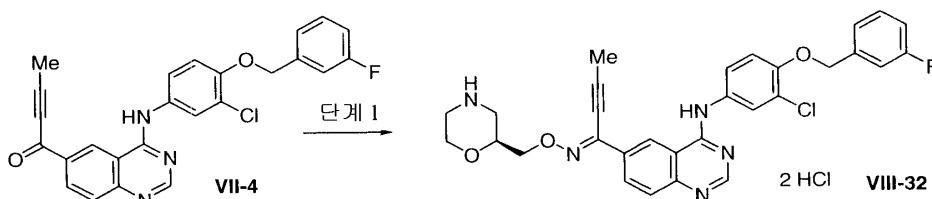


(단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-1)의 합성

4-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 하이드로클로라이드 (III-1, 500 mg), 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 32 mg, 및 N-하이드록시숙신이미드 191 mg을 다이메틸포름아마이드 10 ml에 용해하고, 트리에틸아마이드 360 ml를 첨가하였다. 반응 용기 내부를 일산화탄소 기체로 충분히 치환시킨 다음, 일산화탄소 대기 하에 80 °C에서 3 시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물의 1/5에 40 % N,O-다이메틸하이드록실아민 수용액 0.3 ml를 첨가한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물을 첨가한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액 으로 순차적으로 세정하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축된 여과 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-1, 74 mg)를 얻은 황색 고체로 수득하였다.

실시예 8

[화학식 76]



(단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-((S)-모폴린-2-일메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 다이하이드로클로라이드 (VIII-32)의 합성

4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-옥소-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VII-4, 786 mg) 및 (S)-2-아미노옥시메틸-모폴린-4-카복실산 tert-부틸 에스터 614 mg의 1,4-다이옥세인 31 ml 중 현탁액에 2 mol/L 메탄설포산 수용액 2.21 ml를 첨가한 다음, 80 °C에서 22 시간 동안 교반하였다. 또한 2 mol/L 메탄설포산 수용액 1.32 ml를 추가로 첨가한 다음, 5.5 시간 동안 추가 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부은 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 재추출한 후, 모든 유기층을 혼합하고 물로 세정한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과물을 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름: 메탄올 = 9:1로 용출)로 정제하여 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 에틸 아세테이트 50 ml에 용해하고 여과한 후, 교반과 동시에 4 mol/L 염산-에틸 아세테이트 용액 0.95 ml를 첨가한 다음 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과한 후, 에틸 아세테이트 및 헥산으로 순차적으로 세정하였다. 여과에 의해 수합한 물질을 메탄올-에틸 아세테이트로 재결정하여 4-(3-클로로-4-



(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-((S)-모폴린-2-일메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 다이하이드로클로라이드 (VIII-32, 839 mg)를 황색 결정으로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 11.69 (1H, bs), 9.49-9.37 (2H, m), 9.05 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.38

(1H, dd, J= 1.5 Hz, J= 8.7 Hz), 7.96 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.89 (1H, d, J= 2.7 Hz), 7.64 (1H, dd,

J= 2.4 Hz, J= 9.0 Hz), 7.52-7.45 (1H, m), 7.36-7.30 (3H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 5.31 (2H, s),

4.36-4.34 (1H, m), 4.25-4.22 (1H, m), 4.04-3.98 (1H, m), 3.84-3.77 (1H, m), 3.04-2.85 (3H,

m), 2.28 (3H, s).

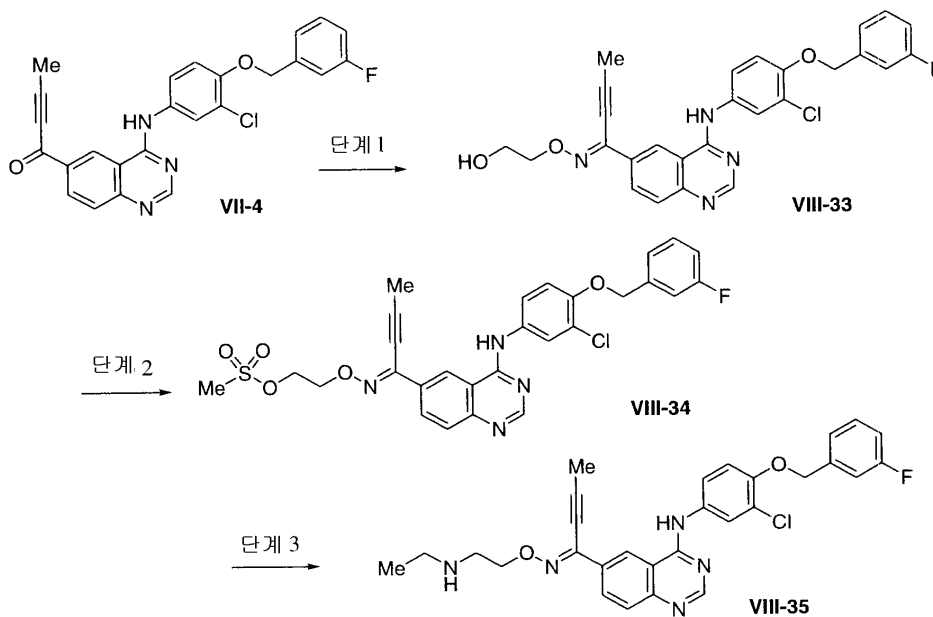
<777>

<778>

실시예 9

<779>

[화학식 77]



<780>

<781>

(단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-하이드록시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-33)의 합성

<782>

4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-옥소-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VII-4, 10 g)을 1,4-다이옥세인 300 ml에 용해하고, 2-(아세톡시)에톡시아민 1.5 당량을 첨가하고, 2 mol/L 메탄설포산 수용액 28 ml를 첨가한 다음, 60 °C에서 17 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액에 부은 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과물을 농축시켜 수득한 잔류물을 함수 에탄올-물로로부터 재결정하고 여과한 후 건조시켜 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-하이드록시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-33, 7.6 g)을 무색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.96

(1H, d, J= 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 8.8 Hz), 7.50-7.45

(1H, m), 7.35-7.24 (3H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 5.27 (2H, s), 4.79 (1H, t, J= 5.6 Hz), 4.29 (2H,

t, J= 5.6 Hz), 3.75 (2H, dd, J= 5.2 Hz, J= 10.4 Hz), 2.26 (3H, s).

<783>

<784>

(단계 2) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-설포닐옥시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나

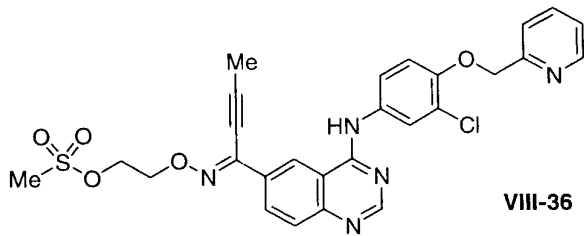
졸린 (VIII-34)의 합성

<785> 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-하이드록시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-33, 7.6 g)을 테트라하이드로퓨란 150 ml에 용해하고, 트리에틸아민 4.19 ml 및 메탄설포닐 클로라이드 2.33 ml를 첨가한 다음, 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 물에 부은 후 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과 물을 농축하였다. 농축된 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 이를 실온에 정치시켜 결정을 침전시키고 헥산으로 희석한 후 여과에 의해 결정을 수합하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-설포닐옥시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-34, 7.66 g)을 얻은 황색 결정으로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.07 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.97 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 8.8 Hz), 7.51-7.45 (1H, m), 7.35-7.27 (3H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 5.27 (2H, s), 4.58 (2H, t, J= 4.8 Hz), 4.54 (2H, t, J= 4.8Hz), 3.24 (3H, s), 2.27 (3H, s).

<786>

<787> [화학식 78]



<788>

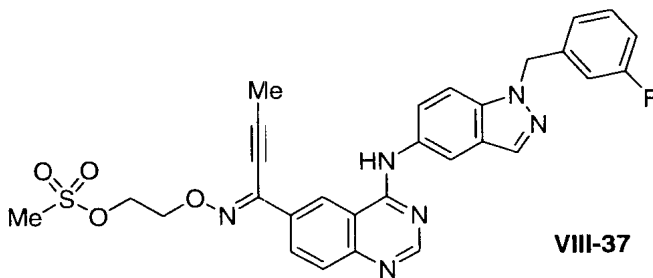
<789> 4-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐아미노)-6-(1-(2-설포닐옥시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-36)

<790> 제1단계 및 제2단계와 같은 방식에 따라 화합물을 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.09 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.97 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.89 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.40-7.35 (1H, m), 7.29 (1H, d, J= 9.0 Hz), 5.31 (2H, s), 4.57 (2H, bs), 4.55 (2H, bs), 3.24 (3H, s), 2.27 (3H, s).

<791>

<792> [화학식 79]



<793>

<794> 4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)-6-(1-(2-설포닐옥시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-37)

<795> 제1단계 및 제2단계와 같은 방식에 따라 화합물을 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.20 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.17 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.80 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.41-7.36 (1H, m), 7.14-7.04 (3H, m), 5.72 (2H, s), 4.58 (2H, t, J= 5.4 Hz), 4.54 (2H, t, J= 5.4 Hz), 3.24 (3H, s), 2.26 (3H, s).

<796>

<797> (단계 3) 4-(3-클로로-4-3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-2-에틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-35)의 합성

<798> 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-설포닐옥시에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-34, 100 mg)을 N,N-다이메틸포름아마이드 3 ml에 용해하고, 70 % 에틸아민 수용액 160 mg을 첨가한 다음, 60 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 유기층을 건조시키고, 농축된 여과 잔류물을 아미노 컬럼을 사용하는 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 4-(3-클로로-4-3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(1-(2-에틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-35, 53 mg)을 무색 고체로 수득하였다.

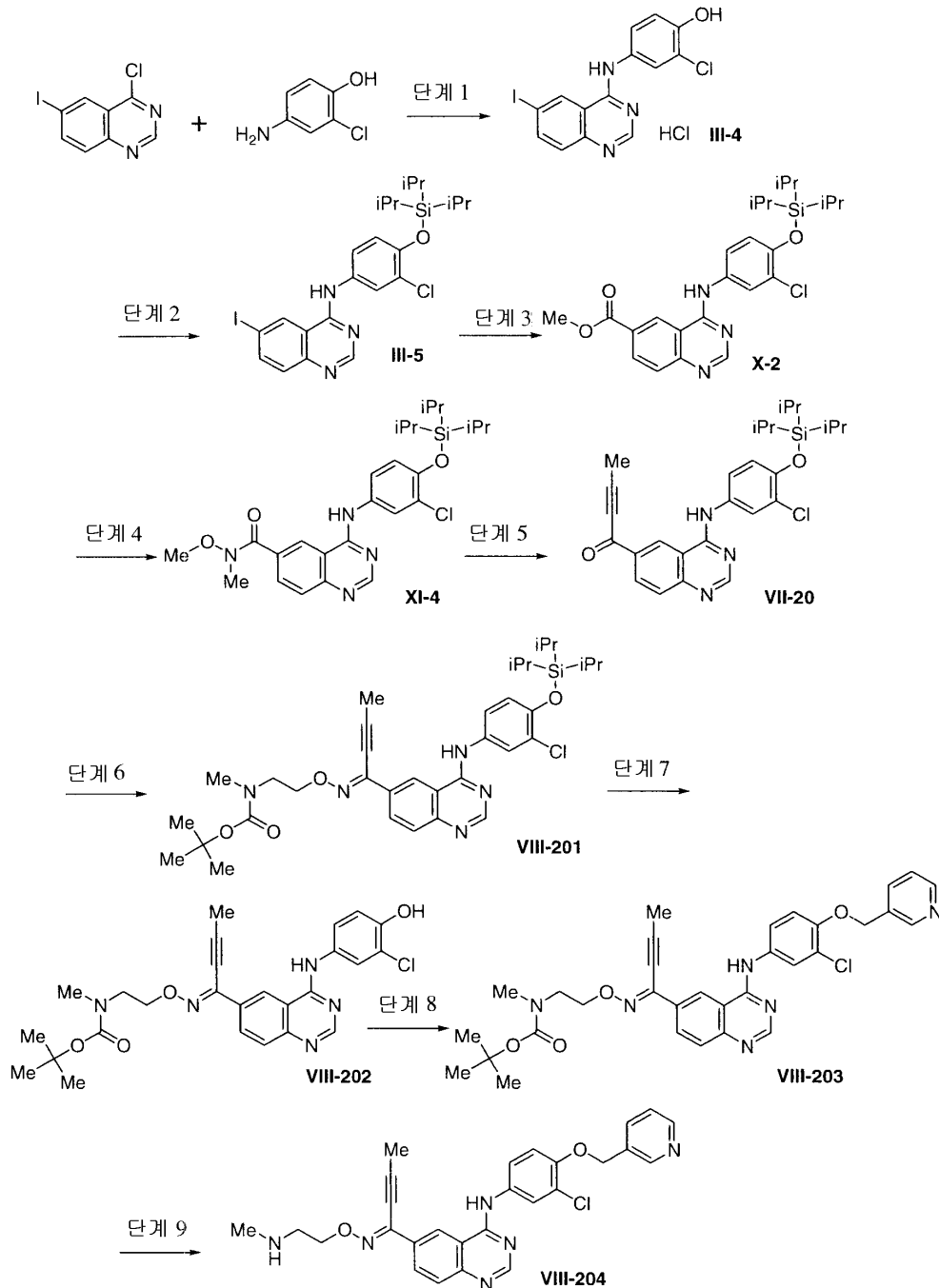
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.08 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.21 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.80 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.51-7.45 (1H, m), 7.35-7.27 (3H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 5.27 (2H, s), 4.31 (2H, t, J= 5.6 Hz), 2.89 (2H, t, J= 6.0 Hz), 2.61 (2H, q, J= 7.2 Hz), 2.26 (3H, s), 1.02 (3H, t, J= 7.6 Hz).

<799>

<800> 제3단계의 아미노화에서는, 시판 중인 아민 또는 [J.Syn.Org.Chem., Jpn., 2001, 59:779-789], [Tetrahedron Lett., 1995, 36:6373-6374], [Synlett, 1999:1301-1303], [Tetrahedron, 2002, 58:6267-6276]에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있는 아민 또는 그것의 염이 사용될 수 있다.

<801> 실시예 10

<802> [화학식 80]



<803>  
 <804> (단계 1) 4-(3-클로로-4-하이드록시페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 (III-4)의 합성

<805> 실시예 1의 제1단계와 같은 방식에 따라 4-클로로-6-아이오도퀴나졸린 20.3 g 및 3-클로로-4-하이드록시아닐린 10 g을 사용하여, 4-(3-클로로-4-하이드록시페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 하이드로클로라이드 (III-4, 26.6 g)를 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 11.4 (1H, s), 10.5 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.35 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.69 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J= 8.4 Hz).

<806>  
 <807> (단계 2) 4-(3-클로로-4-트리아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 (III-5)의 합성

- <808> 4-(3-클로로-4-3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 하이드로클로라이드 (III-4, 20 g), 트라이아이소프로필실레인 클로라이드 13.3 g, 및 이미다졸 12.6 g을 N,N-다이메틸포름아마이드 200 ml에 용해한 다음, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 중탄산나트륨 포화 수용액 200 ml 및 에틸 아세테이트 200 ml를 첨가하여 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 200 ml로 2 회 재추출하여, 모든 유기층을 혼합하고 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 순차적으로 세정한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과물을 농축한 후 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 (2:1)로 세정하여 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 (III-5, 25.3 g)을 무색 고체로 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.8 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.12 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J= 2.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J= 8.7 Hz, J= 2.7 Hz), 7.56 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.04 (1H, d, J= 8.7 Hz), 1.25-1.40 (3H, m), 1.11 (18H, d, J= 7.2 Hz).
- <809>
- <810> (단계 3) 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (X-2)의 합성
- <811> 참고예 1의 제1단계와 같은 방식에 따라 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-아이오도퀴나졸린 (III-5, 21.8 g)로부터 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (X-2, 20.4 g)를 황색 고체로 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.2 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.84 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 9 Hz, J= 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J= 8.7 Hz), 3.96 (3H, s), 1.29-1.41 (3H, m), 1.11 (18H, d, J= 7.2 Hz).
- <812>
- <813> (단계 4) 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-4)의 합성
- <814> 참고예 1의 제2단계와 같은 방식에 따라 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메틸 에스터 (X-2, 10 g)로부터 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-4, 4.1 g)를 무색 고체로 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.0 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.65 (1H, s), 7.97-8.08 (2H, m), 7.81 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.04 (1H, d, J= 9.0 Hz), 3.58 (3H, s), 3.35 (3H, s), 1.29-1.41 (3H, m), 1.11 (18H, d, J= 7.5 Hz).
- <815>
- <816> (단계 5) 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-(1-옥소-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VII-20)의 합성
- <817> 참고예 1의 제3단계와 같은 방식에 따라 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-퀴나졸린-6-카복실산 메톡시메틸아마이드 (XI-4, 4.1 g)로부터 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-(1-옥소-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VII-20, 1.3 g)을 황색 오일로 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.3 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.45 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.99 (1H, s), 7.88(1H, s, J= 8.7 Hz), 7.68 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J= 9.0 Hz), 2.28 (3H, s), 1.29-1.41 (3H, m), 1.11 (18H, d, J= 6.9 Hz).
- <818>
- <819> (단계 6) 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노)에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-201)의 합성
- <820> 실시예 2의 제2단계와 같은 방식에 따라 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-(1-옥소-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VII-20, 1.3 g)으로부터 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노)에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-201)을 수득하였다.

(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-201, 1.1 g)을 황색 고체로 수득하였다.

ESI-MS (M/Z): (M+) = 666.71, (M+H) = 667.73

<822> (단계 7) 4-(3-클로로-4-하이드록시페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-202)의 합성

<823> 4-(3-클로로-4-트라이아이소프로필실릴옥시페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-201, 1.1 g)을 테트라하이드로퓨란 20 ml에 용해하고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1 mol/L 테트라하이드로퓨란 용액 6.7 ml를 첨가한 다음, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 물 10 ml 및 에틸 아세테이트 10 ml를 첨가하여 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 10 ml로 2회 재추출한 다음, 모든 유기층을 혼합하고 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과물을 농축한 후 헥산-에틸 아세테이트 (1:1)로 세정하여 4-(3-클로로-4-하이드록시페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-202, 0.7 g)을 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.96 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.21 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.75-7.86 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 7.8 Hz), 7.00 (1H, d, J= 8.7 Hz), 4.36 (2H, bs), 3.56 (2H, bs), 2.86 (3H, bs), 2.25 (3H, bs), 1.36 (9H, s).

<825> (단계 8) 4-(3-클로로-4-(피리딘-3-일메톡시)페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-203)의 합성

<826> 4-(3-클로로-4-하이드록시페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-202, 70 mg), 3-브로모메틸피리딘 하이드로브로마이드 87 mg, 및 탄산세슘 223 mg을 N,N-다이메틸포름아마이드-물 (10:1) 1.1 ml에 용해한 다음, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 물 5 ml 및 에틸 아세테이트 5 ml를 첨가하여 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 5 ml로 2 회 재추출한 다음, 모든 유기층을 혼합하고 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 순차적으로 세정한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과물을 농축한 후 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트 = 1:1로 용출)로 정제하여 4-(3-클로로-4-(피리딘-3-일메톡시)페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-203, 70 mg)을 황색 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.0 (1H, bs), 8.74 (1H, bs), 8.72 (1H, bs), 8.60 (1H, s), 8.57 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.23 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.97 (1H, bs), 7.91 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.80 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J= 7.6 Hz, J= 4.4 Hz), 7.33 (1H, d, J= 8.8 Hz), 5.29 (2H, s), 4.37 (2H, bs), 3.56 (2H, bs), 2.86 (3H, bs), 2.25 (3H, bs), 1.36 (9H, s).

<828> (단계 9) 4-(3-클로로-4-(피리딘-3-일메톡시)페닐아미노)-6-(1-(2-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-204)의 합성

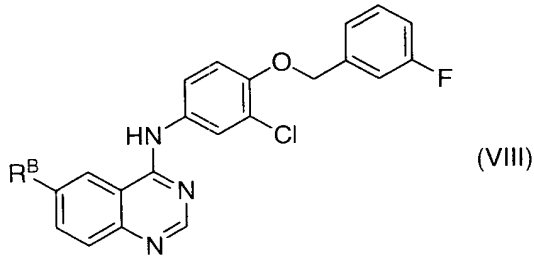
<829> 4-(3-클로로-4-(피리딘-3-일메톡시)페닐아미노)-6-(1-(2-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-203, 70 mg)으로부터 개시하여, 실시예 2의 제2단계와 같은 방식에 따라 반응을 수행한 후, 헥산-에틸 아세테이트로부터의 재결정에 의해 정제를 수행하여 4-(3-클로로-4-(피리딘-3-일메톡시)페닐아미노)-6-(1-(2-N-메틸아미노에톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-204, 7 mg)을 황색 고체로 수득하였다.

10.3 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.42-8.65 (2H, m), 8.26 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.91 (1H, brs), 7.81 (1H, brs), 7.71 (1H, brs), 7.47 (1H, brs), 7.34 (1H, d, J= 8.0 Hz), 5.30 (2H, s), 4.53 (2H, brs), 3.38 (2H, brs), 2.68 (3H, s), 2.26 (3H, s).

<830>

<831> 실시예 7 내지 10과 같은 방식에 따라, 다음의 화합물을 합성하였다.

<832> [화학식 81]



<833>

<834> [표 15]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-2		9.92(1H, s), 8.65(1H, brs), 8.62(1H, s), 8.22(1H, d, J=6.6Hz), 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 7.76(1H, d, J=6.6Hz), 7.70(1H, dd, J=6.6Hz, J=1.8Hz), 7.53-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.18(1H, t, J=5.7Hz), 5.27(2H, s), 4.30(2H, t, J=4.5Hz), 2.64(2H, t, J=4.5Hz), 2.43(4H, brs), 2.35(3H, s), 1.53-1.47(4H, m), 1.40-1.36(2H, m).
VIII-3		9.92(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.23(1H, d, J=6.6Hz), 7.96(1H, d, J=1.8Hz), 7.76(1H, d, J=6.6Hz), 7.70(1H, d, J=6.9Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.18(1H, t, J=6.9Hz), 5.27(2H, s), 4.26(2H, t, J=4.5Hz), 2.77(2H, t, J=4.5Hz), 2.55(4H, q, J=5.4Hz), 2.36(3H, s), 0.96(2H, t, J=5.4Hz)
VIII-4		(모노-HCl 염) 11.4(1H, brs), 10.82(1H, brs), 9.07(1H, s), 8.82(1H, s), 8.40(1H, d, J=10.2Hz), 7.94(1H, d, J=2.7Hz), 7.88(1H, d, J=9.0Hz), 7.70(1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 7.45-7.52(1H, m), 7.31-7.36(3H, m), 7.17-7.23(1H, m), 5.30(2H, s), 4.94(1H, m), 3.85(4H, m), 3.36-3.60(6H, m), 2.44(3H, s), 1.38(3H, d, J=6.3Hz)
VIII-5		9.93(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.22(1H, d, J=6.6Hz), 7.96(1H, d, J=1.8Hz), 7.76(1H, d, J=6.6Hz), 7.70(1H, dd, J=6.6Hz, J=1.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.6Hz), 5.27(2H, s), 4.31(2H, t, J=4.5Hz), 2.78(2H, t, J=4.5Hz), 2.50(4H, br), 2.36(3H, s), 1.69(4H, br)
VIII-6		9.95(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, J=6.9Hz), 7.94(1H, d, J=1.5Hz), 7.77(1H, d, J=6.6Hz), 7.69(1H, d, J=6.9Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 5.28(2H, s), 4.32(2H, t, J=4.2Hz), 3.09(4H, brd, J=4.5Hz), 3.05(4H, brd, J=4.5Hz), 2.97-2.89(4H, m), 1.13(3H, t, J=5.4Hz)
VIII-7		9.95(1H, s), 8.61(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.20(1H, d, J=6.6Hz), 7.94(1H, brs), 7.77(1H, d, J=6.6Hz), 7.69(1H, d, J=6.9Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.0Hz), 5.27(2H, s), 4.32(2H, t, J=4.2Hz), 3.59(4H, t, J=3.3Hz), 2.91(2H, q, J=5.4Hz), 2.68(2H, t, J=4.2Hz), 1.13(3H, t, J=5.4Hz)

<835>

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-8		(E/Z 혼합물) 8.61 (0.5H, s), 8.58 (0.5H, s), 8.48 (0.5H, s), 8.25 (0.5H, s), 7.99 (0.5H, d, J = 2.4Hz), 7.97 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.73 (2.5H, m), 7.50-7.55 (0.5H, m), 7.26-7.34 (3.5H, m), 7.16 (1H, d, t J = 7.9, 2.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.29 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.15 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.50-3.55 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.16 (3H, d, J = 7.0Hz)
VIII-9		(E/Z 혼합물) 8.58 (0.5H, s), 8.56 (0.5H, s), 8.44 (0.5H, s), 8.36 (0.5H, s), 7.99 (0.5H, d, J = 2.4Hz), 7.97 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.73 (2.5H, m), 7.50-7.55 (0.5H, m), 7.26-7.34 (3.5H, m), 7.16 (1H, d, t J = 7.9, 2.4 Hz), 5.24 (2H, s), 4.21 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.05 (1H, t, J = 7.0 Hz), 2.73 (1H, t, J = 7.2Hz), 2.57 (1H, t, J = 7.2Hz), 2.45-2.55 (2H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.16 (3H, d, J = 7.0Hz)
VIII-10		(E/Z 혼합물) 10.09(1H, s, 메이저), 10.00(1H, s, 마이너), 8.74(1H, s, 메이저), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=9Hz, 메이저), 7.94-8.02(1H, m), 7.64-7.82(2H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.16-7.36(4H, m), 5.27(2H, s), 4.32-4.43(2H, m), 3.56-3.62(4H, m), 2.66-2.74(2H, m), 2.34(3H, s, 마이너), 2.25(3H, s, 메이저)
VIII-11		10.08(1H, s), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, brs), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, d, J=9.6Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.14-7.36(4H, m), 5.27(2H, s), 4.37(2H, t, J=6.0Hz), 2.80(2H, t, J=6.0Hz), 2.25(3H, s), 1.69(4H, brs), 1.24(4H, brs)
VIII-12		(E/Z 혼합물) 9.95(1H, s, 메이저), 9.80(1H, s, 마이너), 8.65(1H, s, 마이너), 8.58(1H, s, 메이저), 8.54(1H, s, 메이저), 8.44(1H, s, 마이너), 7.99(1H, d, J=1.5Hz, 마이너), 7.91(1H, d, J=1.8Hz, 메이저), 7.15-7.92(14H, m), 5.26(2H, s), 5.25(2H, s), 4.32(2H, d, J=3.9Hz, 메이저), 4.27(2H, t, J=4.2Hz, 마이너), 2.82-3.06(10H, m)
VIII-13		(E/Z 혼합물) 9.96(1H, s, 메이저), 9.82(1H, s, 마이너), 8.64(1H, s, 마이너), 8.57(1H, s, 메이저), 8.53(1H, brs, 메이저), 8.44(1H, brs, 마이너), 7.99(1H, d, J=2.7Hz, 마이너), 7.90(1H, d, J=2.4Hz, 메이저), 7.14-7.88(13H, m), 5.26(2H, s, 메이저), 5.24(2H, s, 마이너), 4.32(2H, t, J=5.7Hz, 메이저), 4.27(2H, t, J=5.4Hz, 마이너), 3.53-3.58(4H, m, 메이저), 3.44-3.50(4H, m, 마이너), 2.56-2.70(2H, m), 2.32-2.46(4H, m)



[표 17]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-14		9.99(1H, s), 8.65(s, 1H), 8.61(1H, s), 7.98(1H, brs), 7.90(1H, d, J=6.9Hz), 7.87(1H, d, J=6.9Hz), 7.70(1H, d, J=6.3Hz), 7.40-7.51(1H, m), 7.27-7.35(3H, m), 7.15-7.21(1H, m), 5.27(2H, s), 4.38(2H, t, J=3.9Hz), 3.47-3.51(4H, m), 2.57-2.65(2H, m), 2.33-2.40(4H, m)
VIII-15		9.94(1H, s), 8.63(1H, s), 8.58(1H, s), 8.23(1H, dd, J=8.7Hz, 1.2Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.76(1H, d, J=9.0Hz), 7.70(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.28-7.35(3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.07-4.10(2H, m), 3.23(2H, t, J=6.9Hz), 3.01-3.04(6H, m), 2.38(3H, s), 1.05(3H, d, J=6.3Hz)
VIII-16		9.94(1H, s), 8.62(1H, s), 8.58(1H, s), 8.25(1H, dd, J=9.0Hz, 1.5Hz), 7.95(1H, d, J=2.7Hz), 7.76(1H, d, J=8.7Hz), 7.69(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.28-7.35(3H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.39-4.45(1H, m), 3.25(2H, t, J=6.9Hz), 2.95-3.01(5H, m), 2.73-2.92(2H, m), 2.36(3H, s), 1.30(3H, d, J=6.3Hz)
VIII-17		(다이-HCl 염) 11.09(1H, brs), 9.00(1H, s), 8.90(2H, brs), 8.75(1H, s), 8.34(1H, d, J=9.3Hz), 7.96(1H, d, J=2.7Hz), 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, 2.7Hz), 7.45-7.52(1H, m), 7.31-7.35(3H, m), 7.17-7.22(1H, m), 5.29(2H, s), 4.49(2H, t, J=5.4Hz), 3.67(2H, t, J=5.4Hz), 3.49(2H, q, J=6.9Hz), 3.21-3.23(4H, m), 2.45(3H, s), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)
VIII-18		9.93(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.22(1H, d, J=6.9Hz), 7.95(1H, brs), 7.76(1H, d, J=6.0Hz), 7.70(1H, d, J=6.3Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.18(1H, t, J=5.4Hz), 5.27(2H, s), 4.11-4.03(2H, m), 2.87-2.67(2H, m), 2.37(3H, s), 1.85-1.76(1H, m), 1.73-1.59(2H, m), 1.48-1.39(1H, m)
VIII-19		(비스-트라이플루오로아세트산염) 11.40(1H, s), 9.10(2H, s), 8.89(1H, s), 8.81(1H, s), 8.42(1H, d, J=6.0Hz), 7.90-7.87(2H, m), 7.62(1H, d, J=6.6Hz), 7.51-7.46(1H, m), 7.38-7.31(3H, m), 7.20(1H, t, J=6.3Hz), 5.32(2H, s), 4.48(2H, brs), 3.61-3.46(6H, m), 3.13(3H, s), 2.97(2H, q, J=5.7Hz), 1.14(3H, t, J=5.7Hz).
VIII-20		(비스-트라이플루오로아세트산염) 11.07(1H, s), 8.82(1H, s), 8.78(3H, brs), 8.37(1H, d, J=6.6Hz), 7.89-7.86(2H, m), 7.64(1H, d, J=6.6Hz), 7.51-7.46(1H, m), 7.36-7.32(3H, m), 7.20(1H, t, J=6.3Hz), 5.31(2H, s), 4.45(2H, brs), 2.97(2H, q, J=5.4Hz), 2.67(3H, brs), 1.13(3H, t, J=5.4Hz).

<840>

[표 18]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-21		(비스-트라이플루오로아세트산염) 11.03(1H, s), 8.81(1H, s), 8.78(1H, s), 8.71(2H, s), 8.37(1H, d, J=6.6Hz), 7.88-7.86(2H, m), 7.64(1H, d, J=6.6Hz), 7.51-7.46(1H, m), 7.36-7.31(3H, m), 7.20(1H, t, J=6.3Hz), 5.31(2H, s), 4.46(2H, brs), 3.39(2H, brs), 3.10(1H, brs), 2.97(2H, q, J=6.3Hz), 2.06(2H, brd, J=8.4Hz), 1.78(2H, brd, J=8.4Hz), 1.37-1.04(9H, m).
VIII-22		9.95(1H, s), 8.61(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.19(1H, d, J=6.3Hz), 7.94(1H, brs), 7.77(1H, d, J=6.6Hz), 7.69(1H, d, J=6.6Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.0Hz), 5.27(2H, s), 4.14-4.07(2H, m), 3.43(1H, br), 2.95-2.82(4H, m), 1.86-1.80(1H, m), 1.69(2H, m), 1.46(1H, m), 1.14(3H, t, J=5.4Hz)
VIII-23		(E/Z 혼합물) 8.60 (0.5H, s), 8.58 (0.5H, s), 8.47 (0.5H, s), 8.39 (0.5H, s), 7.96 (0.5H, d, J = 2.4Hz), 7.93 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.73 (2.5H, m), 7.50-7.55 (0.5H, m), 7.26-7.34 (3.5H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9, 2.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.19 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.03 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.50-3.55 (1H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.04 (1.5H, s), 2.90-2.95 (2H, m), 2.93 (1.5H, s), 2.70-2.80 (1H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.16 (3H, d, J = 7.0Hz)
VIII-24		(E/Z 혼합물) 8.61 (0.5H, s), 8.59 (0.5H, s), 8.47 (0.5H, s), 8.41 (0.5H, s), 7.99 (0.5H, d, J = 2.4Hz), 7.97 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.73 (2.5H, m), 7.50-7.55 (0.5H, m), 7.26-7.34 (3.5H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9, 2.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.29 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.13 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.50-3.55 (1H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 2.54 (1.5H, s), 2.49 (1.5H, s), 1.21 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.16 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.00 (3H, t, J = 7.2Hz)
VIII-25		(E/Z 혼합물) 8.61 (0.5H, s), 8.58 (0.5H, s), 8.48 (0.5H, s), 8.31 (0.5H, s), 7.99 (0.5H, d, J = 2.4Hz), 7.97 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.73 (2.5H, m), 7.50-7.55 (0.5H, m), 7.26-7.34 (3.5H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9, 2.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.29 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.15 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.50-3.55 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 2.99 (1H, q, J = 7.2Hz), 2.89 (1H, q, J = 7.2Hz), 1.21 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.16 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.00 (3H, t, J = 7.2Hz)

<841>

<842>

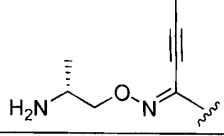
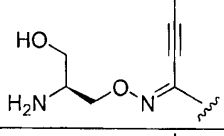
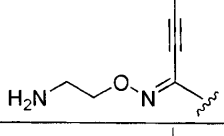
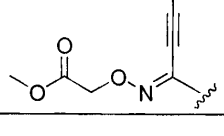
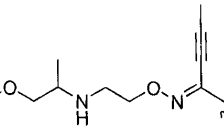
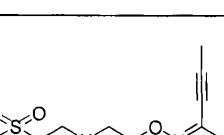
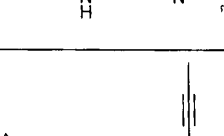
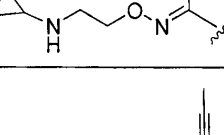
[표 19]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-26		(E/Z 혼합물) 8.61 (0.5H, s), 8.58 (0.5H, s), 8.48 (0.5H, s), 8.31 (0.5H, s), 7.99 (0.5H, d, J = 2.4Hz), 7.94 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.73 (2.5H, m), 7.50-7.55 (0.5H, m), 7.26-7.34 (3.5H, m), 7.16 (1H, d, t J = 7.9, 2.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.29 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.11 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.50-3.55 (1H, m), 3.14-3.17 (1H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.00-1.30 (6H, m), 1.23 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.16 (3H, d, J = 7.0Hz)
VIII-27		10.10(1H, s), 8.76(1H, s), 8.60(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 7.96(1H, brs), 7.82(1H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.14-7.36(4H, m), 5.28(2H, s), 4.43(2H, brs), 2.98(2H, brs), 2.54(3H, s), 2.27(3H, brs), 1.60(1H, s)
VIII-28		10.10(1H, s), 8.77(1H, s), 8.60(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 7.95(1H, brs), 7.82(1H, d, J=9.6Hz), 7.69(1H, d, J=9.3Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.14-7.36(4H, m), 5.28(2H, s), 4.45(2H, brs), 2.91(2H, brs), 2.27(3H, s), 2.00(2H, brs), 1.73(2H, brs), 1.60(1H, brs), 1.23(7H, brs)
VIII-29		(E/Z 혼합물) 9.94(1H, s, 메이저), 9.78(1H, s, 마이너), 8.62(1H, s, 마이너), 8.56(1H, s, 메이저), 8.51(1H, brs, 메이저), 8.42(1H, brs, 마이너), 7.12-7.53(14H, m), 5.24(2H, s), 4.15-4.28(2H, m), 3.13-3.25(2H, m), 2.80-3.00(7H, m)
VIII-30		9.93(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.22(1H, d, J=6.3Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.76(1H, d, J=6.6Hz), 7.70(1H, d, J=6.6Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.6Hz), 5.27(2H, s), 4.23(1H, dd, J=8.1Hz, J=4.2Hz), 4.11(1H, dd, J=8.1Hz, J=4.2Hz), 2.98-2.93(1H, m), 2.59-2.54(1H, m), 2.36(6H, s), 2.17(1H, dd, J=13Hz, J=6.6Hz), 1.97-1.88(1H, m), 1.71-1.54(3H, m)
VIII-31		9.92(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.22(1H, d, J=6.9Hz), 7.96(1H, brs), 7.76(1H, d, J=6.6Hz), 7.70(1H, d, J=6.6Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.6Hz), 5.27(2H, s), 4.18(1H, dd, J=7.8Hz, J=4.5Hz), 4.06(1H, dd, J=7.8Hz, J=4.5Hz), 3.43(1H, t, J=4.8Hz), 3.24(3H, s), 3.08-2.99(2H, m), 2.88-2.81(1H, m), 2.36(3H, s), 2.27(1H, dd, J=13Hz, J=6.6Hz), 1.93-1.84(1H, m), 1.72-1.54(3H, m)

<843>

<844>

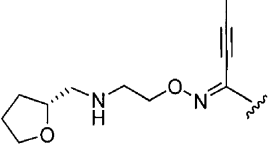
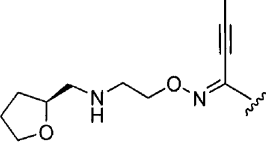
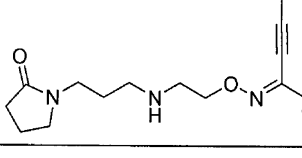
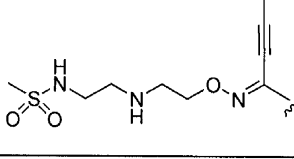
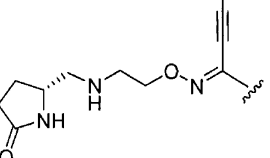
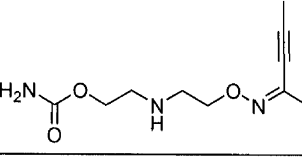
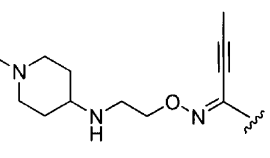
[표 20]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-40		10.08(1H, bs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=8.0Hz), 5.27(2H, s), 4.04(2H, t, J=5.6Hz), 3.08-3.05(1H, m), 2.22(3H, s), 1.04(3H, d, J=6.4Hz).
VIII-41		10.13-10.09(1H, m), 8.82(1H, s), 8.74(1H, s), 8.21(1H, d, J=14.0Hz), 7.69-7.62(1H, m), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.18(1H, t, J=8.2Hz), 5.27(2H, s), 4.69(1H, bs), 4.25-4.21(1H, m), 4.13-4.09(1H, m), 3.46-3.44(2H, m), 3.09(1H, t, J=5.6Hz), 2.26(3H, s)
VIII-42		10.2(1H, s), 8.78(1H, s), 8.59(1H, s), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.66-7.73(1H, m), 7.43-7.50(1H, m), 7.23-7.36(3H, m), 7.15-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.31-4.48(2H, m), 3.07-3.15(2H, m), 2.27(3H, s)
VIII-43		10.10(1H, brs), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 8.59(1H, s), 8.17(1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.96(1H, d, J=3.2Hz), 7.80(1H, d, J=12.0Hz), 7.68(1H, dd, J=3.6, 12.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.34-7.26(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.94(2H, s), 3.71(3H, s), 2.27(3H, s)
VIII-44		(CDCl <sub>3</sub> ) 8.71(1H, s), 8.53(1H, s), 8.39(1H, s), 8.23(1H, d, J=9.0Hz), 7.88(1H, d, J=9.0Hz), 7.81(1H, d, J=2.4Hz), 7.57(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.40-7.33(1H, m), 7.26-7.21(2H, m), 7.06-6.97(2H, m), 5.17(2H, s), 4.49(2H, t, J=5.4Hz), 3.40(2H, d, J=6.0Hz), 3.25(3H, s), 3.14-2.98(3H, m), 2.25(3H, s), 1.06(3H, d, J=6.6Hz).
VIII-45		(다이-HCl염) 12.2(1H, s), 9.61(2H, brs), 9.38(1H, s), 8.93(1H, s), 8.46(1H, d, J=8.8Hz), 8.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.93(1H, d, J=2.4Hz), 7.69(1H, dd, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.30-7.36(3H, m), 7.15-7.23(1H, m), 5.32(2H, s), 4.61(2H, brs), 3.65-3.70(2H, m), 3.45-3.56(5H, m), 3.12(3H, s), 2.28(3H, s)
VIII-46		10.07(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, 6.6Hz), 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, J=6.6Hz), 7.68(1H, d, J=6.6Hz), 7.49-7.44(1H, m), 7.34-7.25(3H, m), 7.19-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.31(2H, t, 4.5 Hz), 2.95(2H, t, 4.5 Hz), 2.25(3H, s), 2.16(1H, m), 0.36(2H, m), 0.25(2H, m)
VIII-47		(다이-HCl염) 12.26(1H, brs), 9.36(1H, s), 8.91(1H, s), 8.45(1H, d, 6.6Hz), 8.29(1H, m), 8.00(1H, d, J=6.6Hz), 7.91(1H, s), 7.68(1H, d, J=6.6Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.36-7.31(3H, m), 7.23-7.17(1H, m), 5.32(2H, s), 4.59(2H, m), 3.48(2H, m), 3.41(2H, m), 3.10(2H, m), 2.28(3H, s), 1.82(3H, s)

<845>

<846>

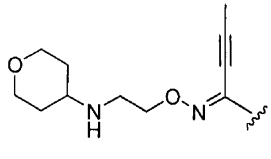
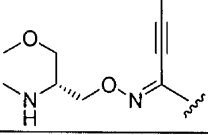
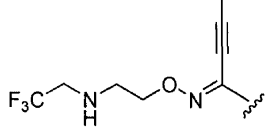
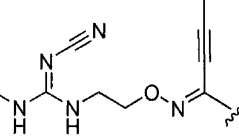
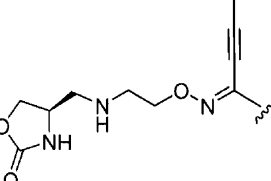
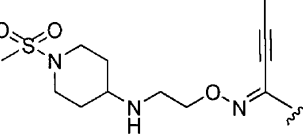
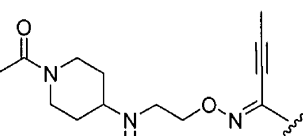
[표 21]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-48		(다이-HCl염) 12.49(1H, brs), 9.43(1H, s), 8.93(1H, s), 8.43(1H, d, 6.6Hz), 8.09(1H, d, J=6.6Hz), 7.93(1H, s), 7.70(1H, d, J=6.6Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.36-7.31(3H, m), 7.23-7.17(1H, m), 5.32(2H, s), 4.61(2H, m), 4.24(1H, m), 3.80(1H, m), 3.68(1H, m), 3.49(2H, m), 3.20(1H, m), 3.05(1H, m), 2.28(3H, s), 1.99(1H, m), 1.83(2H, m), 1.58(1H, m)
VIII-49		(다이-HCl염) 12.44(1H, brs), 9.41(1H, s), 8.92(1H, s), 8.43(1H, d, 6.6Hz), 8.08(1H, d, J=6.6Hz), 7.92(1H, s), 7.70(1H, d, J=6.6Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.36-7.31(3H, m), 7.23-7.16(1H, m), 5.31(2H, s), 4.61(2H, m), 4.24(1H, m), 3.80(1H, m), 3.68(1H, m), 3.48(2H, m), 3.19(1H, m), 3.05(1H, m), 2.28(3H, s), 1.99(1H, m), 1.84(2H, m), 1.58(1H, m).
VIII-50		(다이-HCl염) 12.37(1H, brs), 9.41(1H, s), 8.91(1H, s), 8.41(1H, d, 6.0Hz), 8.04(1H, d, J=6.0Hz), 7.91(1H, s), 7.68(1H, d, J=6.0Hz), 7.45(1H, m), 7.36-7.31(3H, m), 7.20-7.14(1H, m), 5.29(2H, s), 4.58(2H, m), 3.44(2H, m), 3.31(2H, m), 3.22(2H, m), 2.95(2H, m), 2.27-1.55(9H, m)
VIII-51		(다이-HCl염) 10.07(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.20(1H, d, 6.6Hz), 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, J=6.6Hz), 7.69(1H, d, J=6.6Hz), 7.66(1H, s), 7.49-7.43(1H, m), 7.34-7.24(3H, m), 7.19-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.32(2H, m), 3.61(1H, m), 2.93(2H, m), 2.61(2H, d, 4.5Hz), 2.25(3H, s), 2.09(3H, m), 1.70(1H, m)
VIII-52		10.07(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.20(1H, d, 6.6Hz), 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, J=6.6Hz), 7.69(1H, d, J=6.6Hz), 7.66(1H, s), 7.49-7.43(1H, m), 7.34-7.24(3H, m), 7.19-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.32(2H, m), 3.61(1H, m), 2.93(2H, m), 2.61(2H, d, 4.5Hz), 2.25(3H, s), 2.09(3H, m), 1.70(1H, m)
VIII-53		(다이-HCl염) 12.04(1H, brs), 9.26(1H, s), 8.91(1H, s), 8.45(1H, d, 10.5Hz), 7.99(1H, d, 9.0Hz), 7.91(1H, s), 7.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.53-7.45(1H, m), 7.37-7.31(3H, m), 7.23-7.17(1H, m), 6.65(2H, s), 5.32(2H, s), 4.58(2H, m), 4.23(2H, m), 3.50(2H, m), 3.30(2H, m), 2.28(3H, s)
VIII-54		(트라이-HCl염) 10.88(1H, bs), 9.68(1H, bs), 9.33(1H, s), 8.83(1H, s), 8.61(1H, bs), 8.54(2H, d, J=5.2Hz), 8.00(1H, d, J=7.96Hz), 7.95(1H, s), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.49-7.45(1H, m), 7.33(2H, d, J=5.6Hz), 7.24-7.17(1H, m), 5.31(2H, s), 4.61(2H, bs), 2.91(2H, bs), 2.68(3H, s), 2.37-2.33(2H, m), 2.29(3H, s), 2.05-1.79(5H, m), 1.24(2H, s).

<847>

<848>

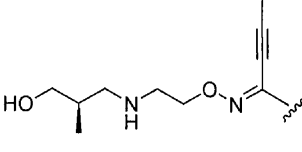
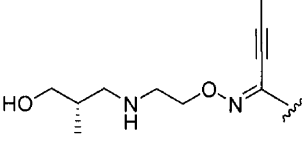
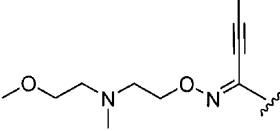
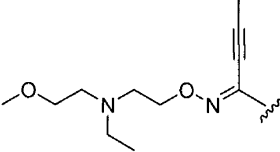
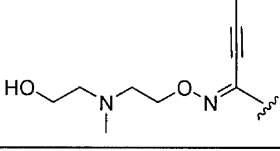
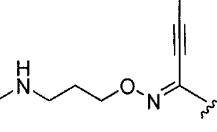
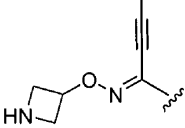
[표 22]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-55		10.07(1H, bs), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.31(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.69(1H, d, J=9.2Hz), 7.50-7.45(3H, m), 7.18(1H, t, J=6.4Hz), 5.27(2H, s), 4.33-4.30(2H, m), 3.81(2H, d, J=7.2Hz), 2.93(2H, t, J=5.9Hz), 2.67-2.65(1H, m), 2.33(3H, s), 1.76(2H, d, J=11.6Hz), 1.24-1.16(4H, m).
VIII-56		10.08(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=10.0Hz), 7.80(1H, d, J=10.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, t, J=6.8Hz), 7.35-7.17(4H, m), 5.27(2H, s), 3.29(3H, s), 3.08-2.93(1H, m), 2.41(3H, s), 2.26(3H, s).
VIII-57		10.1(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.51(1H, m), 7.23-7.36(3H, m), 7.18(1H, t, J=6.4Hz), 5.27(2H, s), 4.33(2H, t, J=5.6Hz), 3.30-3.33(2H, m), 2.98-3.05(2H, m), 2.25(3H, s).
VIII-58		10.1(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.23(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.50(1H, m), 7.25-7.35(3H, m), 7.18(1H, t, J=7.6Hz), 6.99-7.08(2H, m), 5.27(2H, s), 4.35(2H, t, J=5.6Hz), 3.48-3.53(2H, m), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 2.26(3H, s).
VIII-59		(다이-HCl염) 11.83(1H, brs), 9.02(1H, s), 8.93(1H, s), 8.45(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, d, 8.7Hz), 7.87(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, dd, J=2.4Hz, J=9.0Hz), 7.53-7.45(1H, m), 7.38-7.31(3H, m), 7.82-7.20(1H, m), 5.32(2H, s), 4.37(2H, m), 3.56-3.25(10H, m), 2.26(3H, s).
VIII-60		10.08(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, d, J=7.2Hz), 7.47(1H, t, J=7.2Hz), 7.35-7.27(2H, m), 7.22-7.17(1H, m), 5.27(2H, s), 4.31-4.26(2H, m), 3.51-3.44(2H, m), 2.93-2.88(2H, m), 2.83(3H, s), 2.63-2.59(1H, m), 2.26(3H, s), 1.91-1.88(2H, m), 1.33-1.24(2H, m).
VIII-61		10.07(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=7.2Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=7.2Hz), 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, dd, J=8.4Hz, J=7.2Hz), 7.34-7.27(3H, m), 7.18(1H, t, J=7.2Hz), 5.27(2H, s), 4.32(2H, t, J=6.8Hz), 4.15(1H, bs), 3.72(1H, d, J=12.8Hz), 3.05(1H, t, J=10.8Hz), 2.94(1H, t, J=5.6Hz), 2.26(3H, s), 1.97(3H, s), 1.24(2H, bs).

<849>

<850>

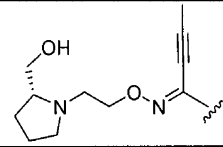
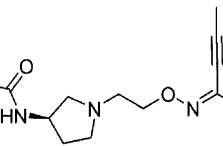
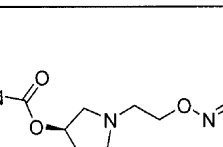
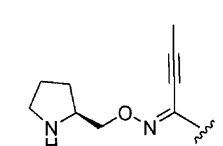
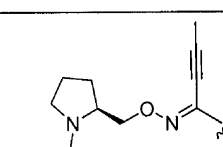
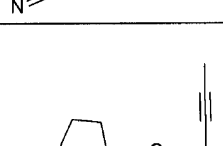
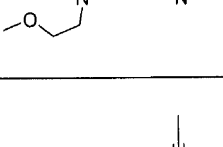
[표 23]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-62		(다이-HCl염) 12.14(1H, bs), 9.16-9.08(1H, m), 8.91(2H, s), 8.44(1H, d, J=8.0Hz), 8.91(2H, s), 8.44(1H, d, J=8.0Hz), 8.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.91(1H, s), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.51-7.46(1H, m), 7.37-7.31(2H, m), 7.21-7.18(1H, m), 5.32(2H, s), 4.62(2H, bs), 3.44-3.38(2H, m), 3.32-3.21(2H, m), 3.08-3.07(1H, m), 2.99-2.91(1H, m), 2.28(3H, s), 2.08-2.02(1H, m), 1.24-1.19(1H, m), 0.91(3H, d, J=6.4Hz).
VIII-63		10.08(1H, s), 8.75(1H, s), 8.68(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, s), 7.80(1H, d, J=7.2Hz), 7.70(1H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.18(1H, t, J=8.8Hz), 5.27(2H, s), 4.34(2H, t, J=5.6Hz), 3.35-3.32(2H, m), 2.92(2H, t, J=5.6Hz), 2.65-2.61(1H, m), 2.26(3H, s), 1.75-1.70(1H, bs), 0.84(3H, d, J=5.6Hz).
VIII-64		10.09(1H, s), 8.58(1H, s), 8.22(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.95(1H, d, J=2.7Hz), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.68(1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 7.35-7.16(4H, m), 3.22(3H, s), 2.77(2H, t, J=5.7Hz), 2.60(2H, t, J=5.7Hz), 2.29(3H, s), 2.24 (3H, s).
VIII-65		10.09(1H, bs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.1Hz), 7.35-7.26(3H, m), 7.19(1H, t, J=8.1Hz), 5.27(2H, s), 4.32(2H, t, J=6.0Hz), 3.23(3H, s), 2.85(2H, t, J=6.0Hz), 2.87-2.59(4H, m), 2.24(3H, s), 0.98(3H, t, J=7.2Hz).
VIII-66		(다이-HCl염) 10.70(1H, brs), 9.92(1H, brs), 8.94(1H, s), 8.69(1H, s), 8.30(1H, d, J=12), 7.95-7.94(1H, m), 7.86(1H, d, J=12), 7.71-7.68(1H, m), 7.52-7.44(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.40(1H, br), 5.30(2H, s), 4.74-4.60(2H, m), 3.83-3.75(2H, m), 3.70-3.55(2H, m), 2.92(3H, s), 2.28(3H, s)
VIII-67		10.09(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.7Hz), 7.95(1H, d, J=2.1Hz), 7.81 (1H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.7Hz), 7.51-7.34 (1H, m), 7.34-7.26(2H, m), 7.21-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.34(2H, t, J=6.3Hz), 2.96(2H, t, J=6.9Hz), 2.56(3H, s), 2.26(3H, s).
VIII-68		10.4(1H, s), 9.06(1H, s), 8.59(1H, s), 8.30(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.50(1H, m), 7.24-7.36(3H, m), 7.18(1H, t, J=7.2Hz), 5.27(2H, s), 4.21-4.36(4H, m), 3.98-4.04(1H, m), 2.25(3H, s)

<851>

<852>

[표 24]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-69		(다이-HCl염) 9.37(1H, s), 8.91(1H, s), 8.42(1H, d, 7.8Hz), 8.00(1H, d, J=6.6Hz), 7.92(1H, s), 7.69(1H, d, J=7.8Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.36-7.31(3H, m), 7.22-7.17(1H, m), 5.32(2H, s), 4.75-4.60(2H, m), 3.85-3.10(7H, m), 2.27(3H, s), 2.15-1.74(4H, m)
VIII-70		10.07(1H, bs), 8.74(1H, bs), 8.59(1H, s), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98-7.96(2H, m), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, d J=8.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.20-7.16(1H, m), 5.27 (2H, s), 4.37(2H, t, J=5.6Hz), 4.16(1H, bs), 2.79-2.66(4H, m), 2.46-2.42(3H, m), 2.25(3H, s), 2.06(1H, bs), 1.78(3H, s), 1.56-1.51(1H, m).
VIII-71		(다이-HCl염) 9.29(1H, m), 8.91(1H, s), 8.42 (1H, m), 7.99(1H, d, 8.7Hz), 7.92(1H, s), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.53-7.45(1H, m), 7.37-7.31 (3H, m), 7.23-7.17(1H, m), 6.68(2H, brs), 5.32(2H, s), 5.11(1H, m), 4.66(3H, m), 3.72-3.70( 5H, m), 3.51(1H, m), 3.26(2H, m), 2.28(3H, s)
VIII-72		10.08(1H, bs), 8.74(1H, s), 8.56(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.67-7.65(1H, m), 7.50-7.40(1H, m), 7.33-7.24 (2H, m), 7.20-7.12(1H, m), 5.25(2H, s), 4.36-4.30 (1H, m), 4.22-4.17(1H, m), 4.08-3.92(2H, m), 2.98(2H, bs), 2.24(3H, s), 2.00-1.90(1H, m), 1.80-1.70(2H, m), 1.62-1.52(1H, m)
VIII-73		10.08(1H, bs), 8.80(1H, s), 8.57(1H, s), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.71-7.68(1H, m), 7.46(1H, dd, J=8.0, J=14.4), 7.34-7.25(2H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 5.26(2H, s), 4.22-4.20(2H, m), 2.98-2.84(2H, m), 2.25(2H, s), 1.92-1.82(1H, m), 1.79-1.62(2H, m), 1.54-1.45(1H, m).
VIII-74		10.07(1H, bs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.69-7.67(1H, m), 7.47(1H, dd, J=8.4, J=15.2), 7.34-7.26(2H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 5.26(2H, s), 4.23-4.13(2H, m), 3.43(2H, t, J=6.0), 3.23(3H, s), 3.11-3.03(2H, m), 2.91-2.86(1H, m), 2.53-2.47(1H, m), 2.30-2.24(1H, m), 2.24(3H, s), 1.90-1.83(1H, m), 1.72-1.67(2H, m), 1.59-1.53(1H, m).
VIII-75		10.07(1H, s), 8.73(1H, s), 8.57(1H, s), 8.20(1H, d, J=8.8Hz), 7.95-7.94(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.63(1H, m), 7.46(1H, dd, J=8.0, J=14.0), 7.33-7.25(2H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 5.26(2H, s), 4.27-4.18(2H, m), 2.95-2.92(1H, m), 2.62-2.57(1H, m), 2.41(3H, s), 2.23(3H, s), 2.19-2.15(1H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 1.74-1.61(2H, m), 1.59-1.53(1H, m).

<853>



<854>

[표 25]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-76		10.09(1H, bs), 8.76(1H, d, J=1.8Hz), 8.58(1H, s), 8.22(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.87-7.78(2H, m), 7.68(1H, dd, J=2.1Hz, J=9.0Hz), 7.52-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.22-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.57-4.49(1H, m), 4.35-4.27(2H, m), 3.77-3.71(1H, m), 2.26(3H, s), 1.36(3H, d, J=6.3Hz).
VIII-77		10.08(1H, bs), 8.75(1H, d, J=1.8Hz), 8.58(1H, s), 8.22(1H, dd, J=1.8Hz, J=9.0Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.76(1H, dd, J=2.4Hz, J=9.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.21-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.85-4.76(1H, m), 4.39(1H, dd, J=5.7Hz, J=11.4Hz), 4.30(1H, dd, J=4.5Hz, J=11.4Hz), 4.11-4.07(1H, m), 2.25(3H, s), 1.40(3H, d, J=6.6Hz).
VIII-78		10.07(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, 9.0Hz), 7.97(1H, s), 7.82-7.78(2H, m), 7.69(1H, d, 9.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.24(2H, d, 4.8 Hz), 3.91(1H, m), 2.31-2.06(6H, m), 1.95-1.87(1H, m)
VIII-79		10.09(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, s), 7.91-7.89(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.20-7.17(1H, m), 5.27(2H, s), 4.26-4.06(3H, m), 3.46(1H, t, J=6.8Hz), 3.02-2.98(1H, m), 2.58(1H, dd, J=12.0Hz, J=5.6Hz), 2.26(3H, s), 2.20-2.10(1H, m), 1.77(3H, m), 1.38-1.31(1H, m).
VIII-80		10.3(1H, s), 8.95(1H, s), 8.57(1H, s), 8.22(1H, d, J=9.6), 8.01(1H, s), 7.80-7.73(2H, m), 7.47-7.41(1H, m), 7.34-7.25(2H, m), 7.20-7.12(1H, m), 5.37(1H, br), 5.26(2H, s), 5.10(1H, brs), 3.78-3.48(5H, m), 2.45-2.35(1H, m), 2.26(3H, s), 2.05-1.96(1H, m).
VIII-81		10.45(1H, s), 8.92(1H, s), 8.65(1H, s), 8.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 7.77(1H, d, J=8.8Hz), 7.71(1H, d, J=9.2Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.28(2H, m), 7.19(1H, t, J=8.4Hz), 5.28(2H, s), 4.56-4.47(3H, m), 4.15(1H, bs), 3.60(1H, bs), 3.12(1H, bs), 2.28(3H, s), 2.09(1H, dd, J=13.2Hz, J=6.0Hz), 1.862-1.81(1H, m).
VIII-82		10.08(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, d, J=8.0Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.27(m, 3H), 7.20-7.17(1H, m), 5.27(2H, s), 4.67(1H, bs), 4.29-4.19(3H, m), 3.45-4.40(1H, m), 2.88(1H, dd, J=11.2Hz, J=5.6Hz), 2.70(1H, dd, J=11.0, J=3.6Hz), 2.27(3H, s), 2.10-2.02(1H, m), 1.46-1.39(1H, m).

<855>

<856>

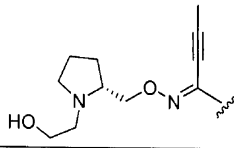
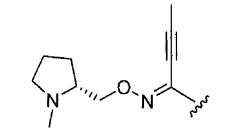
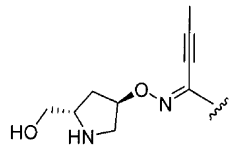
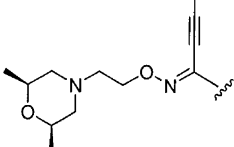
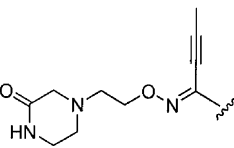
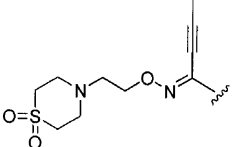
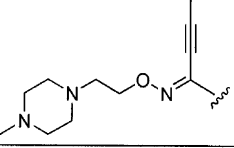
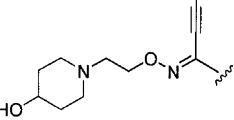
[표 26]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-83		10.07(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, 8.7Hz), 7.97(1H, s), 7.82-7.78(2H, m), 7.69(1H, d, 9.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.24(2H, d, 4.8 Hz), 3.91(1H, m), 2.31-2.06(6H, m), 1.95-1.87(1H, m)
VIII-84		10.35(1H, s), 9.08(1H, s), 8.60(1H, s), 8.40(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 8.09(1H, s), 7.83-7.82(2H, m), 7.49-7.47(1H, m), 7.33-7.19(4H, m), 5.27(2H, s), 4.43-4.16(4H, m), 3.01-2.98(2H, M), 2.28(3H, s), 1.92(2H, bs), 1.83(3H, s).
VIII-85		10.1(1H, brs), 8.82(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8), 7.98(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4), 7.72-7.70(1H, m), 7.50-7.44(1H, m), 7.34-7.26(3H, m), 7.20-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.22(2H, s), 3.57(1H, br), 2.96-2.89(2H, m), 2.26(3H, s), 1.98-1.62(3H, m), 1.58-1.45(1H, m).
VIII-86		10.07(1H, bs), 8.75(1H, s), 8.57(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.71-7.68(1H, m), 7.50-7.44(1H, m), 7.34-7.26(2H, m), 7.19-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.22-4.20(2H, m), 3.03-2.95(2H, m), 2.26(3H, s), 2.02-1.93(1H, m), 1.80-1.73(2H, m), 1.62-1.56(1H, m)
VIII-87		10.0(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.57(1H, s), 8.19(1H, d, J=9.2), 7.95(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.69-7.67(1H, m), 7.50-7.44(1H, m), 7.34-7.26(3H, m), 7.20-7.16(1H, m), 5.26(2H, s), 4.24-4.17(2H, m), 3.77(1H, d, J=17.2), 3.58(1H, s), 3.50(1H, d, J=17.6), 3.22-3.12(1H, m), 3.10-3.00(1H, m), 2.58-2.52(1H, m), 2.23(3H, s), 1.98-1.89(1H, m), 1.77-1.70(2H, m), 1.59-1.52(1H, m).
VIII-88		10.8(1H, s), 8.98(1H, s), 8.58(1H, s), 8.20-8.16(2H, m), 7.91-7.88(1H, m), 7.80(1H, d, J=7.6), 7.50-7.44(1H, m), 7.34-7.30(2H, m), 7.23(1H, d, J=8.8), 7.20-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.23-4.41(2H, m), 3.76(1H, d, J=16.4), 3.52(1H, d, J=16.4), 3.61-3.52(1H, m), 3.45-3.36(1H, m), 2.91-2.85(1H, m), 2.25(3H, s), 2.09-2.02(1H, m), 1.91-1.79(2H, m), 1.73-1.66(1H, m).
VIII-89		10.87(1H, s), 8.97(1H, s), 8.58(1H, s), 8.20-8.15(2H, m), 7.91-7.88(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.8), 7.50-7.44(1H, m), 7.34-7.30(2H, m), 7.23(1H, d, J=8.8), 7.20-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.22-4.41(2H, m), 3.76(1H, d, J=16.4), 3.52(1H, d, J=16.4), 3.61-3.52(1H, m), 3.45-3.36(1H, m), 2.91-2.85(1H, m), 2.25(3H, s), 2.09-2.02(1H, m), 1.91-1.79(2H, m), 1.73-1.66(1H, m).

<857>

<858>

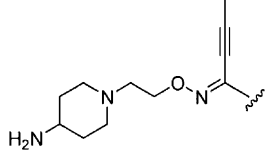
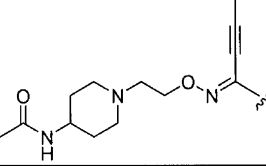
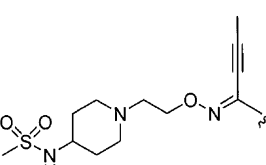
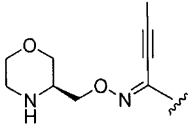
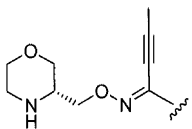
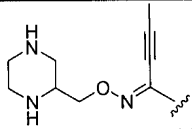
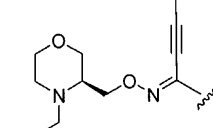
[표 27]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-90		10.0(1H, s), 8.72(1H, s), 8.56(1H, s), 8.21-8.19(1H, m), 7.93(1H, s), 7.80-7.78(1H, m), 7.67-7.65(1H, m), 7.49-7.42(1H, m), 7.33-7.25(3H, m), 7.19-7.14(1H, m), 5.26(2H, s), 4.40(1H, brs), 4.27-4.19(1H, m), 4.16-4.09(1H, m), 3.10-2.94(2H, m), 2.90-2.80(1H, m), 2.23(3H, s), 1.93-1.82(1H, m), 1.75-1.62(2H, m), 1.61-1.52(1H, m).
VIII-91		10.08(1H, s), 8.74(1H, s), 8.56(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.93(1H, s), 7.89(1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.63(1H, m), 7.46(1H, dd, J=8.0, J=14.0), 7.33-7.24(2H, m), 7.19-7.14(1H, m), 5.25(2H, s), 4.27-4.18(2H, m), 2.95-2.92(1H, m), 2.62-2.57(1H, m), 2.41(3H, s), 2.23(3H, s), 2.46-2.39(1H, m), 2.04-1.95(1H, m), 1.78-1.73(2H, m), 1.65-1.56(1H, m)
VIII-92		10.0(1H, s), 8.72(1H, s), 8.57(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.4), 7.94(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.68-7.66(1H, m), 7.49-7.44(1H, m), 7.34-7.25(3H, m), 7.19-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 4.93(1H, brs), 3.02(1H, d, J=10.7), 2.25(3H, s), 2.09-2.01(1H, m), 1.77-1.70(1H, m)
VIII-93		10.07(1H, bs), 8.74(1H, bs), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=7.6Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.20-7.17(1H, m), 5.27(2H, s), 4.40(2H, t, J=5.6Hz), 3.56(2H, t, J=8.0Hz), 2.85(2H, t, J=8.4Hz), 2.69(2H, t, J=5.6Hz), 2.25(3H, s), 1.04(6H, d, J=5.6Hz).
VIII-94		10.07(1H, bs), 8.74(1H, bs), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, d, J=2.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, bs), 7.69(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.21-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.41(2H, t, J=5.6Hz), 3.17(2H, bs), 3.10(2H, s), 2.80(2H, t, J=5.6Hz), 2.70(2H, t, J=5.6Hz), 2.26(3H, s).
VIII-95		10.27(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.23-8.21(1H, m), 7.95(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8), 7.69-7.67(1H, m), 7.50-7.44(1H, m), 7.34-7.26(2H, m), 7.20-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.39(2H, t, J=5.6Hz), 3.18(8H, brs), 2.96(2H, t, J=5.6Hz), 2.55(3H, s)
VIII-96		10.1(1H, s), 8.79(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=8Hz), 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.50(1H, m), 7.24-7.36(3H, m), 7.18(1H, t, J=7.2Hz), 5.27(2H, s), 4.37(2H, t, J=10Hz), 3.29-3.34(2H, m), 2.70(2H, t, J=6.4Hz), 2.26-2.35(4H, m), 2.25(3H, s), 2.14(3H, s)
VIII-97		10.1(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, s), 7.69(1H, s), 7.42-7.50(1H, m), 7.13-7.36(4H, m), 5.27(2H, s), 4.52(1H, s), 4.36(2H, brs), 3.40-3.50(1H, brs), 2.80(2H, brs), 2.69(2H, brs), 2.10-2.27(5H, m), 1.69(2H, brs), 1.40(2H, brs)

<859>

<860>

[표 28]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-98		8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, J=9.2Hz), 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, J=9.2Hz), 7.68(1H, d, J=9.2Hz), 7.48(1H, dd, J=5.8Hz, J=7.2Hz), 7.35-7.26(3H, m), 7.18(1H, t, J=9.2Hz), 5.27(2H, s), 4.36(2H, t, J=9.2Hz), 3.38(1H, dd, J=5.8Hz, J=7.2Hz), 2.86(2H, d, J=11.6Hz), 2.68(2H, t, J=6.0Hz), 2.25(3H, s), 2.06(2H, t, J=11.2Hz), 1.66(2H, d, J=11.7Hz), 1.09(2H, t, J=7.2Hz).
VIII-99		10.1(1H, bs), 8.78(1H, bs), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.0Hz), 7.97(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.70(1H, d, J=6.4Hz), 7.49-7.45(1H, m), 5.27(2H, s), 4.49-4.12(2H, m), 3.41-3.38(1H, m), 2.82-2.65(2H, m), 2.25(3H, s), 1.79(3H, s), 1.09(2H, t, J=7.2Hz).
VIII-100		10.07(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=9.2Hz), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=9.2Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=8.0Hz), 7.04(1H, t, J=6.0Hz), 5.20(2H, s), 4.30(2H, bs), 3.10(1H, bs), 2.91(3H, s), 2.63(2H, d, J=2.4Hz), 2.55(3H, s), 2.03-1.99(2H, m), 1.77(2H, d, J=22.0Hz), 1.48-1.38(2H, m), 1.24(2H, bs).
VIII-101		10.09(1H, bs), 8.75(1H, s), 8.58(1H, s), 8.20(1H, d, J=8.7Hz), 7.95(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.21-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.20-4.09(2H, m), 3.79(1H, dd, J=2.7Hz, J=10.8Hz), 3.68-3.64(1H, m), 3.13-3.08(1H, m), 2.82-2.71(3H, m), 2.26(3H, s).
VIII-102		10.11(1H, bs), 8.74(1H, s), 8.57(1H, s), 8.22-8.19(1H, m), 7.96(1H, m), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.69-7.66(1H, m), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.21-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.20-4.09(2H, m), 3.79(1H, dd, J=3.0Hz, J=10.8Hz), 3.68-3.64(1H, m), 3.25-3.18(1H, m), 3.13-3.05(1H, m), 2.82-2.71(2H, m), 2.26(3H, s).
VIII-103		10.09(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=9.0Hz), 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.49-7.44(1H, m), 7.34-7.22(3H, m), 7.19-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.11(2H, d, J=4.8Hz), 2.95-2.50(6H, m), 2.34-2.26(4H, m)
VIII-104		10.07(1H, s), 8.75(1H, d, J=1.8Hz), 8.58(1H, s), 8.22(1H, dd, J=1.8Hz, J=9.0Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, dd, J=1.8Hz, J=9.3Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.21-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.35(1H, dd, J=2.7Hz, J=11.7Hz), 4.24(1H, dd, J=3.9Hz, J=11.7Hz), 4.12(1H, d, J=17.4Hz), 3.90-3.76(3H, m), 3.50(1H, dt, J=2.4Hz, J=11.1Hz), 2.83-2.71(2H, m), 2.26(3H, s).

<861>

<862>

[표 29]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-105		10.09(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.58(1H, s), 8.20(1H, d, 7.8Hz), 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.51-7.42(1H, m), 7.35-7.25(3H, m), 7.22-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.31(2H, d, 4.5 Hz), 2.95-2.53(5H, m), 2.34-2.10(5H, m)
VIII-106		10.1(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.15-7.37(4H, m), 5.27(2H, s), 4.23-4.29(1H, m), 4.11-4.17(1H, m), 3.69(1H, d, J=12Hz), 3.37-3.45(1H, m), 3.23-3.32(1H, m), 2.66-2.80(3H, m), 2.28-2.40(1H, m), 2.26(3H, s), 1.16(3H, d, J=6Hz)
VIII-107		10.1(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.15-7.37(4H, m), 5.27(2H, s), 4.23-4.29(1H, m), 4.11-4.17(1H, m), 3.69(1H, d, J=12Hz), 3.37-3.45(1H, m), 3.23-3.32(1H, m), 2.66-2.80(3H, m), 2.28-2.40(1H, m), 2.26(3H, s), 1.16(3H, d, J=6Hz)
VIII-108		10.09(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, 10.5Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.52-7.44(1H, m), 7.35-7.25(3H, m), 7.22-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.44(1H, m), 4.18(1H, m), 2.80-2.60(4H, m), 2.32-2.00(12H, m)
VIII-109		10.1(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.66-7.70(1H, m), 7.43-7.50(1H, m), 7.15-7.36(4H, m), 5.72(2H, s), 4.10-4.27(2H, m), 3.75-3.82(1H, m), 3.45-3.55(1H, m), 2.85(1H, d, J=10Hz), 2.74(1H, d, J=11Hz), 2.37(1H, t, J=11Hz), 2.26(4H, brs), 1.03(3H, d, J=6.4Hz).
VIII-110		10.1(1H, s), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, s, J=9.6Hz), 7.42-7.52(1H, m), 7.14-7.37(4H, m), 5.27(2H, s), 4.38-4.55(2H, m), 3.80-4.05(2H, m), 2.75-2.85(2H, m), 2.65-2.72(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.26(3H, s), 1.06(3H, d, J=5Hz)
VIII-111		10.08(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.20(1H, d, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=0.9Hz), 7.83-7.72(2H, m), 7.10(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.34-7.26(3H, m), 7.22-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.32(2H, m), 3.65(1H, m), 3.17(2H, s), 3.10-2.84(3H, m), 2.26(3H, s).
VIII-112		(D <sub>2</sub> O)-HCl염) 12.03(1H, brs), 8.93(1H, s), 8.46(1H, d, J=9.0Hz), 8.02(1H, d, J=8.7Hz), 7.92(1H, d, J=2.4Hz), 7.68-7.67(1H, m), 7.52-7.36(1H, m), 7.35-7.31(3H, m), 7.23-7.19(1H, m), 5.31(2H, s), 4.58(2H, m), 4.33(1H, brs), 3.99-3.23(12H, m), 2.29(3H, s).

<863>

<864>

[표 30]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-113		10.09(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.20(1H, d, J=8.7Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.36-7.16(4H, m), 5.27(2H, s), 4.15(2H, m), 3.07(1H, m), 2.87-2.55(4H, m), 2.26(3H, s), 2.15(3H, s), 1.90(1H, m), 1.71(1H, m).
VIII-114		(다이-HCl염) 11.65(1H, bs), 9.46-9.35(2H, m), 9.04(1H, s), 8.88(1H, s), 7.95(1H, d, J=9.0Hz), 7.89(1H, d, J=2.4Hz), 7.66-7.62(1H, m), 7.52-7.45(1H, m), 7.36-7.31(3H, m), 7.23-7.17(1H, m), 5.31(2H, s), 4.35-4.34(2H, m), 4.24-4.21(1H, m), 4.04-3.98(1H, m), 3.85-3.77(1H, m), 3.05-2.85(3H, m), 2.28(3H, s).
VIII-115		
VIII-116		10.1(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.66-7.70(1H, m), 7.43-7.50(1H, m), 7.15-7.36(4H, m), 5.72(2H, s), 4.10-4.27(2H, m), 3.75-3.82(1H, m), 3.45-3.55(1H, m), 2.85(1H, d, J=10Hz), 2.74(1H, d, J=11Hz), 2.37(1H, t, J=11Hz), 2.26(4H, brs), 1.03(3H, d, J=6.4Hz).
VIII-117		10.1(1H, s), 8.74(1H, s), 8.58(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, s, J=9.6Hz), 7.42-7.52(1H, m), 7.14-7.37(4H, m), 5.27(2H, s), 4.38-4.55(2H, m), 3.80-4.05(2H, m), 2.75-2.85(2H, m), 2.65-2.72(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.26(3H, s), 1.06(3H, d, J=5Hz)
VIII-118		10.10(1H, s), 8.76(1H, s), 8.59(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.7Hz), 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 7.81(2H, d, J=8.7Hz), 7.69(1H, dd, J=2.1Hz, J=8.7Hz), 7.44-7.52(1H, m), 7.27-7.35(2H, m), 7.16-7.22(1H, m), 5.27(2H, s), 4.20-4.35(2H, m), 3.84-3.98(1H, m), 2.85-3.15(6H, m), 2.28(3H, m).
VIII-119		(다이-HCl염) 9.14(1H, s), 8.91(1H, s), 8.61-8.55(1H, m), 8.41(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 8.00-7.97(1H, m), 7.91(1H, s), 7.66(1H, d, J=9.0Hz), 7.52-7.45(1H, m), 7.37-7.30(3H, m), 7.23-7.17(1H, m), 5.32(2H, s), 4.40(2H, m), 4.18(1H, m), 3.65-3.20(4H, m), 2.287(3H, s)
VIII-120		10.1(1H, s), 8.71(1H, s), 8.59(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, s), 7.80(1H, d, J=9.2Hz), 7.69(1H, d, J=9.2Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.14-7.36(4H, m), 5.27(2H, s), 4.31(2H, t, J=5.6Hz), 2.85(2H, t, J=5.6Hz), 2.35(3H, s), 1.70-1.78(1H, m), 1.02-1.07(2H, m), 0.90-0.95(2H, m)

<865>

<866>

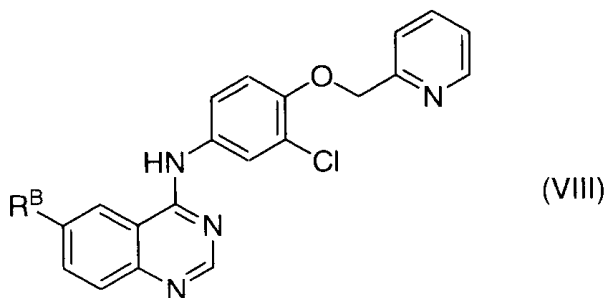
[표 31]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-121		10.1(1H, s), 8.82(1H, s), 8.61(1H, s), 8.27(1H, d, J=7.6Hz), 7.97(1H, s), 7.84(1H, d, J=9.6Hz), 7.70(1H, d, J=7.6Hz), 7.43-7.51(1H, m), 7.25-7.36(3H, m), 7.15-7.22(1H, m), 5.62(1H, s), 5.72(2H, s), 4.49-4.55(4H, m), 3.29-3.40(2H, m), 2.66(3H s)
VIII-122		10.05(1H, s), 8.76(1H, s), 8.60(1H, s), 8.20(1H, d, J=9.2Hz), 7.97(1H, s), 7.82(1H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, d, J=9.2Hz), 7.53-7.45(1H, m), 7.37-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=8.4Hz), 5.63(1H, t, J=5.2Hz), 5.27(2H, s), 4.70(2H, d, J=5.2Hz), 4.40(2H, t, J=6.0Hz), 2.81(2H, t, J=6.0Hz), 2.53(4H, bs), 1.68(4H, bs).
VIII-123		10.02 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.60(1H, s), 8.22(1H, d, J=9.3Hz), 8.00(1H, s), 7.83(1H, d, J=8.7Hz), 7.73(1H, d, J=9.6Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.29(2H, m), 7.22-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.53(2H, s), 3.40(5H, bs), 2.51(5H, bs).
VIII-124		10.13(1H, s), 8.80(1H, s), 8.61(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, s), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 7.71(1H, d, J=8.8Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=8.4Hz), 5.27(2H, s), 4.53(2H, s), 4.46(2H, t, J=5.6Hz), 2.93(2H, bs), 2.65(4H, bs), 1.72(4H, bs).
VIII-125		10.09(1H, s), 8.76(1H, bs), 8.59(1H, s), 8.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.96(1H, bs), 7.82(1H, d, J=8.7Hz), 7.67(1H, bd, J=7.5Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.21-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.52(2H, s), 4.23(1H, dd, J=5.7Hz, J=10.8Hz), 4.17(1H, dd, J=6.3Hz, J=10.8Hz), 3.79(1H, dd, J=3.0Hz, J=10.8Hz), 3.65(1H, bd, J=7.8Hz), 3.40(3H, s), 3.27-3.20(1H, m), 3.13-3.04(1H, m).
VIII-126		10.10(1H, bs), 8.76(1H, d, J=1.5Hz), 8.59(1H, s), 8.19(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 7.83(1H, d, J=9.0Hz), 7.71-7.64(1H, m), 7.52-7.44(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.22-7.16(1H, m), 5.27(2H, s), 4.53(2H, s), 4.23(1H, dd, J=6.3Hz, J=11.4Hz), 4.17(1H, dd, J=6.3Hz, J=10.8Hz), 3.80(1H, dd, J=3.0Hz, J=10.8Hz), 3.68-3.64(1H, m), 3.12-3.07(1H, m), 2.82-2.70(2H, m).
VIII-127		10.1(1H, s), 8.76(1H, s), 8.59(1H, t, J=5.6Hz), 8.20(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.70(1H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.51(1H, m), 7.15-7.37(4H, m), 5.27(2H, s), 4.34(2H, t, J=6Hz), 2.86(2H, t, J=5.6Hz), 2.61(2H, t, J=7.2Hz), 2.36(3H, s), 1.67(2H, q, J=7.2Hz), 1.05(3H, t, J=7.2Hz)

<867>

<868>

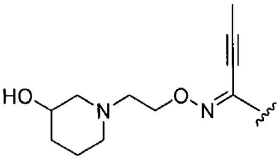
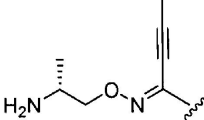
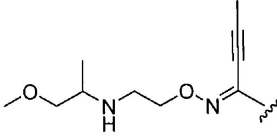
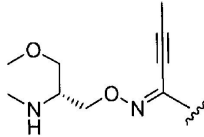
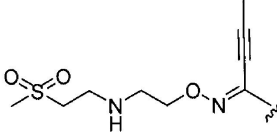
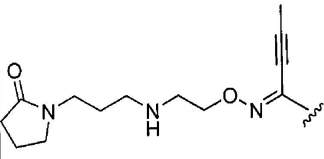
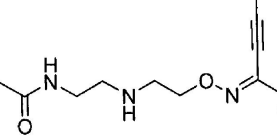
[화학식 82]



<869>

<870>

[표 32]

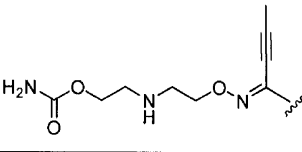
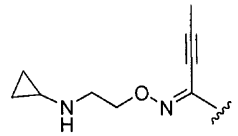
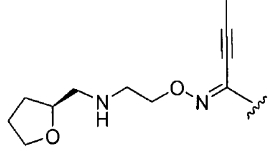
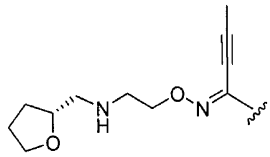
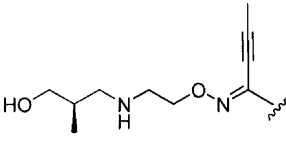
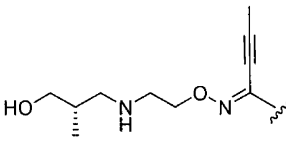
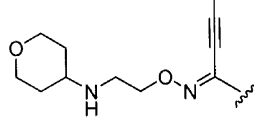
화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-128		10.0(1H, s), 8.74(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.21(1H, d, J=8.8), 7.96(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.68-7.66(1H, m), 7.58 (1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=8.8), 5.30(2H, s), 4.61-4.60(1H, m), 4.37-4.35 (2H, m), 3.52-3.38(1H, m), 2.93-2.92(1H, m), 2.76-2.66(2H, m), 2.24(3H, s), 2.00-1.95(1H, m), 1.89-1.84(1H, m), 1.79-1.77(1H, m), 1.62-1.59 (1H, m), 1.45-1.36(1H, m), 1.10-1.02(1H, m).
VIII-129		10.09(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.21(1H, d, J=9.2Hz), 8.07(1H, s), 7.89(1H, d, J=7.6Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, d, J=9.2Hz), 7.37(1H, t, J=7.6Hz), 7.28(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.60(2H, d, J=6.0Hz), 2.27(3H, s), 0.89(3H, d, J=7.6Hz).
VIII-130		(트라이-HCl염) 12.58(1H, s), 9.44(1H, s), 9.33(1H, bs), 9.09(1H, bs), 8.95(1H, s), 8.78(1H, d, J=4.4Hz), 8.46(1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, t, J=6.8Hz), 8.09(1H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, d, J=2.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.0Hz), 7.72-7.67(2H, m), 7.39(1H, d, J=9.2Hz), 5.51(2H, s), 4.61 (2H, bs), 3.61-3.47(5H, m), 2.28(3H, s), 1.28(3H, d, J=6.4Hz).
VIII-131		10.0(1H, s), 8.74(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.20(1H, d, J=8.8), 7.97(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.4), 7.69-7.67(1H, m), 7.58(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=9.2), 5.30(2H, s), 4.24-4.23(2H, m), 3.44-3.34(2H, m), 2.97-2.92(1H, m), 2.38(3H, s), 2.26(3H, s).
VIII-132		10.08(1H, s), 8.98(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.23(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, s), 7.89(1H, t, J=7.2Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, d, J=9.2Hz), 7.59(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, d, J=7.6Hz), 7.28(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.33(2H, t, J=4.8Hz), 3.26(2H, t, J=6.4Hz), 3.03(5H, bs), 2.94(2H, bs), 2.26(3H, s).
VIII-133		10.0(1H, s), 8.74(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.21(1H, d, J=8.0), 7.97(1H, m), 7.90-7.86(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.8), 7.69-7.67(1H, m), 7.59(1H, d, J=8.0), 7.38-7.35(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.2), 5.30(2H, s), 4.32-4.29(2H, m), 3.22-3.18(2H, m), 2.90-2.87(2H, m), 2.57-2.53(2H, m), 2.25(3H, s), 2.20-2.16(2H, m), 1.91-1.84(2H, m), 1.62-1.55(1H, m)
VIII-134		10.11(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.91-7.78(3H, m), 7.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.32(2H, m), 3.13(2H, m), 2.93(2H, m), 2.66(2H, m), 2.26(3H, s), 1.78(3H, s)

<871>



<872>

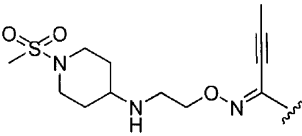
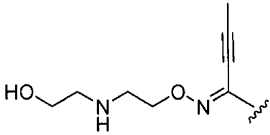
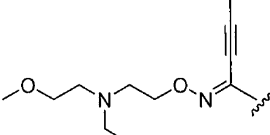
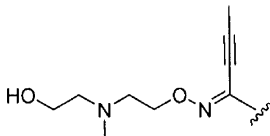
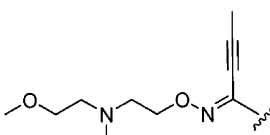
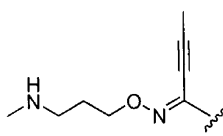
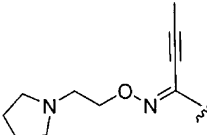
[표 33]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-135		10.09(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.97(1H, s), 7.92-7.86 (1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 6.47(2H, brs), 5.31(2H, s), 4.34(2H, m), 3.99(2H, m), 2.99(2H, m), 2.84(2H, m), 2.26(3H, s)
VIII-136		10.10(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.97(1H, s), 7.92-7.86 (1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.33 (2H, t, 6.0Hz), 3.00(2H, t, 6.0Hz), 2.25(3H, s), 2.23(1H, m), 0.408(2H, m), 0.29(2H, m)
VIII-137		(트라이-HCl염) 12.14(1H, brs), 9.28(1H, s), 8.93(1H, s), 8.64(1H, d, J=4.2Hz), 8.44(1H, d, J=10.5Hz), 8.02-7.91(3H, m), 7.69-7.62(1H, m), 7.46-7.42(1H, m), 7.37(1H, d, 9.0Hz), 5.38(2H, s), 4.59(2H, m), 4.19(1H, m), 3.81(1H, m), 3.71(1H, m), 3.47(2H, m), 3.21(1H, m), 3.02(1H, m), 2.28(3H, s), 2.02(1H, m), 1.84(2H, m), 1.56(1H, m)
VIII-138		(트라이-HCl염) 9.28(1H, s), 8.93(1H, s), 8.64(1H, d, J=4.2Hz), 8.44(1H, d, J=10.5Hz), 8.02-7.91 (3H, m), 7.69-7.62(1H, m), 7.46-7.42(1H, m), 7.37(1H, d, 9.0Hz), 5.38(2H, s), 4.59(2H, m), 4.19(1H, m), 3.81(1H, m), 3.71(1H, m), 3.47(2H, m), 3.21(1H, m), 3.02(1H, m), 2.28(3H, s), 2.02(1H, m), 1.84(2H, m), 1.56(1H, m)
VIII-139		10.08(1H, s), 8.75(1H, s), 8.61-8.58(2H, m), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, s), 7.89(1H, t, J=8.0Hz), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, t, J=6.4Hz), 7.37(1H, t, J=6.4Hz), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 5.31(2H, s), 4.34(2H, t, J=6.4Hz), 3.33(1H, t, J=6.4Hz), 2.92(2H, t, J=5.2Hz), 2.65-2.61(1H, m), 2.26(3H, s), 1.75-1.70(1H, m), 0.83(3H, d, J=6.8Hz).
VIII-140		10.09(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(2H, bs), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, s), 7.89(1H, t, J=6.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, t, J=8.4Hz), 7.59 (1H, t, J=8.4Hz), 7.37(1H, d, J=5.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.34(2H, t, J=6.4Hz), 3.32(2H, t, J=6.4Hz), 2.92(2H, t, J=5.6Hz), 2.65-2.61(1H, m), 2.26(3H, s), 1.75-1.68(1H, m), 1.24(1H, bs), 0.83(3H, d, J=6.8Hz).
VIII-141		(트라이-HCl염) 12.48(1H, s), 9.48(1H, s), 9.42(1H, bs), 9.29(2H, bs), 8.94(1H, s), 8.72(1H, s), 8.47 (1H, s), 8.13-8.06 (1H, m), 7.92(1H, s), 7.76(1H, bs), 7.68(1H, bs), 7.59(1H, bs), 7.39(1H, bs), 5.46(2H, s), 4.62 (2H, bs), 3.88(4H, bs), 2.28(3H, s), 2.01-1.94(4H, m), 1.69-1.60(4H, m).

<873>

<874>

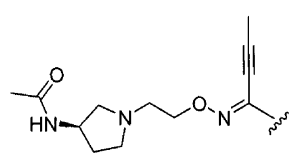
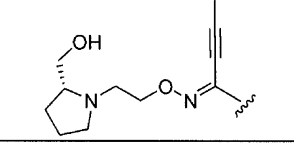
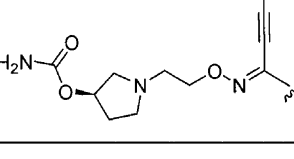
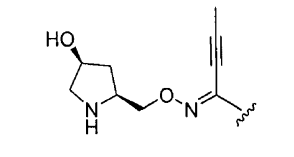
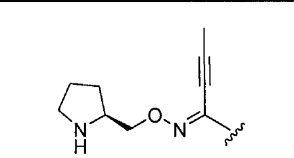
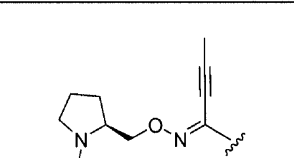
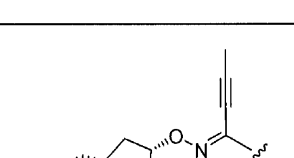
[표 34]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-142		10.07(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(2H, s), 8.20(1H, bs), 7.97(1H, s), 7.89(1H, bs), 7.80(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, bs), 7.58(1H, d, J=8.8Hz), 7.38(1H, bs), 7.28(1H, d, J=9.2Hz), 5.31(2H, s), 4.31(2H, bs), 3.45(2H, bs), 2.94(2H, bs), 2.85-2.81(5H, m), 2.26(3H, s), 1.89-1.85(2H, m), 1.36-1.28(2H, m).
VIII-143		10.09(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.97(1H, s), 7.92-7.86(1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.23(2H, t, 5.4Hz), 3.47(2H, t, 5.4Hz), 2.91(2H, t, 5.4Hz), 2.65(2H, m), 2.25(3H, s)
VIII-144		(트라이-HCl염) 12.4(1H, s), 10.5(1H, s), 9.34(1H, s), 8.93(1H, s), 8.68-8.67(1H, m), 8.45(1H, d, J=9.2), 8.05-8.02(2H, m), 7.92-7.91(1H, m), 7.71-7.66(2H, m), 7.52-7.49(1H, m), 7.37(1H, d, J=8.8), 5.41(2H, s), 4.73-4.67(1H, m), 3.30(6H, s), 2.27(3H, s), 1.29-1.25(1H, m).
VIII-145		10.08(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(2H, bs), 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, bs), 7.89(1H, t, J=8.0Hz), 7.80(1H, d, J=9.2Hz), 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.38(1H, d, J=6.4Hz), 7.28(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.36(4H, t J=6.4Hz), 3.49(2H, bs), 2.79(2H, t, J=6.0Hz), 2.30(3H, s), 2.25(3H, s).
VIII-146		(트라이-HCl염) 12.70(1H, s), 10.83(1H, bs), 9.49(1H, s), 8.95(1H, s), 8.77(1H, bs), 8.44(1H, d, J=8.84Hz), 8.23(1H, bs), 8.10(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 7.85(1H, d, J=6.8Hz), 7.74-7.68(2H, m), 7.39(1H, d, J=8.4Hz), 5.51(2H, s), 4.70(2H, bs), 7.75-7.42(4H, m), 3.48-3.44(1H, m), 3.40(1H, bs), 3.30(3H, s), 2.90(3H, s), 2.28(3H, s).
VIII-147		10.28-10.03(1H, m), 8.75(1H, s), 8.61-8.58(2H, m), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, s), 7.89(1H, t, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=7.2Hz), 7.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=6.0Hz), 7.28(1H, t, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.33(2H, t J=6.4Hz), 2.31(3H, s), 2.06(3H, s), 1.88(2H, t, J=6.4Hz).
VIII-148		10.09(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.61-8.57(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.98(1H, s), 7.92-7.86(1H, m), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.37(2H, m), 2.82(2H, m), 2.54(4H, m), 2.25(3H, s), 1.69(4H, m)

<875>

<876>

[표 35]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-149		10.09(1H, s), 8.75(1H, s), 8.70(2H, s), 8.20(1H, d, J=8.0Hz), 8.07(2H, s), 7.98(1H, t, J=4.8Hz), 7.88(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.38(1H, s), 7.28(1H, d, J=9.6Hz), 5.31(2H, s), 4.42(2H, s), 4.29-4.24(1H, m), 2.91-2.76(2H, m), 2.25(3H, s), 2.17-2.12(1H, m), 1.75(3H, s), 1.53-1.34(1H, m), 1.11(2H, d, J=4.4Hz).
VIII-150		10.09(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(2H, s), 8.21(1H, bs), 7.98(1H, s), 7.89(1H, s), 7.79(1H, s), 7.68(1H, s), 7.58(1H, s), 7.37(1H, s), 7.28(1H, s), 5.31(2H, s), 4.36(2H, bs), 2.71(2H, bs), 2.25(3H, s), 1.81(1H, bs), 1.66(2H, bs), 1.52(1H, bs), 1.24(2H, bs).
VIII-151		10.09(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.97(1H, s), 7.92-7.86(1H, m), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 6.48(2H, brs), 5.31(2H, s), 4.94(1H, m), 4.37(2H, m), 2.81-2.63(5H, m), 2.44(1H, m), 2.25(3H, s), 2.14(1H, m), 1.69(1H, m).
VIII-152		10.13(1H, brs), 8.79(1H, s), 8.61-8.58(2H, m), 8.23(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=2.7Hz), 7.92-7.86(1H, m), 8.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.79(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.39-7.35(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.91(1H, brs), 4.36-4.24(3H, m), 3.59(1H, m), 2.99-2.81(2H, m), 2.26(3H, s), 2.13(1H, m), 1.50(1H, m).
VIII-153		10.0(1H, br), 8.64(1H, s), 8.62-8.55(2H, m), 8.20(1H, d, J=8.8), 7.96(1H, s), 7.90-7.87(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.4), 7.68-7.66(1H, m), 7.58(1H, d, J=8.4), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=8.8), 5.30(2H, s), 4.18-4.08(2H, m), 3.43-3.40(1H, m), 3.69(3H, s), 2.84-2.77(2H, m), 2.25(3H, s), 1.88-1.55(3H, m), 1.50-1.38(1H, m).
VIII-154		10.08(1H, br), 8.75(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.21-8.19(1H, m), 7.98-7.97(1H, m), 7.93-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.70-7.67(1H, m), 7.58(1H, d, J=8.0), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=9.2), 5.30(2H, s), 4.30-4.20(2H, m), 3.01-2.96(1H, m), 2.68(1H, br), 2.41(3H, s), 2.24(3H, s), 1.99-1.89(1H, m), 1.73-1.66(2H, m), 1.62-1.53(1H, m).
VIII-155		10.0(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.31(1H, s), 8.22-8.20(1H, m), 7.96(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.68-7.66(1H, m), 7.59(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.2), 5.30(2H, s), 4.93(1H, brs), 3.02(1H, d, J=11.6), 2.24(3H, s), 2.06-2.01(1H, m), 1.77-1.70(1H, m).

<877>

<878>

[표 36]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-156		10.13(1H, brs), 8.81(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.24(1H, d, J=10.5Hz), 7.99(1H, s), 7.92-7.88(1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.70(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.38-7.36(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.92(1H, s), 4.28(3H, m), 3.82(1H, m), 3.09(1H, d, 11.4Hz), 3.83(1H, d, 11.4Hz), 2.27(3H, s), 1.87(1H, m), 1.65(1H, m)
VIII-157		10.03(1H, br), 8.73(1H, s), 8.59-8.58(1H, m), 8.55(1H, s), 8.20(1H, d, J=8.8), 7.94(1H, s), 7.89-7.85(1H, m), 7.78(1H, d, J=8.4), 7.66-7.64(1H, m), 7.57(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.25(1H, d, J=8.8), 5.28(2H, s), 4.20-4.08(2H, m), 2.85-2.74(2H, m), 2.24(3H, s), 1.82-1.76(1H, m), 1.73-1.58(2H, m), 1.48-1.39(1H, m)
VIII-158		10.07(1H, br), 8.74(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.22-8.19(1H, m), 7.98-7.97(1H, m), 7.93-7.86(1H, m), 7.80(1H, d, J=9.2), 7.70-7.67(1H, m), 7.59(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.2), 5.30(2H, s), 4.30-4.20(2H, m), 3.01-2.96(1H, m), 2.65(1H, br), 2.40(3H, s), 2.24(3H, s), 1.99-1.89(1H, m), 1.73-1.66(2H, m), 1.62-1.53(1H, m)
VIII-159		10.08(1H, s), 8.73(1H, s), 8.59-8.56(2H, m), 8.21-8.19(1H, m), 7.94(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.66-7.64(1H, m), 7.58(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.26(1H, d, J=9.2), 5.29(2H, s), 4.44(1H, brs), 4.25-4.21(1H, m), 4.15-4.11(1H, m), 3.05-2.96(2H, m), 2.46-2.39(1H, m), 2.23(2H, s), 1.92-1.82(1H, m), 1.73-1.63(2H, m), 1.59-1.54(1H, m)
VIII-160		10.0(1H, s), 8.72(1H, s), 8.61-8.53(2H, m), 8.21-8.19(1H, m), 7.94(1H, s), 7.89-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.66-7.64(1H, m), 7.58(1H, d, J=8.0), 7.38-7.35(1H, m), 7.26(1H, d, J=9.2), 5.29(2H, s), 4.44(1H, brs), 4.25-4.21(1H, m), 4.15-4.11(1H, m), 3.05-2.96(2H, m), 2.45-2.39(1H, m), 2.23(3H, s), 1.92-1.82(1H, m), 1.73-1.63(2H, m), 1.60-1.53(2H, m)
VIII-161		10.0(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.60-8.57(2H, m), 8.21(1H, d, J=8.4), 7.95(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.67-7.65(1H, m), 7.58(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=8.8), 5.30(2H, s), 4.93(1H, brs), 3.02(1H, d, J=11.6), 2.24(3H, s), 2.06-2.01(1H, m), 1.77-1.70(1H, m)
VIII-162		10.07(1H, s), 8.75(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.23(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, d, J=2.4Hz), 7.89(1H, t, J=8.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, d, J=6.4Hz), 7.57(1H, t, J=11.8Hz), 7.28(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.40(2H, t, J=5.2Hz), 3.32(4H, s), 3.09(4H, bs), 2.96(2H, t, J=5.6Hz), 2.26(3H, s)

<879>

<880>

[표 37]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-163		10.07(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(2H, bs), 8.21(1H, d, J=4.8Hz), 7.98(1H, s), 7.89(1H, t, J=7.6Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.60(1H, t, J=8.4Hz), 7.37(1H, t, J=7.6Hz), 7.28(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 4.40(2H, t J=4.8Hz), 3.60(4H, bs), 2.72(4H, t, J=4.8Hz), 2.25(3H, s).
VIII-164		10.0(1H, s), 8.73(1H, s), 8.60-8.57(2H, m), 8.20(1H, d, J=8.8), 7.96(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.4), 7.67-7.65(1H, m), 7.58(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=8.8), 5.30(2H, s), 4.38-4.35(2H, m), 2.71-2.68(2H, m), 2.31(1H, br), 2.24(3H, s), 2.13(3H, s).
VIII-165		10.0(1H, s), 8.73(1H, s), 8.62-8.54(2H, m), 8.21-8.19(1H, m), 7.96(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.80-7.78(1H, m), 7.68-7.66(1H, m), 7.59(1H, d, J=8.0), 7.38-7.36(1H, m), 7.27(1H, d, J=8.8), 5.30(2H, s), 4.54(1H, brs), 4.37-4.34(2H, m), 2.83-2.75(2H, m), 2.69-2.66(2H, m), 2.24(3H, s), 2.17-2.11(2H, m), 1.71-1.69(2H, m), 1.71-1.69(2H, m), 1.44-1.32(2H, m).
VIII-166		10.08(1H, s), 8.75(1H, s), 8.59(2H, bs), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, s), 7.89(1H, t, J=6.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.70-7.67(1H, m), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, bs), 7.28(1H, d, J=8.0Hz), 5.31(2H, s), 4.41(2H, t J=4.4Hz), 3.43(2H, bs), 2.76(2H, bs), 2.26(3H, s), 1.99(3H, s).
VIII-167		10.10(1H, s), 8.73(1H, s), 8.60-8.56(2H, m), 8.20(1H, d, J=8.8), 7.94(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.8), 7.68-7.64(1H, m), 7.58(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=9.2), 5.29(2H, s), 4.20-4.08(2H, m), 3.79(1H, d, J=10.4), 3.65(1H, d, J=11.2), 3.25-3.20(1H, m), 3.09(1H, br), 2.83-2.70(2H, m), 2.25(3H, s)
VIII-168		10.0(1H, s), 8.73(1H, s), 8.59-8.57(2H, m), 8.19(1H, d, J=8.8), 7.95(1H, s), 7.89-7.85(1H, m), 7.78(1H, d, J=8.8), 7.68-7.65(1H, m), 7.58(1H, d, J=7.6), 7.37-7.34(1H, m), 7.26(1H, d, J=8.8), 5.29(2H, s), 4.26-4.14(2H, m), 3.75-3.72(2H, m), 2.85(1H, d, J=12.4), 2.69-2.61(2H, m), 2.45(1H, d, J=10.8), 2.25(3H, s).
VIII-169		10.0(1H, s), 8.74(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.20(1H, d, J=8.8), 7.96(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.8), 7.68-7.66(1H, m), 7.59(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=9.2), 5.30(2H, s), 4.20-4.08(2H, m), 3.79(1H, d, J=10.4), 3.65(1H, d, J=11.2), 3.25-3.20(1H, m), 3.09(1H, br), 2.83-2.70(2H, m), 2.26(2H, s).

<881>

<882>

[표 38]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-170		10.09(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.61-8.58(2H, m), 8.22(1H, d, J=10.5Hz), 7.97(1H, s), 7.92-7.86(1H, m), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.68(1H, d, J=10.5Hz), 7.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.39-7.35(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.12(2H, d, 4.5Hz), 2.95-2.53(5H, m), 2.34-2.09(5H, m)
VIII-171		10.08(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.21(1H, d, J=9.0Hz), 7.98(1H, s), 7.92-7.86(1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, s), 7.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.31(2H, m), 3.66(1H, m), 3.27-3.10(2H, m), 2.99-2.80(2H, m)
VIII-172		10.09(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.97(1H, s), 7.92-7.86(1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.44(1H, m), 4.16(1H, m), 2.70-2.51(4H, m), 2.30-2.16(10H, m), 2.09-1.88(2H, m)
VIII-173		10.0(1H, br), 8.74(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.20(1H, d, J=8.8), 7.97(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.4), 7.68-7.66(1H, m), 7.59(1H, d, J=8.0), 7.38-7.35(1H, m), 7.28(1H, d, J=9.2), 5.30(2H, s), 4.26-4.14(2H, m), 3.75-3.72(2H, m), 3.48-3.42(2H, m), 2.85(1H, d, J=12.4), 2.69-2.60(2H, m), 2.45(1H, d, J=10.4), 2.26(3H, s)
VIII-174		(트라이-HCl염) 12.31(1H, brs), 9.41(1H, s), 8.97(1H, s), 8.73(1H, d, J=1.8Hz), 8.49(1H, d, 8.7Hz), 8.17-8.05(2H, m), 7.94(1H, s), 7.77(1H, d, J=7.5Hz), 7.69(1H, d, 8.7Hz), 7.59(1H, t, J=5.7Hz), 7.38(1H, d, J=8.7Hz), 5.46(2H, s), 4.60(2H, m), 4.35-3.31(12H, m), 2.30(3H, s).
VIII-175		
VIII-176		(트라이-HCl염) 12.31(1H, brs), 9.41(1H, s), 8.97(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.4Hz), 8.49(1H, d, J=8.7Hz), 8.13(1H, s), 8.07(1H, d, J=9.0Hz), 7.94(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.7Hz), 7.02(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, s), 7.38(1H, d, J=9.0Hz), 5.46(2H, s), 4.65-3.62(10H, m), 2.89(3H, s), 2.30(3H, s).

<883>

<884>

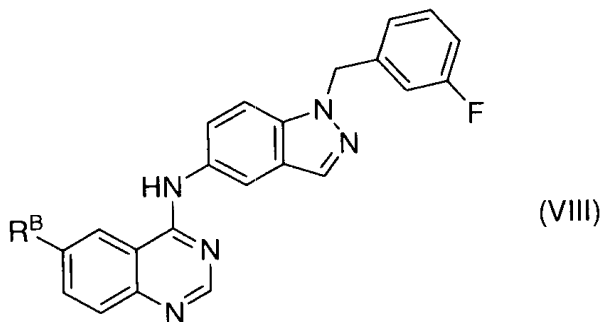
[표 39]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-177		10.1(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(2H, brs), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, s), 7.85-7.92(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=9.6Hz), 7.59(1H, d, J=6.4Hz), 7.34-7.40(1H, m), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, m), 4.10-4.35(2H, m), 3.75-3.82(1H, m), 3.48(1H, m), 2.85(1H, d, J=12Hz), 2.74(1H, d, J=13Hz), 2.34-2.41(1H, m), 2.26(4H, brs), 1.03(3H, d, J=6.0Hz)
VIII-178		10.1(1H, s), 8.74(1H, s), 8.59(2H, brs), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, s), 7.79-7.93(2H, m), 7.66-7.70(1H, m), 7.59(1H, d, J=6.4Hz), 7.38(1H, brs), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, m), 4.37-4.56(2H, m), 3.95-4.02(1H, m), 3.80-3.88(1H, m), 2.62-2.85(3H, m), 2.31-2.4(1H, m), 2.26(3H, s), 1.06(3H, d, J=5.2Hz)
VIII-179		10.06(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.61-8.59(2H, m), 8.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.97(1H, s), 7.92-7.86(1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.76(1H, s), 7.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.36(1H, m), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 5.31(2H, s), 4.30(2H, m), 3.65(1H, m), 3.16(2H, m), 2.99-2.80(2H, m), 2.26(3H, s)
VIII-180		10.0(1H, brs), 8.76(1H, s), 8.60-8.58(2H, m), 8.19(1H, d, J=8.8), 7.97(1H, s), 7.89-7.86(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.8), 7.68-7.66(1H, m), 7.58(1H, d, J=7.6), 7.38-7.35(1H, m), 7.27(1H, d, J=8.8), 5.30(2H, s), 4.51(2H, s), 4.38-4.35(2H, m), 3.40(3H, s), 2.87-2.84(2H, m), 2.34(3H, s)
VIII-181		10.0(1H, s), 8.76(1H, s), 8.59(2H, s), 8.19(1H, d, J=8.8), 7.97(1H, s), 7.90-7.86(1H, m), 7.82(1H, d, J=8.8), 7.69-7.66(1H, m), 7.59(1H, d, J=8.0), 7.38-7.35(1H, m), 7.28(1H, d, J=8.8), 5.30(2H, s), 4.52(2H, s), 4.25-4.15(2H, m), 3.82-3.79(1H, m), 3.67-3.64(1H, m), 3.40(3H, s), 3.26-3.21(2H, m), 3.14-3.05(1H, m), 2.81-2.72(2H, m)
VIII-182		10.1(1H, s), 8.79(1H, s), 8.60(2H, s), 8.25(1H, d, J=7.6Hz), 7.98(1H, s), 7.89(1H, bs), 7.81(1H, d, J=7.6Hz), 7.69(1H, d, J=7.6Hz), 7.60(1H, d, J=7.2Hz), 7.38(1H, bs), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 5.31(2H, s), 4.43(2H, bs), 3.14(2H, bs), 2.52(3H, s), 2.27(3H, s)

<885>

<886>

[화학식 83]



<887>

<888>

[표 40]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-183		10.19(1H, s), 8.78(1H, s), 8.53(1H, s), 8.23(1H, dd, J=8.4Hz, J=4.0Hz), 8.17(1H, s), 8.14(1H, s), 7.80-7.65(3H, m), 7.40-7.35(1H, m), 7.13-7.04(3H, m), 5.72(2H, s), 4.32(2H, t, J=6.0Hz), 2.86(2H, t, J=6.0Hz), 2.35(3H, s), 2.25(3H, s).
VIII-184		(다이-HCl염) 12.46(1H, s), 9.37(1H, s), 8.87(1H, s), 8.48(1H, d, J=8.7Hz), 8.27(1H, t, J=5.4Hz), 8.24(1H, s), 8.03(2H, m), 7.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.68(1H, d, 9.0Hz), 7.35(1H, s), 7.13-7.05(3H, m), 5.75(2H, s), 4.58(2H, m), 7.13-7.05(3H, m), 5.75(2H, s), 4.58(2H, m), 3.51-3.37(4H, m), 3.11(2H, m), 2.27(3H, s), 1.01(1H, s).
VIII-185		(다이-HCl염) 10.12(1Hs), 8.82(1H, d, J=1.5Hz), 8.52(1H, s), 8.22(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 8.14(1H, s), 7.80(1H, s), 7.80(1H, s), 7.77-7.68(3H, m), 7.40-7.33(1H, m), 7.12-7.04(3H, m), 5.71(2H, s), 4.86(1H, brs), 4.28(3H, m), 3.58(1H, m), 2.95-2.78(2H, m), 2.25(3H, s), 2.11(1H, m), 1.47(1H, m).
VIII-186		10.18(1H, s), 8.78(1H, s), 8.52(1H, s), 8.23-8.12(3H, m), 7.79-7.65(3H, m), 7.41-7.32(1H, m), 7.18(7.02)(3H, m), 5.71(2H, s), 4.31(2H, m), 3.14(2H, m), 2.29(2H, m), 2.87(3H, s) 2.77(6H, m), 2.24(3H, s).
VIII-187		10.19(1Hs), 8.78(1H, s), 8.52(1H, s), 8.23-8.12(3H, m), 7.80-7.65(3H, m), 7.38-7.33(1H, m), 7.13-7.03(3H, m), 6.49(2H, brs), 5.71(2H, s), 4.31(2H, m), 4.04-3.95(2H, m), 2.92(2H, m), 2.78(2H, m), 2.25(3H, s).
VIII-188		(다이-HCl염) 12.09(1H, s), 8.96(1H, s), 8.83(1H, s), 8.43(1H, d, J=8.7Hz), 8.06(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, d, J=9.0Hz), 7.67(1H, d, J=1.8Hz), 7.65(1H, dd, J=2.1Hz, J=9.0Hz), 7.41-7.34(1H, m), 7.14-7.05(3H, m), 5.71(2H, s), 4.54(2H, m), 4.19(1H, m), 3.83-3.70(2H, m), 3.68-2.95(5H, m), 2.27(3H, s), 2.04(1H, m), 1.93(1H, m), 1.56(1H, m).
VIII-189		(다이-HCl염) 12.21(1H, brs), 8.97(1H, brs), 8.84(1H, s), 8.43(1H, dd, J=1.5Hz, J=9.0Hz), 8.07(1H, s), 8.01(1H, s), 7.99(1H, d, J=9.0Hz), 7.84(1H, d, J=9.0Hz), 7.67(1H, dd, J=1.8Hz, J=9.0Hz), 7.41-7.32(1H, m), 7.14-7.05(3H, m), 5.74(2H, s), 4.59(2H, m), 4.21(1H, m), 3.82-3.65(2H, m), 3.62-3.05(8H, m), 2.28(3H, s), 2.02(1H, m), 1.83(1H, M), 1.55(1H, m).

<889>



<890>

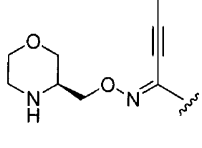
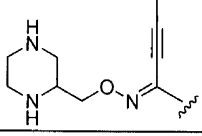
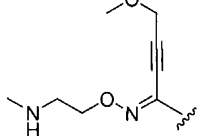
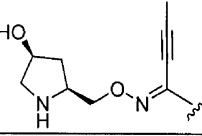
[표 41]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-190		(다이-HCl염) 12.18(1H, s), 9.29(1H, s), 8.45(1H, dd, J=1.2, J=9.0Hz), 8.23(1H, s), 8.06(1H, s), 8.06(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, d, J=8.7Hz), 7.87-7.82(1H, m), 7.67(1H, dd, J=1.2Hz, J=9.0Hz), 7.39-7.14(1H, m), 7.14-7.05(3H, m), 5.74(2H, s), 4.61(2H, m), 3.95(1H, m), 8.23(2H, m), 3.13(3H, m), 2.28(3H, s), 2.17(1H, m), 1.78(1H, m).
VIII-191		(다이-HCl염) 12.18(1H, s), 9.12(1H, s), 8.87(1H, s), 8.46(1H, d, J=8.7Hz), 8.43(1H, s), 8.23(1H, s), 8.04-7.97(2H, m), 7.87-7.82(1H, m), 7.64(1H, dd, J=1.2Hz, J=9.0Hz), 7.37-7.14(1H, m), 7.11-7.05(3H, m), 5.74(2H, s), 4.61(2H, m), 4.09-3.26(7H, m), 2.26(3H, s), 2.17(1H, m), 1.79(1H, s).
VIII-192		10.17(1H, s), 8.78(1H, s), 8.51(1H, s), 8.20(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 8.14(1H, s), 7.80-7.65(3H, m), 7.40-7.33(1H, m), 7.13-7.03(3H, m), 5.71(2H, s), 4.31(2H, t, J=5.7Hz), 3.41(2H, t, J=6.3Hz), 3.22(3H, s), 2.85(2H, m), 2.70-2.57(4H, m), 2.23(3H, s), 0.99(2H, t, J=7.2Hz).
VIII-193		10.19(1H, s), 8.78(1H, s), 8.52(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 8.16(1H, s), 8.13(1H, s), 7.78-7.65(3H, m), 7.49-7.33(1H, m), 7.13-7.04(3H, m), 6.48(2H, brs), 5.71(2H, s), 4.93(1H, m), 4.36(2H, t, J=5.7Hz), 2.80(3H, m), 2.71(2H, m), 2.42(1H, m), 2.24(3H, s), 2.10(1H, m), 1.66(1H, m).
VIII-194		10.21(1H, s), 8.82(1H, d, J=1.5Hz), 8.52(1H, s), 8.22(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 8.14(1H, s), 7.80(1H, s), 7.77-7.66(3H, m), 7.40-7.33(1H, m), 7.12-7.04(3H, m), 5.71(2H, s), 4.86(1H, brs), 4.28(3H, m), 3.58(1H, m), 2.95-2.78(2H, m), 2.25(3H, s), 2.11(1H, m), 1.47(1H, m).
VIII-195		10.17(1H, s), 8.78(1H, d, J=1.8Hz), 8.52(1H, s), 8.19(1H, dd, J=1.8Hz, J=10.5Hz), 8.13(1H, s), 7.80(1H, s), 7.77-7.33(1H, m), 7.12-7.03(3H, m), 5.71(2H, s), 4.39(2H, t, J=5.7Hz), 3.58(4H, t, J=4.8Hz), 2.71(2H, t, J=6.0Hz), 2.50(2H, m), 2.24(3H, s).
VIII-196		10.19(1H, s), 8.78(1H, d, J=1.5Hz), 8.19(1H, dd, J=1.8Hz, J=10.5Hz), 8.16(1H, s), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 7.80(1H, s), 7.80-7.66(4H, m), 7.40-7.33(1H, m), 7.13-7.06(3H, m), 5.71(2H, s), 4.41(2H, t, J=5.2Hz), 3.16(2H, m), 3.10(2H, s), 2.80(1H, t, J=5.7Hz), 2.67(3H, s), 2.25(3H, s).

<891>

<892>

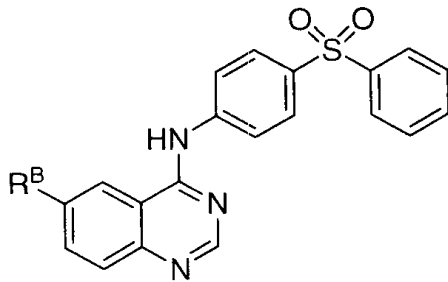
[표 42]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-197		10.21(1H, s), 8.79(1H, d, J=1.8Hz), 8.53(1H, s), 8.21(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 8.17(1H, s), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 7.79(1H, d, J=13.2Hz), 7.76(1H, d, J=13.2Hz), 7.67(1H, dd, J=1.8Hz, J=9.0Hz), 7.41-7.34(1H, m), 7.16-7.04(3H, m), 5.72(2H, s), 4.20-4.09(2H, m), 3.79(1H, dd, J=2.7Hz, J=10.8Hz), 3.68-3.64(1H, m), 3.30-3.19(1H, m), 3.13-3.10(1H, m), 2.78-2.74(3H, m), 2.26(3H, s).
VIII-198		10.20(1H, brs), 8.79(1H, s), 8.53(1H, s), 8.22-8.13(3H, m), 7.81-7.66(3H, m), 7.41-7.33(1H, m), 7.13-7.04(3H, m), 5.72(2H, s), 4.13(2H, d, J=5.2Hz), 3.00-2.51(6H, m), 2.39-2.26(4H, m)
VIII-199		(다이-HCl염) 12.69(1Hbrs), 9.44(1H, s), 8.69(1H, s), 8.47(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 7.38(1H, s), 7.19-7.01(1H, m), 5.74(2H, s), 4.64(5H, m), 4.01(1H, m), 3.39-3.21(4H, m), 2.59(3H, s).
VIII-200		10.19(1H, s), 8.81(1H, s), 8.53(1H, s), 8.21-8.14(3H, m), 7.82(7.82-7.65(3H, m), 7.41(1H, m), 7.15-7.04(13H, m), 5.71(2H, s), 4.68(1H, brs), 4.51(2H, s), 4.27(2H, m), 4.18(1H, m), 3.42(2H, m), 3.45(3H, s), 2.87(1H, m), 2.69(1H, m), 2.04(1H, m), 1.41(1H, m).

<893>

<894>

[화학식 84]



(VIII)

<895>

<896>

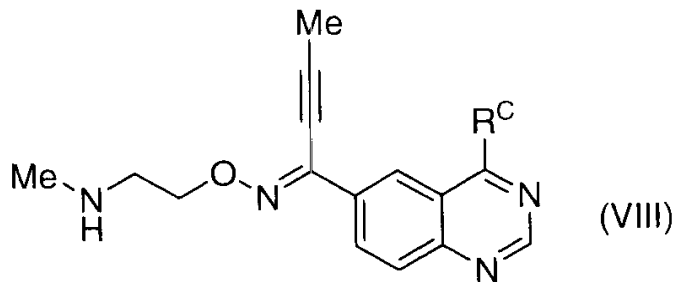
[표 43]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-205		10.43-10.40(1H, m), 8.79(1H, s), 8.70(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.4Hz), 8.11(2H, bs), 7.98-7.96(4H, m), 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 7.69-7.62(3H, m), 4.24-4.20(2H, m), 3.28(3H, s), 2.94(1H, t, J=6.4Hz), 2.38(3H, s), 2.25 (3H, s).
VIII-206		10.44(1H, bs), 8.78(1H, d, J=1.5Hz), 8.67(1H, bs), 8.24(1H, d, J=9.0Hz), 8.16-8.05(2H, m), 7.99-7.94(4H, m), 7.84(1H, d, J=8.7Hz), 7.71-7.60(3H, m), 4.24(1H, dd, J=6.3Hz, J=11.7Hz), 4.16(1H, dd, J=4.8Hz, J=11.7Hz), 3.75-3.71(2H, m), 3.51-3.37(1H, m), 2.84(1H, dd, J=2.4Hz, J=12.3Hz), 2.73-2.58(2H, m), 2.50-2.42(1H, m), 2.25(3H, s).
VIII-207		10.45(1H, bs), 8.78(1H, d, J=1.5Hz), 8.67(1H, bs), 8.24(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 8.12-8.09(2H, m), 7.99-7.95(4H, m), 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.71-7.61(3H, m), 4.18(1H, dd, J=6.0Hz, J=11.1Hz), 4.12(1H, dd, J=6.3Hz, J=11.1Hz), 3.78(1H, dd, J=2.7Hz, J=10.5Hz), 3.65(1H, dt, J=11.1Hz, J=2.7Hz), 3.11-3.07(1H, m), 2.81-2.69(3H, m), 2.25(3H, s).
VIII-208		10.42(1H, s), 8.84(1H, s), 8.69(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.4Hz), 8.00-7.97(3H, m), 7.87(1H, d, J=8.8Hz), 7.97-7.62(5H, m), 4.51(2H, s), 4.42(2H, t, J=5.2Hz), 3.37(3H, s), 2.97(2H, t, J=4.8Hz), 2.41(3H, s).
VIII-209		10.45(1H, bs), 8.80(1H, bs), 8.68(1H, bs), 8.23(1H, d, J=7.5Hz), 8.14-8.06(2H, m), 7.99-7.95(4H, m), 7.87(1H, d, J=9.0Hz), 7.69-7.60(3H, m), 4.52(2H, s), 4.23(1H, dd, J=6.3Hz, J=10.8Hz), 4.17(1H, dd, J=6.3Hz, J=10.8Hz), 3.80(1H, dd, J=2.7Hz, J=11.1Hz), 3.67-3.64(1H, m), 3.40(3H, s), 3.12-3.07(1H, m).

<897>

<898>

[화학식 85]



<899>

<900>

[표 44]

화합물 No.	R <sup>C</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-210		10.13(1H, s), 8.82(1H, s), 8.60(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.18(1H, s), 7.82(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, s), 7.64(1H, d, J=9.2Hz), 7.27-7.22(2H, m), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 4.50(2H, t, J=5.2Hz), 2.64(3H, s), 2.50(2H, bs), 2.45(3H, s), 2.28(3H, s), 2.23(3H, s).
VIII-211		10.26(1H, brs), 8.80(1H, s), 8.66(1H, s), 8.26-8.23(1H, m), 8.14(1H, s), 7.88-7.79(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.4), 7.34(1H, dd, J=8.4, 15.2), 6.95-6.88(2H, m), 6.82-6.78(1H, m), 5.16(2H, s), 4.35(2H, t, J=6.0Hz), 2.92(2H, t, J=6.0Hz), 2.38(3H, s), 2.26(3H, s), 2.26(3H, s).
VIII-212		10.0(1H, brs), 8.74(1H, s), 8.62-8.58(3H, m), 8.21(1H, d, J=8.8), 7.97(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.8), 7.69-7.67(1H, m), 7.48-7.47(2H, m), 7.25(1H, d, J=9.2), 5.32(2H, s), 4.34-4.31(2H, s), 2.89-2.86(2H, m), 2.36(3H, s), 2.25(3H, s).
VIII-213		10.43(1H, s), 9.23(1H, s), 9.21(1H, s), 8.64(1H, s), 8.26(1H, d, J=6.6Hz), 7.93(2H, d, J=3.9Hz), 7.84(1H, d, J=6.9Hz), 7.45(2H, d, J=5.7Hz), 7.35(1H, d, J=5.4Hz), 7.27(2H, t, J=5.7Hz), 4.56(2H, d, J=3.9Hz), 2.64(3H, s), 2.28(3H, s), 1.99(3H, s).
VIII-214		8.85(1H, s), 8.80(1H, s), 8.26(1H, d, J=6.6Hz), 8.12(1H, d, J=6.3Hz), 7.99-7.96(4H, m), 7.85(1H, d, J=6.6Hz), 7.71-7.62(3H, m), 4.33(2H, t, J=4.2Hz), 2.86(2H, t, J=4.5Hz), 2.35(3H, s), 2.25(3H, s).
VIII-215		10.15(1H, s), 8.77(1H, s), 8.55(1H, s), 8.47(1H, s), 8.24(1H, d, J=9.2Hz), 8.07(1H, d, J=9.2Hz), 7.81(1H, d, J=9.2Hz), 7.47-7.39(1H, m), 7.32-7.28(2H, m), 7.16(1H, t, J=7.6Hz), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 5.41(1H, s), 4.41(2H, t, J=5.6Hz), 3.10(2H, t, J=5.2Hz), 2.49(3H, s), 2.26(3H, s).
VIII-216		10.3(1H, s), 8.84(1H, s), 8.72(1H, s), 8.42-8.65(2H, m), 8.26(1H, d, J=7.6Hz), 7.98(1H, s), 7.91(1H, brs), 7.81(1H, brs), 7.71(1H, brs), 7.47(1H, brs), 7.34(1H, d, J=8.0Hz), 5.30(2H, s), 4.53(2H, brs), 3.38(2H, brs), 2.68(3H, s), 2.26(3H, s).

<901>

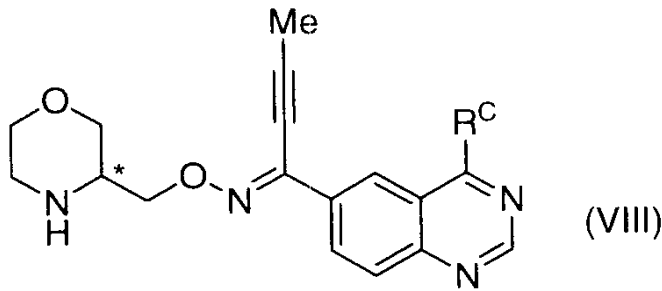
<902>

[표 45]

화합물 No.	R <sup>C</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-217		10.1(1H, s), 8.76(1H, s), 8.59(1H, s), 8.57(1H, s), 8.24(1H, d, J=10Hz), 7.94(1H, bs), 7.67-7.73(3H, m), 7.29-7.35(2H, m), 5.24(2H, s), 4.40(2H, t, J=5.6Hz), 3.06(2H, t, J=5.2Hz), 2.49(3H, s), 2.48(3H, s), 2.26(3H, s)

<903>

<904> [화학식 86]



<905>

<906> [식에서, \*로 표시한 원자는 비대칭 탄소 원자임].

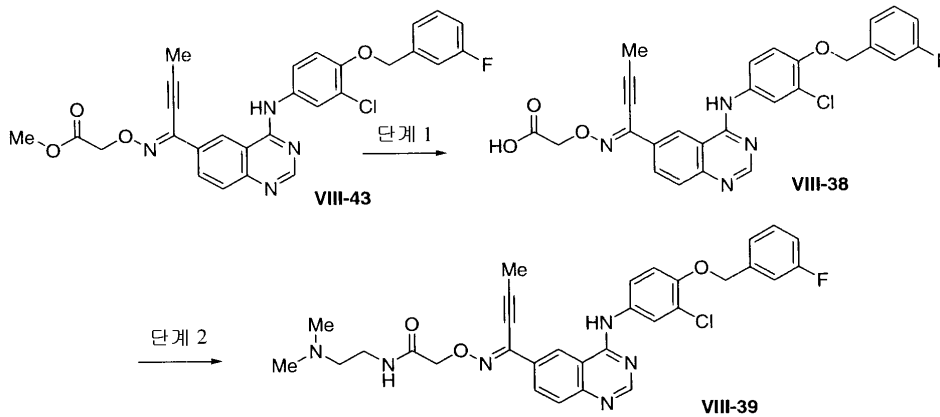
<907> [표 46]

화합물 No.	*	R <sup>C</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
VIII-218	S		(트라이-HCl 염) 12.18(1H, bs), 9.78(1H, m), 9.61(1H, m), 9.36(1H, s), 8.94(1H, s), 8.48(1H, dd, J=1.8Hz, J=9.0Hz), 8.41(1H, d, J=3Hz), 8.03(1H, d, J=9Hz), 7.76-7.73(2H, m), 7.64-7.60(2H, m), 7.13(1H, d, J=8.7Hz), 4.51-4.49(2H, m), 2.60(3H, s), 2.29(3H, s), 2.27(3H, s).
VIII-219	R		10.46(1H, bs), 8.78(1H, d, J=1.5Hz), 8.67(1H, s), 8.24(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.7Hz), 8.12-8.09(2H, m), 7.99-7.95(4H, m), 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.71-7.60(3H, m), 4.17(1H, dd, J=5.7Hz, J=11.1Hz), 4.12(1H, dd, J=6.3Hz, J=11.1Hz), 3.78(1H, dd, J=2.7Hz, J=10.5Hz), 3.65(1H, dt, J=10.8Hz, J=2.7Hz), 3.26-3.18(1H, m), 3.13-3.05(1H, m), 2.82-2.70(2H, m), 2.25(3H, s).
VIII-220	S		10.26(1H, bs), 8.79(1H, s), 8.67(1H, s), 8.23(1H, d, J=8.8Hz), 8.14(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, d, J=8.8Hz), 7.35(1H, dd, J=8.0, J=15.6), 6.96-6.86(2H, m), 6.82-6.78(1H, m), 5.16(2H, s), 4.20-4.11(2H, m), 3.79(1H, d, J=10.8Hz), 3.66(1H, d, J=11.2Hz), 3.22(2H, t, d=10.4), 3.10-3.02(1H, m), 2.81-2.68(2H, m), 2.26(3H, s).
VIII-221	R		10.26(1H, bs), 8.79(1H, s), 8.67(1H, s), 8.23(1H, d, J=9.6Hz), 8.14(1H, s), 7.85-7.83(1H, m), 7.62(1H, d, J=8.8Hz), 7.35(1H, dd, J=8.0, J=15.6), 6.95-6.88(2H, m), 6.82-6.78(1H, m), 5.16(2H, s), 4.20-4.11(2H, m), 3.79(1H, d, J=10.8Hz), 3.66(1H, d, J=11.2Hz), 3.22(2H, t, d=10.4), 3.10-3.02(1H, m), 2.81-2.68(2H, m), 2.26(3H, s).

<908>

<909> 실시예 11

<910> [화학식 87]



<911>

<912> (단계 1) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(카복시메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-38)의 합성

<913> 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(메톡시카보닐메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-43, 1.2 g)을 테트라하이드로퓨란 12 ml 및 메탄올 12 ml의 혼합물에 용해하고, 2 mol/L 수산화나트륨 수용액 1.5 ml를 첨가한 다음, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 희석하고 2 mol/L 염산 1.6 ml를 첨가한 후 물을 첨가함으로써, 목적 물질을 침전시켰다. 침전물을 여과에 의해 수합하고 물 및 아세테이트로 세정한 후 건조시켜 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(카복시메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-38, 0.9 g)을 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.18 (1H, brs), 8.77 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.19 (1H, dd, J= 2.0, 11.6 Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.2 Hz), 7.80 (1H, d, J= 11.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J= 3.2, 11.6 Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 7.22-7.15 (1H, m), 5.27 (2H, s), 4.83 (2H, s), 2.27 (3H,

<914>

<915> (단계 2) 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-((2-다이메틸아미노에틸카바모일)메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-39)의 합성

<916> 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(카복시메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-38, 70 mg), 1-하이드록시벤조트리아졸 24 mg, 및 1-에틸 3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로클로라이드 27 mg을 N,N-다이메틸포름아마이드 1.4 ml에 용해하고, 이를 실온에서 5 분 동안 교반한 후, N,N-다이메틸 에틸렌다이아민 22 ml을 첨가한 다음, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 층을 분리하였다. 유기층을 물로 세정하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과물을 농축하였다. 농축된 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 물질을 응고시킨 후 여과에 의해 고체를 수합하고 건조시켜 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-((2-다이메틸아미노에틸카바모일)메톡시이미노)-2-부틴-1-일)퀴나졸린 (VIII-39, 30 mg)을 무색 결정으로 수득하였다.

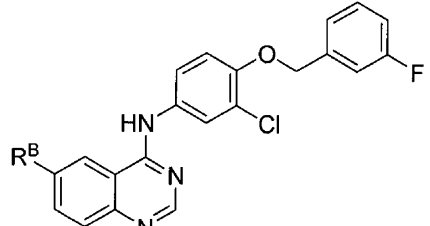
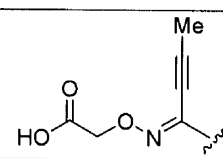
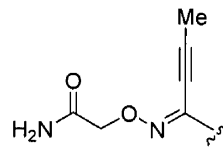
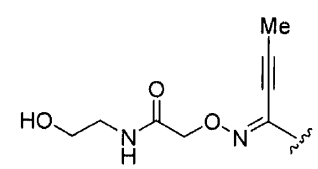
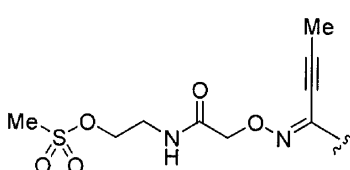
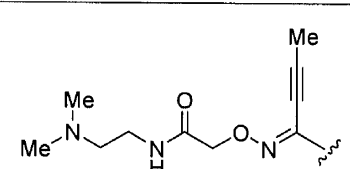
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 10.12 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.19 (1H, dd, J= 2.0, 12.0 Hz), 8.08 (1H, brs), 7.95 (1H, d, J= 3.2 Hz), 7.80 (1H, d, J= 11.6 Hz), 7.70-7.62 (2H, m), 7.51-7.44 (1H, m), 7.34-7.26 (3H, m), 7.21-7.15 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.69 (2H, s), 3.22 (2H, dd, J= 8.4, 16.0 Hz) 2.31 (1H, t, J= 8.4 Hz), 2.28 (3H, s), 2.11 (6H, s).

<917>

<918> 실시예 11과 같은 방식에 따라, 다음의 화합물을 합성하였다.

<919>

[표 47]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
 (VIII)		
VIII-222		10.18(1H, brs), 8.77(1H, s), 8.60(1H, s), 8.19(1H, dd, J=2.0, 11.6Hz), 7.95(1H, d, J=3.2Hz), 7.80(1H, d, J=11.6Hz), 7.67(1H, dd, J=3.2, 11.6Hz), 7.51-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.83(2H, s), 2.27(3H, s).
VIII-223		10.12(1H, bs), 8.76(1H, d, J=1.5Hz), 8.59(1H, s), 8.20(1H, dd, J=1.8Hz, J=8.7Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.0Hz), 7.52-7.44(1H, m), 7.35-7.16(6H, m), 5.27(2H, s), 4.65(2H, s), 2.28(3H, s).
VIII-224		10.10(1H, s), 8.59(1H, s), 8.19(1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.95(1H, d, J=3.2Hz), 7.80(1H, d, J=11.6), 7.76-7.73(1H, m), 7.68(1H, dd, J=3.6, 12Hz), 7.48-7.44(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.21-7.15(1H, m), 5.27(2H, s), 4.73(1H, t, J=7.2Hz), 4.70(2H, s), 3.44(2H, dd, J=8.0, 15.6Hz), 3.21(2H, dd, J=8.0, 15.6Hz), 2.28(3H, s)
VIII-225		10.10(1H, s), 8.76(1H, s), 8.59(1H, s), 8.19(1H, d, J=12.0Hz), 8.08(1H, brs), 7.95(1H, s), 7.80(1H, d, J=11.6Hz), 7.69-7.66(1H, m), 7.51-7.44(1H, m), 7.34-7.26(3H, m), 7.21-7.16(1H, s), 5.27(2H, s), 4.71(2H, s), 3.60-3.53(1H, m), 2.99(3H, s), 2.28(3H, s).
VIII-226		10.12(1H, s), 8.77(1H, s), 8.59(1H, s), 8.19(1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 8.08(1H, brs), 7.95(1H, d, J=3.2Hz), 7.80(1H, d, J=11.6Hz), 7.70-7.62(2H, m), 7.51-7.44(1H, m), 7.34-7.26(3H, m), 7.21-7.15(1H, s), 5.27(2H, s), 4.69(2H, s), 3.22(2H, dd, J=8.4, 16.0Hz) 2.31(1H, t, J=8.4Hz), 2.28(3H, s), 2.11(6H, s).

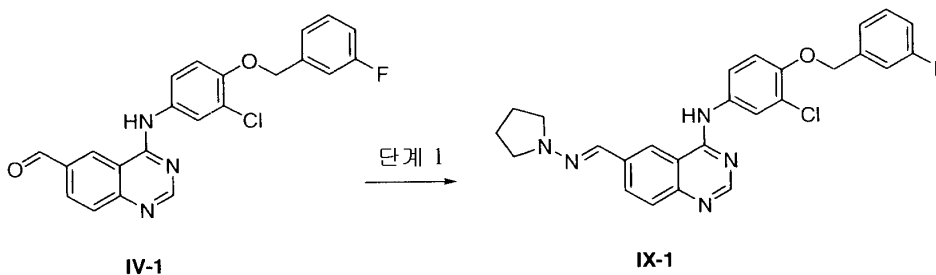
<920>

<921>

실시예 12

<922>

[화학식 88]



<923>

<924>

(단계 1) 4-(3-(4-(3-(4-(3-(4-fluorophenoxy)phenylamino)-6-(피롤리딘-1-일이미노메틸)퀴나졸린 (IX-1)의 합성

<925>

테트라하이드로퓨란 1 mL와 물 0.1 mL의 혼합물에 4-(3-(4-(3-(4-(3-(4-fluorophenoxy)phenylamino)-6-포르밀퀴나졸린 (IV-1) 40 mg 및 1-아미노-피롤리딘 하이드로클로라이드 13 mg을 용해한 다음, 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 후, 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을

Presep (등록 상표)에 통과시켜 탈수시킨 후 여과물을 농축하였다. 농축된 잔류물을 아미노 컬럼을 사용하는 크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트 = 2:1 → 1:1로 용출)로 정제하여 4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)-6-(피롤리딘-1-일이미노메틸)퀴나졸린 (IX-1) 38 mg을 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 9.76 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.40 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J= 6.6 Hz),  
 8.06 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J= 6.6 Hz, J= 1.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J= 6.6 Hz),  
 7.50-7.45 (1H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 7.19 (1H, t, J= 6.6 Hz), 5.26 (2H, s), 3.39 (4H, br), 1.94  
 (4H, br)

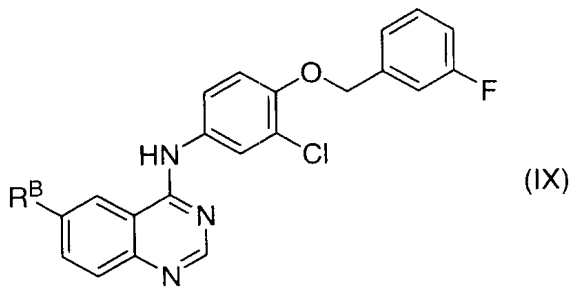
<926>

실시예 12와 같은 방식에 따라, 다음의 화합물을 합성하였다.

<927>

[화학식 89]

<928>

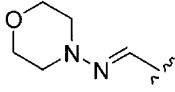
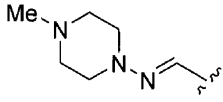
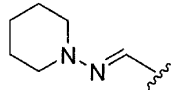
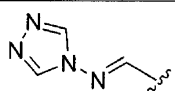
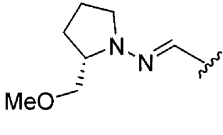
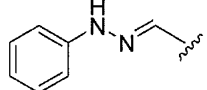
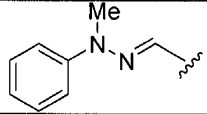
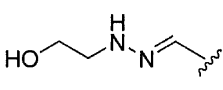


<929>



<930>

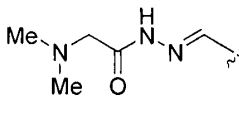
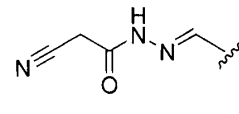
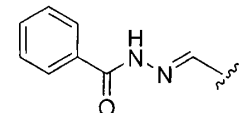
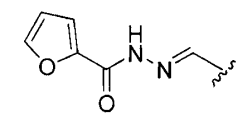
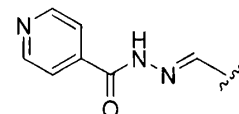
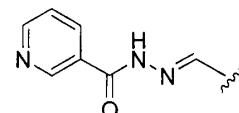
[표 48]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
IX-2		9.86(1H, s), 8.56(1H, s), 8.55(1H, brs), 8.14(1H, d, J=6.6Hz), 8.05(1H, d, J=1.8Hz), 7.78-7.74(3H, m), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 5.26(2H, s), 3.18(4H, t-like, J=3.6Hz), 3.20(4H, t-like, J=3.6Hz)
IX-3		9.83(1H, s), 8.56(1H, s), 8.52(1H, brs), 8.13(1H, d, J=6.6Hz), 8.05(1H, brs), 7.77-7.73(3H, m), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.26(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 5.26(2H, s), 3.21(4H, brs), 2.53(4H, brs), 2.25(3H, s)
IX-4		9.83(1H, s), 8.54(1H, s), 8.50(1H, brs), 8.13(1H, d, J=8.7Hz), 8.04(1H, d, J=2.7Hz), 7.76-7.70(3H, m), 7.52-7.43(1H, m), 7.36-7.25(3H, m), 7.22-7.15(1H, m), 5.26(2H, s), 3.25-3.17(4H, m), 1.76-1.65(4H, m), 1.58-1.49(2H, m)
IX-5		9.19(3H, brs), 9.16(1H, s), 8.95(1H, brs), 8.52(1H, brs), 8.20(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s), 7.79(1H, d, J=6.9Hz), 7.66-7.60(1H, m), 7.52-7.43(1H, m), 7.36-7.14(4H, m), 5.23(2H, s)
IX-6		9.73(1H, s), 8.52(1H, s), 8.38(1H, brs), 8.13(1H, d, J=6.6Hz), 8.05(1H, d, J=1.8Hz), 7.75(1H, dd, J=6.9Hz, J=1.8Hz), 7.70(1H, dd, J=6.6Hz, J=1.8Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.33-7.26(3H, m), 7.18(1H, t, J=6.6Hz), 5.26(2H, s), 3.72(1H, brs), 3.64(1H, dd, J=6.9Hz, J=2.7Hz), 3.46(2H, dd, J=7.2Hz, J=5.1Hz), 3.13(1H, br), 1.99(3H, br), 1.80(1H, br)
IX-7		10.59(1H, s), 9.84(1H, s), 8.56(1H, s), 8.53(1H, brs), 8.29(1H, d, J=6.9Hz), 8.03(2H, brs), 7.78-7.73(2H, m), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.16(8H, m), 6.79(1H, t, J=5.4Hz), 5.27(2H, s)
IX-8		9.86(1H, s), 8.61(1H, s), 8.57(1H, brs), 8.32(1H, d, J=7.2Hz), 8.05(2H, J=2.1Hz), 7.80-7.73(3H, m), 7.52-7.45(3H, m), 7.37-7.28(5H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 6.94(1H, t, J=5.4Hz), 5.27(2H, s), 3.51(3H, s)
IX-9		9.77(1H, s), 8.53(1H, s), 8.39(1H, brs), 8.09(1H, d, J=6.3Hz), 8.04(1H, s), 7.75-7.69(3H, m), 7.55-7.45(2H, m), 7.34-7.26(3H, m), 7.18(1H, t, J=6.3Hz), 5.21(2H, s), 4.69(1H, t, J=3.6Hz), 3.61(2H, dd, J=8.4Hz, J=4.5Hz), 3.29(2H, m)

<931>

<932>

[표 49]

화합물 No.	R <sup>B</sup>	<sup>1</sup> H-NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
IX -10		(E/Z 혼합물) 11.51(1H, s, 마이너), 11.45(1H, s, 메이저), 10.00(1H, s, 메이저), 9.89(1H, s, 마이너), 8.65(1H, brs, 마이너), 8.60(1H, brs), 8.53(1H, brs, 메이저), 8.26(1H, d, J=6.6Hz, 마이너), 8.22(1H, d, J=6.6Hz, 메이저), 8.04(1H, brs, 마이너), 8.00(1H, d, J=1.8Hz, 메이저), 7.80(1H, d, J=6.6Hz), 7.73(1H, d, J=6.6Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.27(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.6Hz), 5.27(2H, s), 3.58(2H, s, 마이너), 3.08(2H, s, 메이저), 2.34(3H, s, 마이너), 2.28(3H, s, 메이저)
IX -11		12.04(1H, s), 9.88(1H, s), 8.64(1H, brs), 8.61(1H, s), 8.31(1H, d, J=6.3Hz), 8.17(1H, s), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=6.6Hz), 7.50-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=5.4Hz), 5.27(2H, s), 4.31(2H, s)
IX -12		12.02(1H, s), 10.00(1H, s), 8.70(1H, brs), 8.65(1H, brs), 8.61(1H, s), 8.31(1H, d, J=6.0Hz), 8.02(1H, d, J=1.8Hz), 7.96-7.94(2H, m), 7.84(1H, d, J=6.0Hz), 7.72(1H, d, J=13.8Hz), 7.65-7.55(3H, m), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 5.27(2H, s)
IX -13		12.04(1H, s), 10.01(1H, s), 8.68(1H, brs), 8.65(1H, brs), 8.61(1H, s), 8.28(1H, d, J=6.9Hz), 8.02(1H, d, J=1.8Hz), 7.99(1H, s), 7.83(1H, d, J=6.6Hz), 7.74(1H, dd, J=6.6Hz, J=1.8Hz), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.28(4H, m), 7.19(1H, t, J=6.3Hz), 6.74(1H, brs), 5.27(2H, s)
IX -14		12.22(1H, s), 10.02(1H, s), 8.82(2H, m), 8.73(1H, brs), 8.65(1H, s), 8.62(1H, s), 8.31(1H, d, J=7.2Hz), 8.01(1H, d, J=1.8Hz), 7.86-7.84(2H, m), 7.73-7.72(2H, m), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.9Hz), 5.27(2H, s)
IX -15		12.18(1H, s), 10.01(1H, s), 9.11(1H, s), 8.80(1H, d, J=3.3Hz), 8.72(1H, brs), 8.64-8.62(2H, m), 8.32-8.28(2H, m), 8.02(1H, d, J=1.8Hz), 7.85(1H, d, J=6.3Hz), 7.73(1H, dd, J=6.6Hz, J=1.8Hz), 7.62-7.59(1H, m), 7.51-7.45(1H, m), 7.35-7.28(3H, m), 7.19(1H, t, J=6.9Hz), 5.27(2H, s)

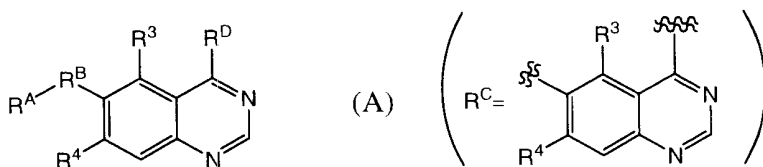
<933>

<934>

상기 실시예와 같은 방식에 따라, 다음의 화합물을 합성할 수 있다. 즉, 하기 일반식 (A)로 표시되는 화합물 중에서, R<sup>A</sup>가 하기의 a1 내지 a90로부터 선택되는 기이고, R<sup>B</sup>가 하기의 b1 내지 b6로부터 선택되는 기이고, R<sup>C</sup>가 하기의 c1 내지 c3으로부터 선택되는 기이고, R<sup>D</sup>가 하기의 d1 내지 d22로부터 선택되는 기인 기의 조합으로 표시되는 그 이하의 화합물들을 합성할 수 있다:

<935>

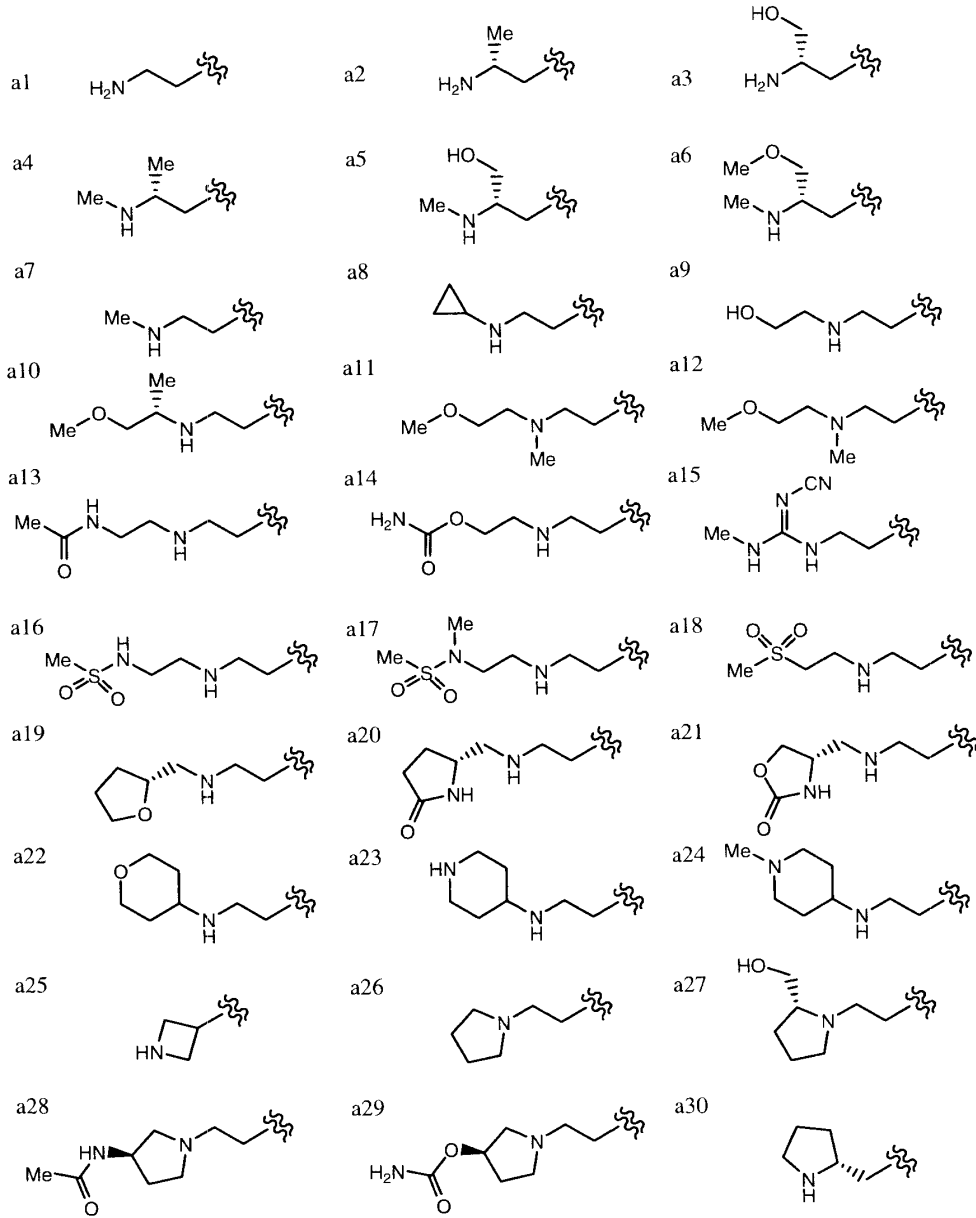
[화학식 90]



<936>

<937>

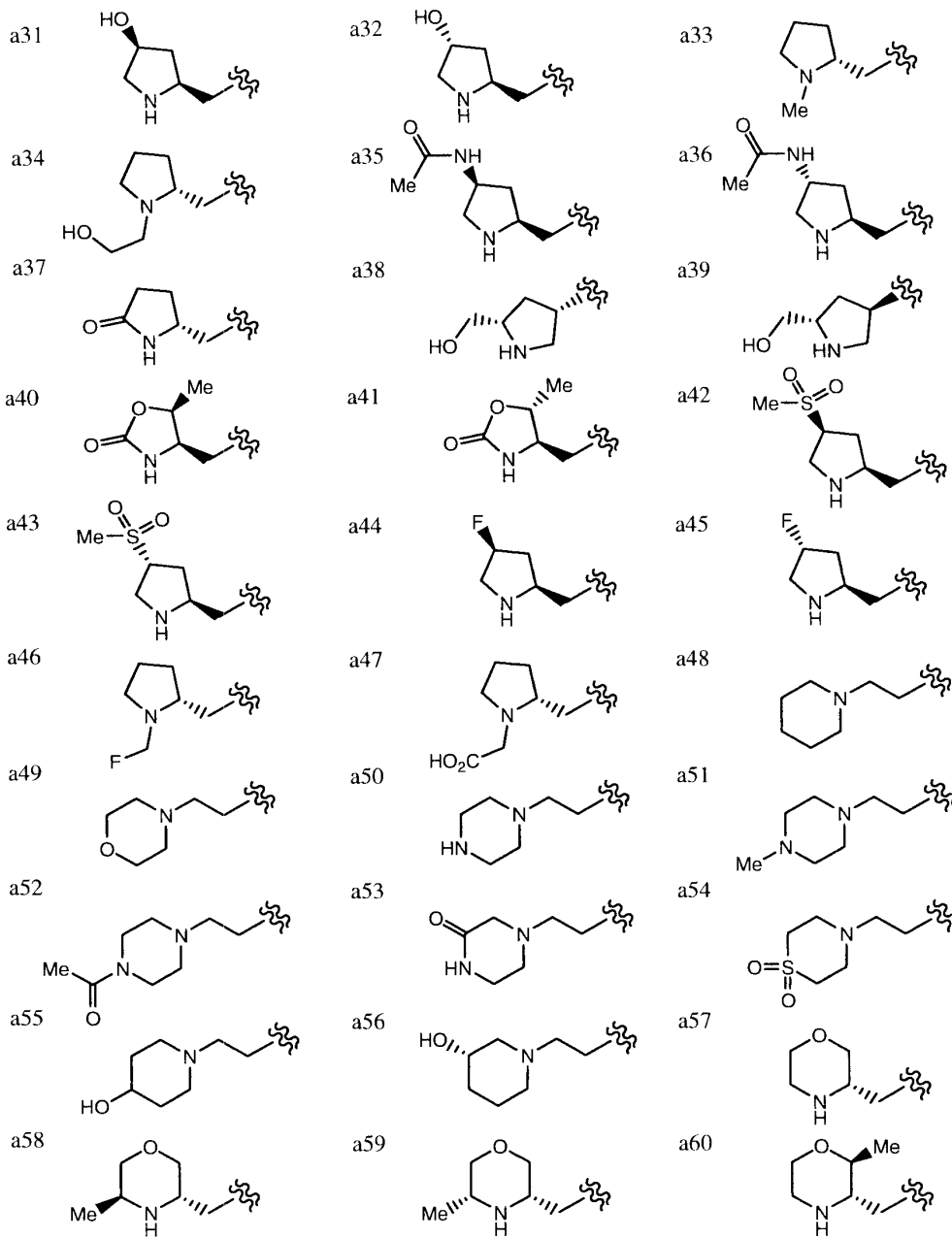
[화학식 91]



<938>

<939>

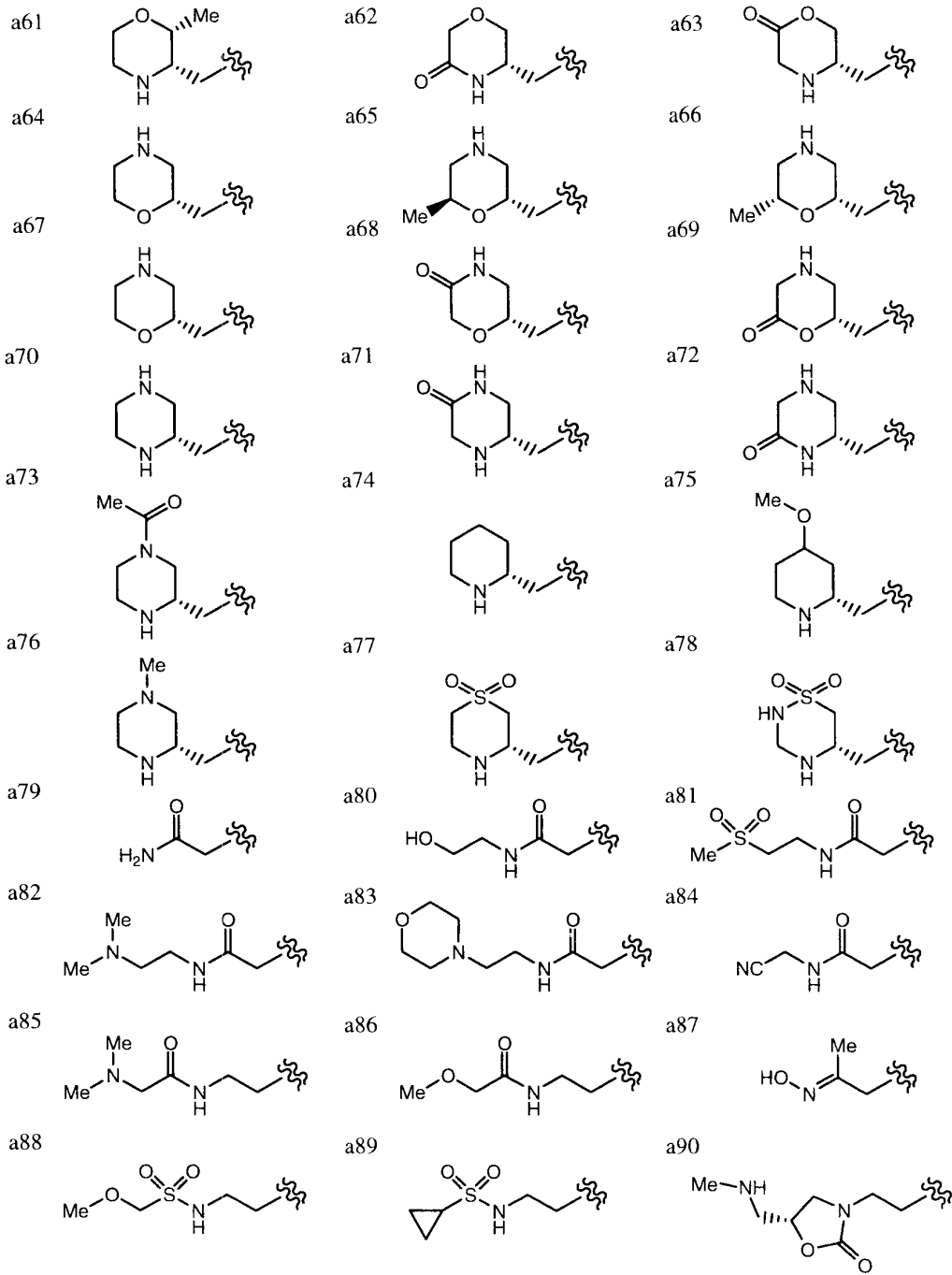
[화학식 92]



<940>

<941>

[화학식 93]



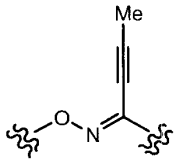
<942>

<943>

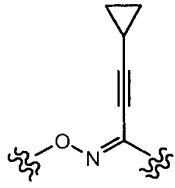
[식에서, Me은 메틸임],

<944> [화학식 94]

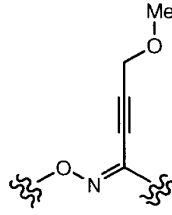
b1



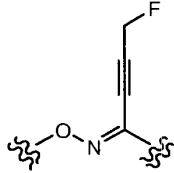
b2



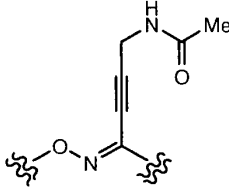
b3



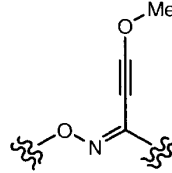
b4



b5



b6

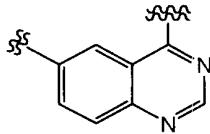


<945>

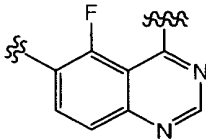
<946> [식에서, Me은 메틸임],

<947> [화학식 95]

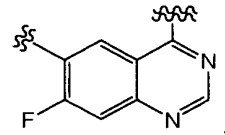
c1



c2

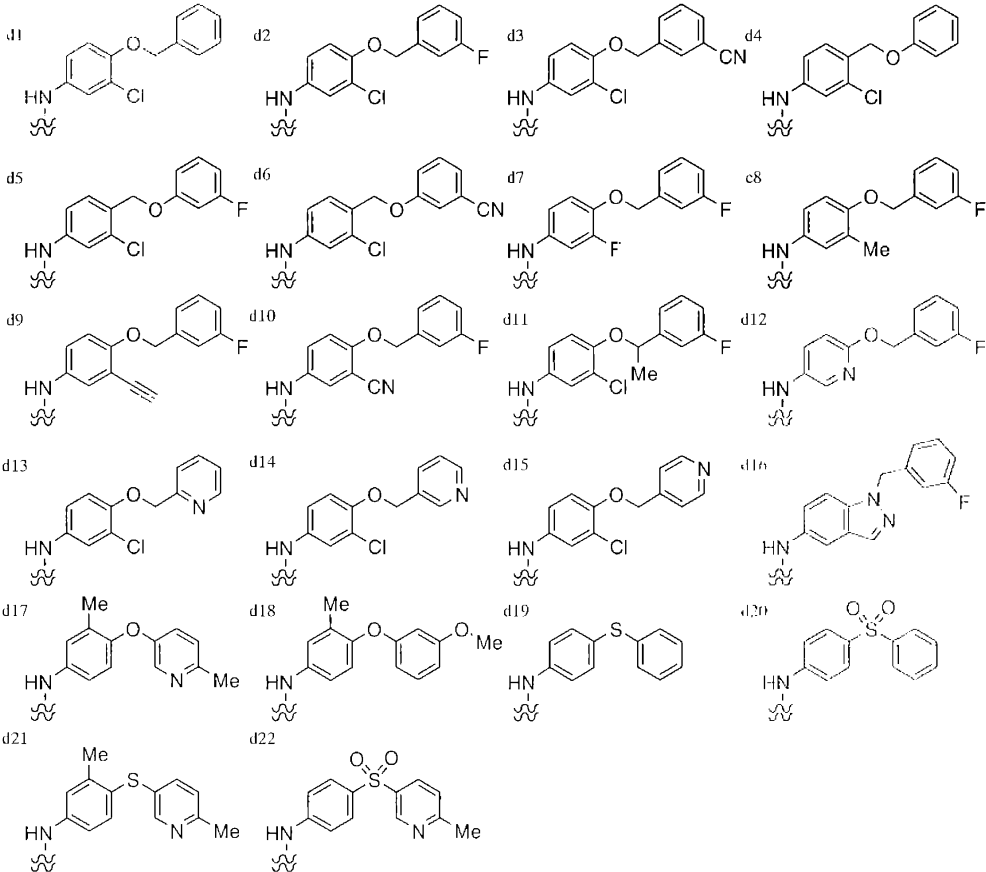


c3



<948>

<949> [화학식 96]



<950>

<951> [식에서, Me은 메틸임].



















































































b3, c2, d5), (a25, b3, c2, d6), (a25, b3, c2, d7), (a25, b3, c2, d8), (a25, b3, c2, d9), (a25, b3, c2, d10), (a25, b3, c2, d11), (a25, b3, c2, d12), (a25, b3, c2, d13), (a25, b3, c2, d14), (a25, b3, c2, d15), (a25, b3, c2, d16), (a25, b3, c2, d17), (a25, b3, c2, d18), (a25, b3, c2, d19), (a25, b3, c2, d20), (a25, b3, c2, d21), (a25, b3, c2, d22), (a25, b3, c3, d1), (a25, b3, c3, d2), (a25, b3, c3, d3), (a25, b3, c3, d4), (a25, b3, c3, d5), (a25, b3, c3, d6), (a25, b3, c3, d7), (a25, b3, c3, d8), (a25, b3, c3, d9), (a25, b3, c3, d10), (a25, b3, c3, d11), (a25, b3, c3, d12), (a25, b3, c3, d13), (a25, b3, c3, d14), (a25, b3, c3, d15), (a25, b3, c3, d16), (a25, b3, c3, d17), (a25, b3, c3, d18), (a25, b3, c3, d19), (a25, b3, c3, d20), (a25, b3, c3, d21), (a25, b3, c3, d22), (a25, b4, c1, d1), (a25, b4, c1, d2), (a25, b4, c1, d3), (a25, b4, c1, d4), (a25, b4, c1, d5), (a25, b4, c1, d6), (a25, b4, c1, d7), (a25, b4, c1, d8), (a25, b4, c1, d9), (a25, b4, c1, d10), (a25, b4, c1, d11), (a25, b4, c1, d12), (a25, b4, c1, d13), (a25, b4, c1, d14), (a25, b4, c1, d15), (a25, b4, c1, d16), (a25, b4, c1, d17), (a25, b4, c1, d18), (a25, b4, c1, d19), (a25, b4, c1, d20), (a25, b4, c1, d21), (a25, b4, c1, d22), (a25, b4, c2, d1), (a25, b4, c2, d2), (a25, b4, c2, d3), (a25, b4, c2, d4), (a25, b4, c2, d5), (a25, b4, c2, d6), (a25, b4, c2, d7), (a25, b4, c2, d8), (a25, b4, c2, d9), (a25, b4, c2, d10), (a25, b4, c2, d11), (a25, b4, c2, d12), (a25, b4, c2, d13), (a25, b4, c2, d14), (a25, b4, c2, d15), (a25, b4, c2, d16), (a25, b4, c2, d17), (a25, b4, c2, d18), (a25, b4, c2, d19), (a25, b4, c2, d20), (a25, b4, c2, d21), (a25, b4, c2, d22), (a25, b4, c3, d1), (a25, b4, c3, d2), (a25, b4, c3, d3), (a25, b4, c3, d4), (a25, b4, c3, d5), (a25, b4, c3, d6), (a25, b4, c3, d7), (a25, b4, c3, d8), (a25, b4, c3, d9), (a25, b4, c3, d10), (a25, b4, c3, d11), (a25, b4, c3, d12), (a25, b4, c3, d13), (a25, b4, c3, d14), (a25, b4, c3, d15), (a25, b4, c3, d16), (a25, b4, c3, d17), (a25, b4, c3, d18), (a25, b4, c3, d19), (a25, b4, c3, d20), (a25, b4, c3, d21), (a25, b4, c3, d22), (a25, b5, c1, d1), (a25, b5, c1, d2), (a25, b5, c1, d3), (a25, b5, c1, d4), (a25, b5, c1, d5), (a25, b5, c1, d6), (a25, b5, c1, d7), (a25, b5, c1, d8), (a25, b5, c1, d9), (a25, b5, c1, d10), (a25, b5, c1, d11), (a25, b5, c1, d12), (a25, b5, c1, d13), (a25, b5, c1, d14), (a25, b5, c1, d15), (a25, b5, c1, d16), (a25, b5, c1, d17), (a25, b5, c1, d18), (a25, b5, c1, d19), (a25, b5, c1, d20), (a25, b5, c1, d21), (a25, b5, c1, d22), (a25, b5, c2, d1), (a25, b5, c2, d2), (a25, b5, c2, d3), (a25, b5, c2, d4), (a25, b5, c2, d5), (a25, b5, c2, d6), (a25, b5, c2, d7), (a25, b5, c2, d8), (a25, b5, c2, d9), (a25, b5, c2, d10), (a25, b5, c2, d11), (a25, b5, c2, d12), (a25, b5, c2, d13), (a25, b5, c2, d14), (a25, b5, c2, d15), (a25, b5, c2, d16), (a25, b5, c2, d17), (a25, b5, c2, d18), (a25, b5, c2, d19), (a25, b5, c2, d20), (a25, b5, c2, d21), (a25, b5, c2, d22), (a25, b5, c3, d1), (a25, b5, c3, d2), (a25, b5, c3, d3), (a25, b5, c3, d4), (a25, b5, c3, d5), (a25, b5, c3, d6), (a25, b5, c3, d7), (a25, b5, c3, d8), (a25, b5, c3, d9), (a25, b5, c3, d10), (a25, b5, c3, d11), (a25, b5, c3, d12), (a25, b5, c3, d13), (a25, b5, c3, d14), (a25, b5, c3, d15), (a25, b5, c3, d16), (a25, b5, c3, d17), (a25, b5, c3, d18), (a25, b5, c3, d19), (a25, b5, c3, d20), (a25, b5, c3, d21), (a25, b5, c3, d22), (a26, b1, c1, d1), (a26, b1, c1, d2), (a26, b1, c1, d3), (a26, b1, c1, d4), (a26, b1, c1, d5), (a26, b1, c1, d6), (a26, b1, c1, d7), (a26, b1, c1, d8), (a26, b1, c1, d9), (a26, b1, c1, d10), (a26, b1, c1, d11), (a26, b1, c1, d12), (a26, b1, c1, d13), (a26, b1, c1, d14), (a26, b1, c1, d15), (a26, b1, c1, d16), (a26, b1, c1, d17), (a26, b1, c1, d18), (a26, b1, c1, d19), (a26, b1, c1, d20), (a26, b1, c1, d21), (a26, b1, c1, d22), (a26, b1, c2, d1), (a26, b1, c2, d2),





























































































































































































































(a90, b6, c1, d8), (a90, b6, c1, d9), (a90, b6, c1, d10), (a90, b6, c1, d11), (a90, b6, c1, d12), (a90, b6, c1, d13), (a90, b6, c1, d14), (a90, b6, c1, d15), (a90, b6, c1, d16), (a90, b6, c1, d17), (a90, b6, c1, d18), (a90, b6, c1, d19), (a90, b6, c1, d20), (a90, b6, c1, d21), (a90, b6, c1, d22), (a90, b6, c2, d1), (a90, b6, c2, d2), (a90, b6, c2, d3), (a90, b6, c2, d4), (a90, b6, c2, d5), (a90, b6, c2, d6), (a90, b6, c2, d7), (a90, b6, c2, d8), (a90, b6, c2, d9), (a90, b6, c2, d10), (a90, b6, c2, d11), (a90, b6, c2, d12), (a90, b6, c2, d13), (a90, b6, c2, d14), (a90, b6, c2, d15), (a90, b6, c2, d16), (a90, b6, c2, d17), (a90, b6, c2, d18), (a90, b6, c2, d19), (a90, b6, c2, d20), (a90, b6, c2, d21), (a90, b6, c2, d22), (a90, b6, c3, d1), (a90, b6, c3, d2), (a90, b6, c3, d3), (a90, b6, c3, d4), (a90, b6, c3, d5), (a90, b6, c3, d6), (a90, b6, c3, d7), (a90, b6, c3, d8), (a90, b6, c3, d9), (a90, b6, c3, d10), (a90, b6, c3, d11), (a90, b6, c3, d12), (a90, b6, c3, d13), (a90, b6, c3, d14), (a90, b6, c3, d15), (a90, b6, c3, d16), (a90, b6, c3, d17), (a90, b6, c3, d18), (a90, b6, c3, d19), (a90, b6, c3, d20), (a90, b6, c3, d21), (a90, b6, c3, d22)

- <953> 일반식 (A)로 표시되는 화합물에는 그것의 광학 이성질체 및 라세미 화합물이 포함된다.
- <954> 시험예 1 EGFR 및 HER2에 대한 시험 화합물의 효소 억제 활성
- <955> ATP가 첨가된 384-웰 플레이트에 곤충 세포 발현계로부터 정제된 EGFR 및 HER2, 및 비오틴화 기질 (글루탐산:타이로신 = 4:1의 합성 펩타이드)을 첨가한 후, 실온에서 효소 반응을 수행하였다. 효소 반응 종료 후, 유로폼으로 표식된 항인산화 타이로신 항체 및 알피코시아닌으로 표식된 스트렙타비딘을 첨가하고 인산화 타이로신 잔기를 시간 분해 형광법에 의해 정량하였다.
- <956> (시험 화합물의 제조)
- <957> DMSO를 사용하여 시험 화합물을 10 mM로 조정하였다.
- <958> 또한, 10 % DMSO 용액을 사용하여 1 mM 용액을 제조한 후 이를 최고 농도점으로 간주하였다.
- <959> 희석 계열로는, 4 배 희석 계열을 10 단계까지 제조하였다.
- <960> (시약 제조)
- <961> 완충제의 제조:
- <962> 완충제로는, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 및 0.1 % BSA를 함유하는 TBS를 사용하였다.
- <963> 효소:
- <964> EGFR 및 HER2 효소로는, 곤충 세포 발현계로부터 정제된 것을 Carna Biosciences, Inc로부터 구입하였다.
- <965> 완충제를 사용하여 EGFR 효소 용액을 250 ng/ml로 조정하였다.
- <966> 완충제를 사용하여 HER2 키나아제를 1000 ng/ml로 조정하였다.
- <967> 기질 용액:
- <968> 기질로는, 비오틴화 폴리-Glu-Tyr (4:1, CISbio 제조)를 사용하였다. 농도는 상기 완충제를 사용하여 3.125 μg/ml로 조정하였다.
- <969> ATP 용액:
- <970> EGFR 효소에 대한 검토에 있어서의 ATP 농도는 완충제를 사용하여 125 μM로 조정하였다.
- <971> HER2 효소에 대한 검토에 있어서의 ATP 농도는 290 μM로 조정되었다.
- <972> 검출 시약:
- <973> 검출 시약의 제조에 있어서는, 30 mM EDTA, 0.8 M KF 및 1 % BSA를 함유하는 TBS를 사용하였다.
- <974> 유로폼으로 표식된 항인산화 타이로신 항체, PT-66K (CISbio)는 195 ng/ml로 조정되었고, 알피코시아닌으로 표식된 스트렙타비딘, SA-XL(CISbio)는 5 μg/ml로 조정되었다.
- <975> (어세이 방법)

<976> 어세이 플레이트로는, 384-웰 플레이트를 사용하였다. 한 웰 당, 시험 화합물 1.1  $\mu$ l, 기질 용액 4  $\mu$ l, 및 효소 용액 4  $\mu$ l를 첨가한 후, ATP 용액 2  $\mu$ l를 첨가하여 효소 반응을 개시하였다. 실온에서 60 분 동안 효소 반응을 수행한 후, 검출 시약 10  $\mu$ l를 첨가하여 반응을 종료하였다. 반응 종료 1 시간 후, 시간 분해 형광 측정을 수행하였다.

<977> (평가 방법)

<978> 시험 화합물 대신 10 % DMSO를 사용하여, ATP 첨가 시의 신호를 0 % 억제 (효소 활성 100 %)로, ATP 부재 시의 신호를 100 % 억제 (효소 활성 0 %)로 하여, 시험 화합물 첨가 시의 억제 활성을 계산하였다.

<979> EGFR 및 HER2에 대한 실시예에 기재된 화합물의 억제 활성 ( $IC_{50}$  값, nM)은 이하에 제시되어 있다.

<980> [표 50]

화합물 No.	EGFR(nM)	HER2(nM)	화합물 No.	EGFR(nM)	HER2(nM)
V-6	6.5	3.6	VIII-74	164	150
V-7	36	76	VIII-75	50	34
V-43	186	151	VIII-76	162	216
VIII-7	103	348	VIII-77	217	246
VIII-10	409	484	VIII-78	111	410
VIII-11	43	45	VIII-80	23	29
VIII-12	209	227	VIII-81	9.8	17.7
VIII-13	300	888	VIII-82	7.6	7.5
VIII-19	89	115	VIII-83	164	121
VIII-20	29	31	VIII-84	44	47
VIII-27	33	43	VIII-85	32	33
VIII-28	162	167	VIII-86	244	304
VIII-29	102	513	VIII-87	642	476
VIII-32	50	46	VIII-88	47	56
VIII-35	11	25	VIII-89	27	24
VIII-40	9.3	19.2	VIII-90	93	97
VIII-41	12	15	VIII-91	74	83
VIII-42	10	11	VIII-92	32	36
VIII-44	26	6.3	VIII-93	453	321
VIII-45	58	152	VIII-94	213	150
VIII-46	82	104	VIII-95	209	176
VIII-47	12	23	VIII-96	20	20
VIII-48	44	15	VIII-97	19	22
VIII-49	28	31	VIII-98	21	21
VIII-50	19	15	VIII-99	84	84
VIII-51	45	64	VIII-100	208	203
VIII-52	19	28	VIII-101	56	129
VIII-53	79	80	VIII-102	72	121
VIII-55	19	68	VIII-103	3.9	5.6
VIII-56	7.9	13.8	VIII-104	238	202
VIII-57	301	303	VIII-105	14	14
VIII-58	207	236	VIII-106	160	148
VIII-59	115	278	VIII-107	150	135
VIII-60	54	30	VIII-108	53	56
VIII-61	30	24	VIII-109	23	18
VIII-62	22	22	VIII-110	29	35
VIII-63	9.6	9.2	VIII-111	37	55
VIII-64	52	88	VIII-112	11	13
VIII-65	97	98	VIII-113	9.7	12
VIII-66	27	43	VIII-114	57	69
VIII-67	16	14	VIII-116	37	25
VIII-68	19	25	VIII-117	47	53
VIII-69	43	28	VIII-118	197	223
VIII-70	63	31	VIII-119	81	77
VIII-71	130	199	VIII-120	33	29
VIII-72	6.3	11	VIII-121	17	18
VIII-73	275	199	VIII-122	29	24

<981>

<982> [표 51]

화합물 No.	EGFR(nM)	HER2(nM)	화합물 No.	EGFR(nM)	HER2(nM)
VIII-123	24	38	VIII-174	25	28
VIII-124	40	38	VIII-176	23	26
VIII-125	118	103	VIII-177	7.3	5.8
VIII-126	101	123	VIII-178	8.1	8.2
VIII-127	37	35	VIII-179	4.6	5
VIII-128	15	17	VIII-180	7.8	6
VIII-129	7.1	6.3	VIII-181	6.2	5.9
VIII-130	8.1	5.2	VIII-182	4.7	7.3
VIII-131	5.8	4.4	VIII-183	7.1	8.3
VIII-132	14	14	VIII-184	10	7
VIII-133	8.4	7.1	VIII-185	6.8	12.5
VIII-134	7.1	7.4	VIII-186	19	26
VIII-135	7.6	8.1	VIII-187	10	9
VIII-136	21	21	VIII-188	20	30
VIII-137	13	14	VIII-189	17	27
VIII-139	5	3.8	VIII-190	8.9	11.1
VIII-140	5.5	4.3	VIII-191	17	42
VIII-141	10	7.9	VIII-192	6.2	14.2
VIII-142	5.5	4.4	VIII-193	14	15
VIII-143	3.5	3.6	VIII-194	8.6	13
VIII-145	9.4	8.9	VIII-195	45	43
VIII-146	12	10	VIII-196	11	20
VIII-147	13	13	VIII-197	9	21
VIII-148	6.1	5.8	VIII-198	3.6	4.6
VIII-149	13	14	VIII-199	6.3	5.2
VIII-150	12	11	VIII-200	9.7	9.6
VIII-151	20	19	VIII-205	17	13
VIII-152	2.4	4.3	VIII-207	21	17
VIII-153	10	11	VIII-208	28	23
VIII-154	9.5	9	VIII-209	38	30
VIII-155	10	8	VIII-210	42	14
VIII-156	7	6.4	VIII-211	23	18
VIII-157	4.1	4	VIII-213	18	25
VIII-158	3.8	3.8	VIII-214	4.5	3.3
VIII-159	16	19	VIII-216	22	7
VIII-160	17	18	VIII-218	76	22
VIII-161	14	15	VIII-219	26	20
VIII-162	51	62	VIII-220	263	449
VIII-163	23	27	VIII-221	143	168
VIII-164	7.3	7.6	VIII-223	253	217
VIII-165	11	11	VIII-224	122	118
VIII-167	4.8	4.2	VIII-225	47	70
VIII-168	8	9	VIII-226	20	10
VIII-169	13	15	IX-1	138	203
VIII-170	5	5.6	IX-4	193	334
VIII-171	9.9	11.7	IX-6	344	326
VIII-172	14	16	IX-8	426	549
VIII-173	4.8	3.9			

<983>

<984> 시험예 2 시험 화합물의 생체 외 (in vitro) 세포 증식 억제에 관한 시험

<985> 인간 유래의 암 세포주로는, BT-474를 사용하였다. 세포는 모두 Dulbecco's Modified Essential Medium (DMEM, Nacalai Tesque, Inc)에 10 % 소 태아 혈청 (ICN) 및 페니실린 50 단위/ml/스트렙토마이신 용액 (GIBCO) 50 µg/ml를 첨가한 배지에서 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> 인큐베이터 내에서 배양하였다. 96-웰 플레이트 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.)에 각각 3000/웰의 세포를 파종하고, 익일에 약제를 최고 농도 3×10<sup>-10</sup> 내지 10<sup>-5</sup> M로 첨가하였다. 3 일간 배양한 후, WST (수용성 테트라졸륨염) 어세이를 수행하고 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

<986> BT-474에 대하여 실시예에 기재된 화합물의 증식 억제 활성 (IC<sub>50</sub> 값, nM)은 이하에 제시되어 있다.



<987>

[표 52]

화합물 No.	BT-474 (nM)	화합물 No.	BT-474 (nM)	화합물 No.	BT-474 (nM)
V-6	110	VIII-75	22	VIII-124	14
V-7	134	VIII-76	12	VIII-125	10
V-43	71	VIII-77	11	VIII-126	9
VIII-7	63	VIII-78	35	VIII-127	61
VIII-10	27	VIII-80	35	VIII-128	37
VIII-11	26	VIII-81	8	VIII-129	12
VIII-12	69	VIII-82	16	VIII-130	50
VIII-13	64	VIII-83	13	VIII-131	14
VIII-20	37	VIII-84	28	VIII-132	18
VIII-27	13	VIII-85	11	VIII-133	43
VIII-28	72	VIII-86	13	VIII-134	14
VIII-29	77	VIII-87	6	VIII-135	28
VIII-32	32	VIII-88	12	VIII-136	53
VIII-35	24	VIII-89	25	VIII-137	78
VIII-40	9	VIII-90	9	VIII-139	32
VIII-41	14	VIII-91	24	VIII-140	30
VIII-42	24	VIII-92	29	VIII-141	46
VIII-44	28	VIII-93	38	VIII-142	31
VIII-45	13	VIII-94	26	VIII-143	24
VIII-46	12	VIII-95	25	VIII-145	21
VIII-47	4	VIII-96	30	VIII-146	45
VIII-48	28	VIII-97	11	VIII-147	25
VIII-49	28	VIII-98	65	VIII-148	26
VIII-50	27	VIII-99	24	VIII-149	28
VIII-51	9	VIII-100	16	VIII-150	30
VIII-52	9	VIII-101	12	VIII-151	47
VIII-53	12	VIII-102	7	VIII-152	22
VIII-55	25	VIII-103	11	VIII-153	21
VIII-56	14	VIII-104	60	VIII-154	31
VIII-57	15	VIII-105	10	VIII-155	28
VIII-58	37	VIII-106	16	VIII-156	24
VIII-59	11	VIII-107	23	VIII-157	25
VIII-60	14	VIII-108	31	VIII-158	27
VIII-61	11	VIII-109	40	VIII-159	15
VIII-62	12	VIII-110	21	VIII-160	47
VIII-63	13	VIII-111	15	VIII-161	49
VIII-64	22	VIII-112	8	VIII-162	42
VIII-65	30	VIII-113	13	VIII-163	38
VIII-66	8	VIII-114	37	VIII-164	31
VIII-67	32	VIII-116	50	VIII-165	23
VIII-68	41	VIII-117	20	VIII-167	21
VIII-69	16	VIII-118	22	VIII-168	44
VIII-70	7	VIII-119	31	VIII-169	35
VIII-71	17	VIII-120	32	VIII-170	19
VIII-72	21	VIII-121	10	VIII-171	52
VIII-73	12	VIII-122	14	VIII-172	70
VIII-74	28	VIII-123	31	VIII-173	40

<988>

<989> [표 53]

화합물 No.	BT-474 (nM)	화합물 No.	BT-474 (nM)	화합물 No.	BT-474 (nM)
VIII-174	14	VIII-190	14	VIII-209	19
VIII-176	26	VIII-191	33	VIII-210	31
VIII-177	79	VIII-192	24	VIII-211	16
VIII-178	36	VIII-193	25	VIII-213	33
VIII-179	48	VIII-194	25	VIII-214	25
VIII-180	5	VIII-195	29	VIII-216	32
VIII-181	13	VIII-196	28	VIII-218	41
VIII-182	20	VIII-197	14	VIII-219	45
VIII-183	10	VIII-198	10	VIII-220	23
VIII-184	9	VIII-199	33	VIII-221	15
VIII-185	12	VIII-200	8	VIII-223	6
VIII-186	29	VIII-205	31	VIII-224	1.2
VIII-187	24	VIII-207	68	VIII-225	7
VIII-188	40	VIII-208	27	VIII-226	5
VIII-189	25				

<990>

<991> 시험예 3 시험 화합물의 생체 내 (in vivo) 항종양 평가 시험

<992> NCI-N87 세포 (안간 위암 세포주)를 암컷 누드 마우스 (BALB/cA Jcl-nu/nu, CLEA Japan, Inc)의 유방 지방 조직에  $5 \times 10^6$  세포/마우스로 이식하였다 (0 일). 5 일째에 종양의 장직경 및 단직경을 노기스 (caliper)로 측정 후, 군 간에 종양 크기가 균등하게 되도록 마우스를 군 (N=6)으로 나누었다. 0.5 % 메틸셀룰로오스 (MC) 용액 중에 현탁된 시험 화합물 (20, 80 mg/kg)을 5 일째부터 15 일간 연속하여 경구 투여한 후, 20 일째에 화합물 투여군 (T)과 대조군 (C; 0.5 % MC) 간의 종양 크기 평균값의 비 (T/C %)로 항종양 효과를 표시하였다.

<993> 화합물 VIII-11의 생체 내 항종양 평가 결과는 표 54에 제시되어 있고, 화합물 VIII-66의 생체 내 항종양 평가의 결과는 표 55에 제시되어 있다.

<994> [표 54]

종양 평균 크기 (mm <sup>3</sup> )	대조군	20 mg/kg 투여군	80 mg/kg 투여군
5 일째	192	197	197
20 일째	655	356	193
T/C%	100 %	54 %	29 %

<995>

<996> [표 55]

종양 평균 크기 (mm <sup>3</sup> )	대조군	20 mg/kg 투여군	80 mg/kg 투여군
5 일째	150	134	150
20 일째	483	154	17
T/C%	100 %	32 %	4 %

<997>

<998> 제조예

<999> 제조예 1

<1000> 하기 성분을 함유하는 과립을 제조한다.

<1001>	성분	화학식 (I)로 표시되는 화합물	10 mg
<1002>		젖당	700 mg
<1003>		옥수수 전분	274 mg
<1004>		HPC-L	16 mg
<1005>			1000 mg

<1006> 화학식 (I)로 표시되는 화합물 및 젓당을 60 망체에 통과시킨다. 옥수수 전분을 120 망체에 통과시킨다. 이들을 V형 혼합기로 혼합한다. HPC-L (저점도 하이드록시프로필셀룰로오스)의 수용액을 혼합 분말에 첨가한 후, 이를 반죽, 과립화 (압출 과립화, 공극 직경 0.5 내지 1 mm)하여 건조시킨다. 수득된 건조 과립을 진동체 (12/60 망)로 쳐서 과립을 수득한다.

<1007> 제조예 2

<1008> 하기 성분을 함유하는 캡슐 충전용 분말을 제조한다.

<1009>	성분	화학식 (I)로 표시되는 화합물	10 mg
<1010>		젓당	79 mg
<1011>		옥수수 전분	10 mg
<1012>		<u>마그네슘 스테아레이트</u>	<u>1 mg</u>
<1013>			100 mg

<1014> 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 및 젓당을 60 망체에 통과시킨다. 옥수수 전분을 120 망체에 통과시킨다. 이들 및 마그네슘 스테아레이트를 V형 혼합기로 혼합한다. 10 배수 100 mg을 5 호 하드 젤라틴 캡슐에 충전한다.

<1015> 제조예 3

<1016> 하기 성분을 함유하는 캡슐 충전용 과립을 제조한다.

<1017>	성분	화학식 (I)로 표시되는 화합물	15 mg
<1018>		젓당	90 mg
<1019>		옥수수 전분	42 mg
<1020>		<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>
<1021>			150 mg

<1022> 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 및 젓당을 60 망체에 통과시킨다. 옥수수 전분을 120 망체에 통과시킨다. 이들을 혼합하고, 혼합 분말에 HPL-L 용액을 첨가한 후, 이를 반죽, 과립화하여 건조시킨다. 수득된 건조 과립의 크기를 조정하여 150 mg을 4 호 하드 젤라틴 캡슐에 충전한다.

<1023> 제조예 4

<1024> 하기 성분을 함유하는 정제를 제조한다.

<1025>	성분	화학식 (I)로 표시되는 화합물	10 mg
<1026>		젓당	90 mg
<1027>		미세결정질 셀룰로오스	30 mg
<1028>		CMC-Na	15 mg
<1029>		<u>마그네슘 스테아레이트</u>	<u>5 mg</u>
<1030>			150 mg

<1031> 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 젓당, 미세결정질 셀룰로오스, CMC-Na (카복시메틸셀룰로오스 나트륨염)을 60 망체에 통과시킨 후 혼합한다. 혼합 분말에 마그네슘 스테아레이트를 혼합하여 정제 제조용 혼합 분말을 수득한다. 본 혼합 분말을 직접 압착하여 150 mg 정제를 수득한다.

<1032> 제조예 5

<1033> 정맥용 제제를 다음과 같이 제조한다:

<1034>	화학식 (I)로 표시되는 화합물	100 mg
--------	-------------------	--------

<1035> 포화 지방산 글리세라이드 1000 ml

<1036> 상기 성분의 용액을 분 당 1 ml의 속도로 환자에게 정맥 내 투여한다.

**산업상 이용 가능성**

<1037> 본 화합물은 EGF 수용체 및 HER2 억제 활성이 우수하고 안전성이 높으므로, 약제, 특히 암 치료제로서 유용하다.