

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 239/70

(11) 공개번호 특2001-0014658
(43) 공개일자 2001년02월26일

(21) 출원번호	10-2000-0016386
(22) 출원일자	2000년03월30일
(30) 우선권주장	60/127,072 1999년03월31일 미국(US)
(71) 출원인	화이자 프로덕츠 인크. 데이비드 존 우드
(72) 발명자	미국 06340 코벡티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드 레너, 리차드, 쉘톤 미국06339코벡티커트주레드야드윈드워드레인12 노리스, 티모씨 미국06335코벡티커트주게일스페리프리아터크드라이브27 산타피아노스, 디노스, 폴 미국06340코벡티커트주그로톤베이버리레인45
(74) 대리인	주성민, 김영

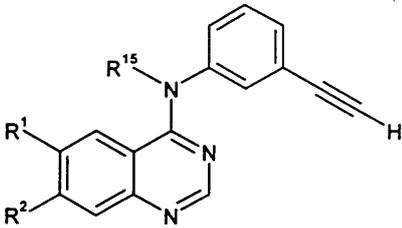
심사청구 : 있음

(54) 항암 화합물의 제조 방법 및 중간체

요약

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 및 그의 제약학상 허용가능한 염 및 용매화물의 제조 방법 및 중간체, 또한 구조상 관련 화합물에 관한 것이다.

<화학식 1>



식 중, R¹, R² 및 R¹⁵는 본 명세서에서 정의된 바와 동일하다. 상기 화합물은 포유류에게서 암과 같은 과증식성 질환을 치료하는 데 유용하다.

색인어

항암 화합물, 과증식성 질환

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 포유류에게서 암과 같은 과증식성 질환을 치료하는 데 유용한 화합물의 제조 방법 및 중간체에 관한 것이다.

1998년 5월 5일에 허여된, 전체 기재 내용이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제5,747,498호는, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)와 같은 종양원성 및 원종양원성 단백질 티로신 키나제의 erbB족 저해제이므로 사람에게 있어서 암과 같은 증식성 질환 치료에 유용한 [6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐페닐)아민 히드로클로라이드를 비롯한 일련의 신규한 퀴나졸린 유도체에 관한 것이다. 전체 기재 내용이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 가출원 ['N-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 메실레이트 무수물 및 일수화물', 1998년 4월 29일에 출원, T. Norris, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R.M. Shanker 및 J.W. Raggon, Attorney docket PC 10074]은, 상술한 상응하는 히드로클로라이드 염과 동일한 항암 유용성을 갖는 N-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아

민 메실레이트 무수물 및 수화물 형태에 관한 것이다. 본 발명은 상술한 미국 특허 및 특허 출원에 기재되어 있는 향암 화합물의 제조 방법 및 중간체에 관한 것이다.

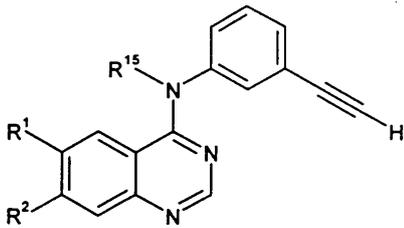
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 포유류에게서 암과 같은 과증식성 질환을 치료하는 데 유용한 화합물의 제조 방법 및 중간체에 관한 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 (a) G가 $-C(OH)R^3R^4$ 인 경우에는 히드록시 치환된 C_1-C_{10} 알킬을 포함하는 용매 중에서 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물로 처리하거나, 또는 (b) G가 $-SiR^3R^4R^5$ 인 경우에는 비양성자성 용매 중에서 테트라- (C_1-C_6) 알킬)암모늄 플루오라이드 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물, 및 그의 제약학상 허용가능한 염 및 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다.

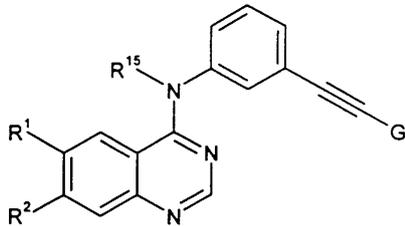
화학식 1



식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬 및 C_1-C_{10} 알콕시 중에서 선택되며, 상기 알킬 및 알콕시는 히드록시 및 C_1-C_6 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체 의해 치환될 수 있고;

R^{15} 는 H, C_1-C_{10} 알킬 또는 $-(CH_2)_q(C_6-C_{10})$ 아릴 (여기서, q는 0 내지 4의 정수임)이다.

화학식 2



식 중, R^{15} , R^1 및 R^2 는 상술한 바와 동일하고;

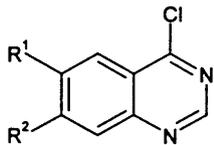
G는 $-C(OH)R^3R^4$ 및 $-SiR^3R^4R^5$ 중에서 선택된 블로킹기이고;

R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

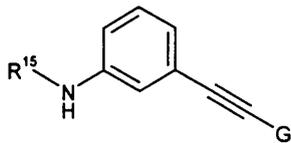
바람직한 실시태양에서, G가 $-C(OH)R^3R^4$ 인 경우에는 상기 용매는 부탄-2-올 또는 이소프로판올과 같은 2차 알콜이고, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물은 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 수산화칼륨 중에서 선택되고, 수산화나트륨이 가장 바람직하다.

또다른 바람직한 실시태양에서, G가 $-SiR^3R^4R^5$ 인 경우에는 상기 테트라- (C_1-C_6) 알킬)암모늄 플루오라이드 화합물은 테트라- $(n$ -부틸)-암모늄 플루오라이드이고, 상기 비양성자성 용매는 테트라히드로푸란 (THF), 디에틸 에테르, 디메톡시에탄 (DME), 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름 및 상기 용매 중 2가지 이상의 혼합물 중에서 선택되고, THF가 가장 바람직하다.

본 발명은 또한 하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 상술한 화학식 2의 화합물의 제법에 관한 것이다.

화학식 3

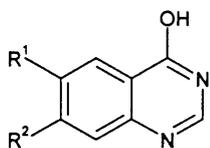
식 중, R^1 및 R^2 는 상술한 바와 동일하다.

화학식 4

식 중, G 및 R^{15} 는 화학식 2의 화합물에 대해 상술한 바와 동일하다.

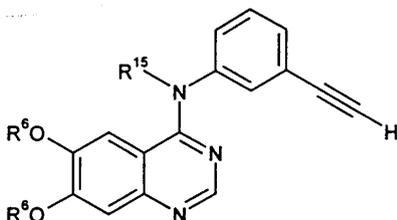
상기 방법의 바람직한 실시태양에서는, 화학식 3의 화합물을 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), THF, 아세토니트릴(MeCN)과 같은 유기 용매, 또는 상기 용매 중 2가지 이상의 혼합물, 가장 바람직하게는 아세토니트릴 중에서 화학식 4의 화합물로 처리한다.

본 발명은 또한 하기 화학식 5의 화합물을 무수 디클로로메탄 중에서 염화티오닐로 처리하는 것을 포함하는, 상술한 화학식 3의 화합물의 제법에 관한 것이다.

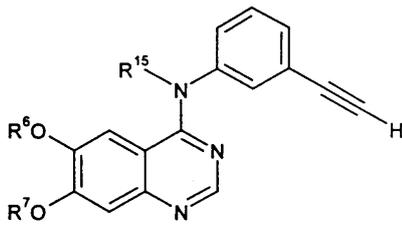
화학식 5

상술한 반응 중 각각의 바람직한 실시태양에서, R^1 및 R^2 는 모두 2-메톡시에톡시이고, R^{15} 는 H이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 8의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 (예를 들면, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨 또는 수산화세슘) 또는 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들면, 수산화칼슘 또는 수산화마그네슘), 가장 바람직하게는 수산화나트륨의 존재하에 화학식 R^7-OH (여기서, R^7 은 하기한 바와 동일함)의 1차 또는 2차 알콜로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 6 및 화학식 7의 화합물, 및 그의 제약학적 허용가능한 염 및 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 6

화학식 7

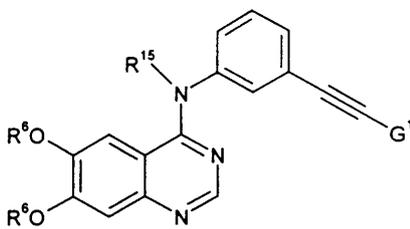


식 중, R^{15} 는 상술한 바와 동일하고, R^6 은 C_1-C_{10} 알킬 또는 $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$ 이고;

R^7 은 C_1-C_{10} 알킬 또는 $(C_1-C_6$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴)이고, 할로, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, $(C_1-C_6$ 알킬)술포닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_6-C_{10} 아릴옥시 및 C_6-C_{10} 아릴술포닐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

각각의 m 은 독립적으로 정수 1 내지 6이고, n 은 정수 0 내지 3이다.

화학식 8

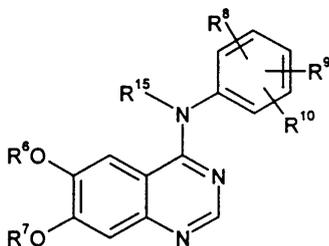


식 중, G^1 은 $-C(OH)R^3R^4$ 이고, R^{15} , R^6 , R^3 및 R^4 는 상술한 바와 동일하다.

상기 반응의 바람직한 실시태양에서, R^6 은 2-메톡시에톡시이고, 화학식 R^7-OH 의 알콜은 2차 알콜이 바람직하다.

본 발명은 또한 하기 화학식 10의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 (예를 들면, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨 또는 수산화세슘) 또는 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들면, 수산화칼슘 또는 수산화마그네슘), 바람직하게는 수산화나트륨의 존재하에 화학식 R^7-OH (여기서, R^7 은 상술한 바와 동일함)의 1차 또는 2차 알콜로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 9의 화합물, 및 그의 제약학상 허용가능한 염 및 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 9



식 중, R^{15} , R^6 및 R^7 은 상술한 바와 동일하고;

R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_{10} 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 아지도, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_j(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(O)_j(C_1-C_6$ 알킬) (여기서, j 는 0 내지 2의 정수임), $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴), $-O(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴), $-NR^{12}(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CH_2)_q$ (4 내지 10원 헤테로시클릭) (여기서, q 는 0 내지 4의 정수임) 중에서 선택되고; 상기 알킬기는 경우에 따라

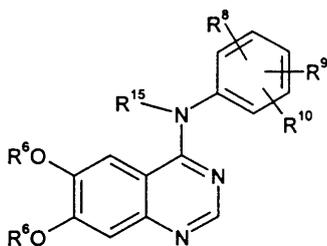
서 0, $-S(O)_j-$ (여기서, j 는 0 내지 2의 정수임) 및 $-N(R^{12})-$ 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로 잔기를 함유하되, 2개의 O 원자, 2개의 S 원자, 또는 0와 S 원자가 서로 직접 결합하지는 않고; 상기 아릴 및 헤테로시클릭 기는 경우에 따라서 C_6-C_{10} 아릴기, C_5-C_8 포화 시클릭기 또는 4 내지 10원 헤테로시클릭기에 융합되고; 상기 알킬, 아릴 및 헤테로시클릭기는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, C_1-C_{10} 알킬, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CH_2)_q$ (4 내지 10원 헤테로시클릭) (여기서, q 는 0 내지 4의 정수임) 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

각 R^{11} 은 H, C_1-C_{10} 알킬, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CH_2)_q$ (4 내지 10원 헤테로시클릭) (여기서, q 는 0 내지 4의 정수임) 중에서 독립적으로 선택되고; 상기 알킬기는 경우에 따라서 0, $-S(O)_j-$ (여기서, j 는 0 내지 2의 정수임) 및 $-N(R^{12})-$ 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로 잔기를 함유하되, 2개의 O 원자, 2개의 S 원자, 또는 0와 S 원자가 서로 직접 결합하지는 않고; 상기 아릴 및 헤테로시클릭 R^{11} 기는 경우에 따라서 C_6-C_{10} 아릴기, C_5-C_8 포화 시클릭기 또는 4 내지 10원 헤테로시클릭기에 융합되고; 상기 R^{11} 치환체는 H를 제외하고는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, 히드록시, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

각각의 R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{14} 는 R^{11} 의 정의에 제공된 치환체 중에서 선택되지만 H는 아니다.

화학식 10



식 중, R^{15} , R^6 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 상기 정의한 바와 동일하다.

상기 화학식 1, 6, 7 및 9의 화합물들은 포유류에게 있어서 암과 같은 과증식성 질환을 치료하는 데 유용하다.

본 발명은 또한 화학식 1의 화합물의 제법에 관해서 상술한, 중간체인 화학식 2의 화합물에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 '할로'에는 달리 명시하지 않았다면 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도가 포함된다. 플루오로, 클로로 및 브로모가 바람직한 할로기이다.

본원에서 사용되는 용어 '알킬'에는 달리 명시하지 않았다면 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 잔기를 갖는 포화된 1가의 탄화수소기, 또는 상기 잔기들의 조합이 포함된다. 상기 알킬기가 고리형 잔기가 포함하는 경우에는 3개 이상의 탄소 원자를 가져야 한다는 것을 이해해야 한다.

본원에서 사용되는 용어 '아릴'에는 달리 명시하지 않았다면 방향족 탄화수소로부터 하나의 수소 제거에 의해 유래된 유기기, 예를 들면 페닐 또는 나프틸이 포함된다.

본원에서 사용되는 용어 '4 내지 10원 헤테로시클릭'에는 달리 명시하지 않았다면 O, S 및 N 중에서 각각 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 및 비방향족 헤테로시클릭기가 포함되며, 여기서 각각의 헤테로시클릭기는 그의 고리계에 4 내지 10개의 원자를 갖는다. 비방향족 헤테로시클릭기에는 고리계에 단지 4개의 원자를 갖는 기가 포함되지만, 방향족 헤테로시클릭기는 그의 고리계에 5개 이상의 원자를 가져야 한다. 헤테로시클릭기에는 벤조 융합된 고리계 및 1개 이상의 옥소 잔기에 의해 치환된 고리계가 포함된다. 4원 헤테로시클릭기의 예로는 (아제티딘으로부터 유래된) 아제티디닐이 있다. 5원 헤테로시클릭기의 예로는 티아졸리닐이 있고, 10원 헤테로시클릭기의 예로는 퀴놀리닐이 있다. 비방향족 헤테로시클릭기의 예로는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌리 및 퀴놀리지닐이 있다. 방향족 헤테로시클릭기의 예로는 피리디닐, 이미다졸리, 피리미디닐, 피라졸리, 트

리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 시놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이 있다. 상기에서 열거한 화합물로부터 유래된 상기 기들은 가능한 경우 C-결합되거나 N-결합될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유래된 기는 (N-결합된) 피롤-1-일 이거나 (C-결합된) 피롤-3-일일 수 있다.

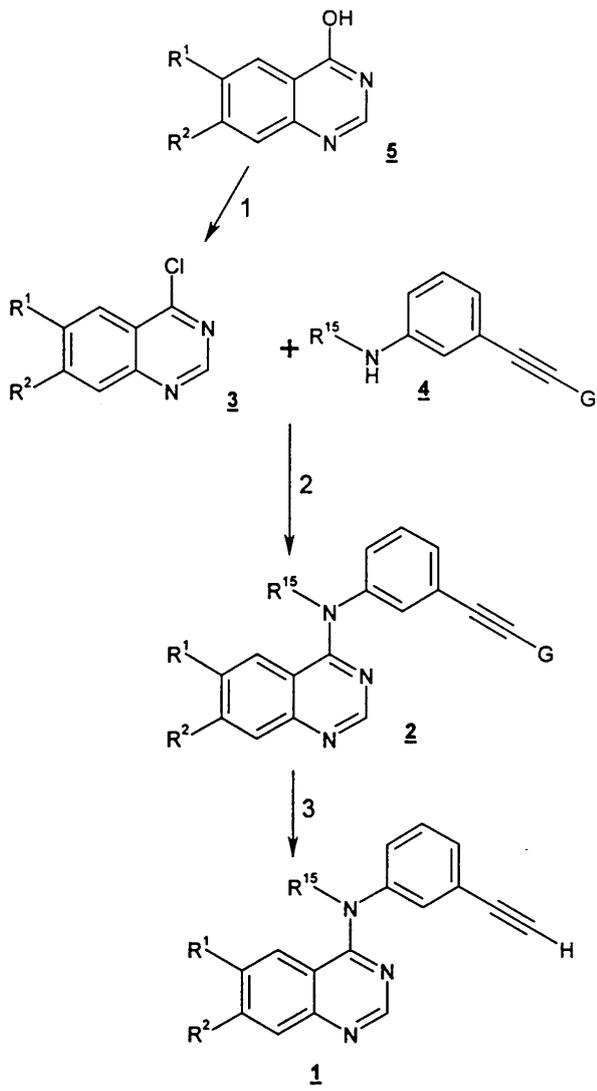
본원에서 사용되는 어구 '제약학적 허용가능한 염'에는 달리 명시하지 않았다면 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 산성기 또는 염기성기의 염이 포함된다. 본 발명에 따라 제조된 화합물 중 속성상 염기성인 것은 각종 무기산 및 유기산과 여러가지 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 제약학적 허용가능한 산부가염을 제조하는 데 사용할 수 있는 산에는 비독성 산부가염, 즉 약리학상 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예를 들면 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산성 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산성 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 속시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스(2-히드록시-3-나프토에이트)] 염을 형성하는 산이 있다. 아미노기와 같은 염기성 잔기를 포함하는, 본 발명에 따라 제조된 화합물은 상기 언급된 산 이외에 각종 아미노산과 제약학적 허용가능한 염을 형성할 수 있다.

본 발명에 따라 제조된 화합물들 중 속성상 산성인 것은 각종 약리학상 허용가능한 양이온과 염기염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예에는 본 발명의 화합물의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨 및 칼륨 염이 포함된다.

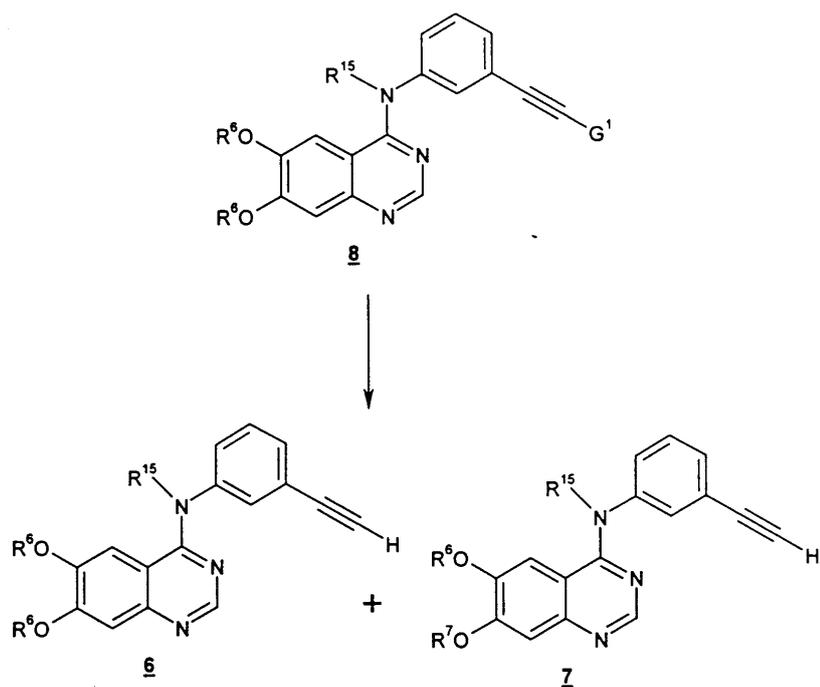
본 발명에 따라 제조된 화합물은 비대칭 중심을 가지므로 여러가지 거울상이성질형 및 부분입체이성질형으로 존재한다. 본 발명은 본 발명에 따라 제조된 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체, 및 그의 혼합물에 관한 것이다. 화학식 1의 화합물들은 호변이성질체로 존재할 수도 있다. 본 발명은 이러한 모든 호변이성질체 및 그의 혼합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명에는 또한 1개 이상의 원자가 자연 상태에서 보통 발견되는 원자량 또는 질량수와는 다른 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된다는 사실을 제외하고는 화학식 1에 언급된 화합물과 동일한, 본 발명에 따라 제조되는 동위원소 표지된 화합물, 및 그의 제약학적 허용가능한 염이 포함된다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오르 및 염소의 동위원소, 각각 예를 들면 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 이 포함된다. 상술한 동위원소 및(또는) 기타 원자의 다른 동위원소를 함유하는, 본 발명에 따라 제조된 화합물, 그의 프로드럭, 및 상기 화합물 또는 상기 프로드럭의 제약학적 허용가능한 염이 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의, 동위원소 표지된 특정 화합물, 예를 들면 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 약물 및(또는) 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소가 그의 제조 용이성 및 검출능 면에서 특히 바람직하다. 또한, 이중수소, 즉 ^2H 와 같은 보다 무거운 동위원소로의 치환은, 생체내 반감기가 증가하거나 필요 투여량이 감소되는 등 대사적 안정성이 보다 큰 데서 기인하는 어떠한 치료상 잇점을 줄 수 있으므로, 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 방사성 표지된, 본 발명의 화학식 1의 화합물 및 그의 프로드럭은 일반적으로 동위원소 미표지된 시약을 용이하게 입수할 수 있는 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 하기의 반응식, 및(또는) 실시예 및 제조예에 기재되어 있는 방법을 수행함으로써 제조될 수 있다.

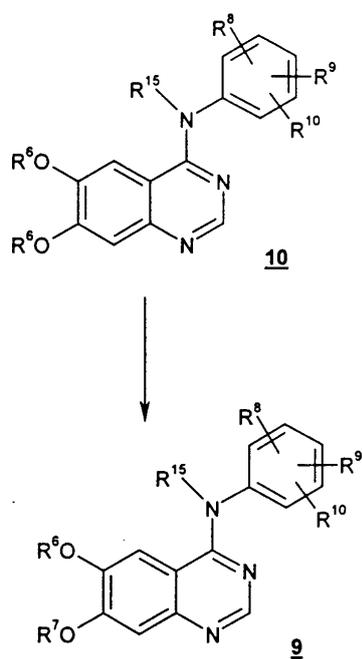
반응식 1



반응식 2



반응식 3



본 발명의 방법은 상기 반응식 1 내지 3을 참고로 설명할 수 있다. 하기에서 설명되는 반응에서, 모든 반응들은 달리 조건들을 명시하지 않는 한 대기압 및 실온 (약 20 내지 25 °C)에서 수행한다. 또한, 달리 언급되지 않았다면, 치환체 R^1-R^{10} , R^{15} , G 및 G^1 은 상술한 바와 동일하다.

반응식 1에서, 화학식 1의 화합물은 먼저 당업계의 숙련자에게 알려져 있는 방법에 따라 제조될 수 있는 출발 물질인 화학식 5의 화합물을 환류 온도 (대기압하에 약 38 내지 42 °C)에서 무수 디클로로메탄 중의 염화티오닐로 처리하여 화학식 3의 화합물을 수득함으로써 제조할 수 있다. 화학식 2의 화합물은 화학식

3의 화합물을 DMF, DMSO, THF, MeCN, 또는 상기 용매 중 2가지 이상의 혼합물과 같은 유기 용매, 바람직하게는 MeCN 중에서 50 °C 내지 환류온도, 바람직하게는 환류 온도에서 화학식 4의 화합물로 처리함으로써 얻을 수 있다. 상기의 약어들은 상기의 발명의 구성안에 정의되어 있는 바와 동일하다. 화학식 1의 화합물은, G가 $-C(OH)R^3R^4$ 인 경우에는 화학식 2의 화합물을 1개 이상의 히드록시에 의해 치환된 C_1-C_{10} 알킬을 포함하는 용매 중에서 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물로 처리하거나, 또는 G가 $-SiR^3R^4R^5$ 인 경우에는 비양성자성 용매 중에서 테트라- (C_1-C_6) 알킬-암모늄 플루오라이드 화합물로 처리하여 제조할 수 있다. G가 $-C(OH)R^3R^4$ 인 경우, 용매는 부탄-2-올 또는 이소프로판올과 같은 2차 알코올이 바람직하고, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물은 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화칼륨, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘 중에서 선택할 수 있고, 수산화나트륨이 바람직하고, 반응은 약 100 내지 약 150 °C의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. G가 $-SiR^3R^4R^5$ 인 경우, 테트라- (C_1-C_6) 알킬-암모늄 플루오라이드 화합물은 테트라-(n-부틸)-암모늄 플루오라이드가 바람직하고, 비양성자성 용매는 THF, 디에틸 에테르, DMF, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 및 상기 용매 중 2가지 이상의 혼합물 중에서 선택할 수 있고, THF가 바람직하며, 반응은 실온 내지 약 70 °C의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. 화학식 1의 향암 화합물을 하기에서 설명되는 대로 제약학상 허용가능한 염으로 전환시킬 수 있다.

반응식 2에서, 화학식 6 및 7의 향암 화합물은 화학식 8의 중간체를 알칼리 금속 수산화물 (예를 들면, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘 또는 수산화칼륨) 또는 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들면, 수산화칼슘 또는 수산화마그네슘)의 존재하에, 바람직하게는 수산화나트륨의 존재하에 약 100 내지 약 150 °C의 온도에서 화학식 R^7-OH (여기서, R^7 은 상술한 바와 동일함)의 1차 또는 2차 알코올로 처리함으로써 제조할 수 있다. 화학식 R^7-OH 의 2차 알코올의 사용은 화학식 7의 비대칭 동족체로의 전환을 최소화하는 반면, 화학식 R^7-OH 의 1차 알코올의 사용은 화학식 7의 비대칭 동족체의 상대 농도를 증가시킬 것이다. 따라서, 원하는 동족체에 따라 2차 알코올 또는 1차 알코올이 바람직할 수 있다. 화학식 6 및 7의 화합물은 당업계의 숙련자에게 알려져 있는, 크로마토그래피와 같은 여러가지 방법에 의해 분리할 수 있다. 화학식 6 및 7의 화합물을 하기에서 설명된 제약학상 허용가능한 염으로 전환시킬 수 있다.

반응식 3에서, 화학식 9의 화합물은 화학식 10의 화합물을 반응식 2를 참조로 상술한 화학식 R^7-OH 의 1차 알코올 또는 2차 알코올로 처리함으로써 제조할 수 있다. 반응식 3의 반응 목표가 비대칭 동족체의 제조에 있기 때문에, 화학식 R^7-OH 의 1차 알코올의 사용이 바람직하다. 화학식 9의 화합물을 하기에서 설명되는 대로 제약학상 허용가능한 염으로 전환시킬 수 있다.

본 발명에 따라 제조된, 상술한 특정 화합물들은 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 1개 이상의 중심에서 이성질체의 혼합물을 갖는 화합물은 부분입체이성질체 혼합물로 존재할 것이고, 이런 혼합물은 당업계의 숙련자에게 공지되어 있는 방법, 예컨대 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 그들의 물리화학적 차이를 기초로 개별 부분입체이성질체로 분할할 수 있다. 부분입체이성질체를 비롯한 모든 이성질체들은 본 발명의 일부로 고려된다.

상술한 화합물들 중 속성상 염기성인 것은 각종 무기산 및 유기산과 여러가지 다른 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 포유류에게 투여하기에 제약학상 허용가능해야 하지만, 실제로는 종종 처음에는 반응 혼합물로부터 제약학상 허용되지 않는 염으로 본 발명의 화합물을 단리한 후, 제약학상 허용되지 않는 염을 알칼리성 시약으로 처리하여 유리 염기 화합물로 간단히 전환시키고, 후속적으로 이 유리 염기를 제약학상 허용가능한 산부가염으로 전환시키는 것이 바람직하다. 본 발명의 염기성 화합물의 산부가염은 염기성 화합물을 수성 용매 매질 또는 적합한 유기 용매, 예를 들면 메탄올 또는 에탄올 중에서 실질적으로 동등한 양의 소정의 무기산 또는 유기산으로 처리함으로써 용이하게 제조된다. 용매를 조심스럽게 증발시키면, 원하는 고상물 염이 용이하게 수득된다. 원하는 산염은 유기 용매 중의 유리 염기 용액에 적합한 무기산 또는 유기산을 가함으로써 이 용액으로부터 침전시킬 수도 있다.

상술한 화합물들 중 속성상 산성인 것은 여러가지 약리학상 허용가능한 양이온과 염기염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 나트륨 및 칼륨 염이 있다. 이러한 염들은 모두 통상적인 기술에 의해 제조된다. 본 발명의 제약학상 허용가능한 염기염을 제조하기 위해 시약으로 사용되는 화학 염기는 본 발명의 산성 화합물과 비독성 염기염을 형성하는 것들이다. 이러한 비독성 염기염에는 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등과 같은 약리학상 허용가능한 양이온으로부터 유래된 것들이 포함된다. 이러한 염은 상응하는 산성 화합물을 원하는 알칼리 금속 알콕시화물 또는 금속 수산화물을 함유하는 수용액으로 처리한 후, 얻어진 용액을 바람직하게는 감압하에 증발 건조시킴으로써 제조할 수 있다. 별법으로, 이들은 또한 산성 화합물의 저급 알칸산 용액과 원하는 알칼리 금속 알콕시화물 또는 금속 수산화물을 함께 혼합한 후, 얻어진 용액을 상기에서와 동일한 방법으로 증발 건조시킴으로써 제조할 수 있다. 각 경우, 반응을 완결시키고 최종 목적 생성물의 수율을 최대화하기 위해 화학양론적 양의 시약을 사용하는 것이 바람직하다.

하기에서 제공되는 실시예는 본 발명의 방법 및 중간체를 더 예시하지만, 하기의 실시예에 의해 본 발명의 범위가 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

<실시예 1>

3-[(트리메틸실릴)에틸닐]니트로벤젠의 제조

1-브로모-3-니트로벤젠 (10.0 g, 49.45 mmol)과 트리메틸실릴아세틸렌 (8.4 ml, 59.34 mmol)의 혼합물을 트리에틸아민 (33 ml)로 처리하여 소량의 백색 침전물을 수득하였다. 얻어진 혼합물을 디클로로비스(트리페닐포스폰)팔라듐 II (7 mg, 0.01 mmol) 및 요오드화구리(I) (8.5 mg, 0.04 mmol)로 처리하고, 80 내지 85 °C (오일 배스 온도)에서 4 시간 동안 가열하였다. 얻어진 담황색 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 트리에틸아민 (33 ml)을 사용하여 여과에 의해 제거하였다. 투명한 황색 용액을 증발에 의해 농축시키고, 실온에서 하룻밤 동안 진공하에 건조시켜 암갈색 오일로 표제 생성물 (11.11 g, 102%)을 수득

하였다. GC/질량 분광법은 최종 화합물이 100% 순수하며 m/e 219 (M+H)⁺였다는 것을 나타내었다.

<실시예 2>

3-[(트리메틸실릴)에티닐]아닐린의 제조

2-프로판올 (30 ml) 중 상기에서 설명된 대로 제조된 니트로 화합물인 3-[(트리메틸실릴)에티닐]니트로벤젠의 혼합물 (0.86 g, 3.92 mmol)을 질소로 탈기시키고, 알루미늄 상의 5% 백금 (268 mg)으로 처리하였다. 혼합물을 파르(Parr) 진탕기 장치에서 수소 (30 psi) 분위기하에 22 시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 짧은 셀라이트(Celite:상표) 패드(규조토)를 통해 여과하고, 증발에 의해 농축시켜 오일을 얻었고, 이를 진공하에 하룻밤 동안 건조시켜 황갈색 오일로 표제 생성물 (692 mg, 93%)을 수득하였다.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 0.24 (9H, s), 3.56 (2H, bs), 6.62 (1H, ddd, J = 1.0, 2.3 & 8.0), 6.78 (1H, t, J = 2.2), 6.87 (1H, dt, J = 7.7 & 1.2), 7.07 (1H, t, J = 7.8); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 93.4, 105.4, 115.6, 118.2, 122.4, 123.8, 129.2, 146.2; m/e 190 (M+H)⁺

<실시예 3>

6,7-비스(2-메톡시에톡시)-N-[3-[(트리메틸실릴)에티닐]페닐]-4-퀴나졸린아민, 모노히드로클로라이드의 제조

4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린 (942 mg, 3.01 mmol)을 2-프로판올 (14 ml) 중의 아닐린 (645 mg, 3.41 mmol) 용액으로 처리하고, 2.5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 (5 ml)로 세척하고, 진공하에 하룻밤 동안 건조시켜 백색 고체로 표제 생성물 (1.33 g, 88%)을 수득하였다.

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 0.21 (9H, s), 3.38 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.20 (1H, t, J = 7.8), 7.23-7.28 (2H, m), 7.75 (1H, d, J 7.8), 7.88 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.42 (1H, s); m/e 466 (M+H)⁺

<실시예 4>

N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, 모노히드로클로라이드의 제조

테트라히드로푸란 (6.1 ml) 중 상기에서 제조된 실릴 화합물인 6,7-비스(2-메톡시에톡시)-N-[3-[(트리메틸실릴)에티닐]페닐]-4-퀴나졸린아민 모노히드로클로라이드 (1.22 g, 2.43 mmol)의 슬러리를 테트라히드로푸란 (2.6 ml, 2.55 mmol) 중의 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 1M 용액으로 처리하고, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액을 2-프로판올 (12.2 ml)로 처리하고, 증발에 의해 농축시켰다. 2-프로판올 (20 ml) 중의 오일을 진한 염산 (0.2 ml)로 처리하여 침전물을 얻었다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 (2 ml)로 세척하고, 진공하에 건조하여 회백색 고체로 표제 생성물 (747 mg, 72 %)을 수득하였다 (용점 226-229 °C).

δ_H (300 MHz; d_6 -DMSO) 3.36 (6H, s), 3.77-3.80 (4H, m), 4.30 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 7.8), 7.50 (1H, t, J = 7.9), 7.79 (1H, d, J = 8.1), 7.88 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.48 (1H, bs); δ_C (100 MHz; d_6 -DMSO) 58.4, 58.5, 68.7, 69.2, 69.7, 67.0, 81.3, 83.0, 100.3, 105.2, 107.2, 121.9, 125.4, 127.6, 128.9, 129.2, 135.2, 137.7, 148.3, 149.2, 155.4, 158.0; m/e 394 (M+H)⁺

<실시예 5>

4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부틴-2-올, 모노히드로클로라이드의 제조

4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린 (15 g, 48 mmol), 4-(3-아미노페닐)-2-메틸-3-부틴-2-올 (9.2 g, 52.8 mmol) 및 아세트니트릴 (225 ml)를 5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 5 내지 10 °C로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세트니트릴 (15 ml)로 세척하고, 하룻밤 동안 진공하에 건조시켜 백색 고체로 표제 생성물 (23.4 g, 100%)을 수득하였다.

δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1.44 (6H, s), 3.31-3.32 (6H, m), 3.69-3.75 (4H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 4.35-4.37 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, s), 11.64 (1H, s); m/e 452 (M+H)⁺

<실시예 6>

4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부틴-2-올의 제조

상기에서 제조된 4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부틴-2-올, 모노히드로클로라이드 (19.0 g, 39.7 mmol), 물 (95 ml) 및 아세트산에틸 (380 ml)를 실온에서 함께 교반시켜 혼합물을 형성하였다. 50% 수산화나트륨 수용액으로 혼합물의 pH를 10 내지 12로 조정하자 2개의 투명한 층이 생겼다. 유기층을 수성층과 분리하고, 진공하에 부피 약 190 ml로 농축시켰다. 얼음욕에서 과립화 후, 표제 생성물의 결정이 형성되었고, 이를 여과 및 건조하여 생성물 (15.13 g, 86%)을 수득하였다.

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 1.56 (6H,s), 3.35 (3H,s), 3.37 (3H, s), 3.7-3.71 (4H, m), 4.13-4.19 (4H, m), 7.0 (1H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.3 (1H, m), 7.6 (2H, m), 8.55 (1H, s); m/e 452 (M+H)⁺

<실시예 7>

N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, 모노히드로클로라이드의 제조

상기에서 설명된 대로 제조된 4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부탄-2-올, 모노히드로클로라이드 (32.34 g, 66.3 mmol), 물 (300 ml) 및 부탄-1-올 (600 ml)를 실온에서 함께 교반시켜 혼합물을 형성하였다. 50% 수산화나트륨 수용액으로 혼합물의 pH를 10 내지 12로 조정하자 2개의 투명한 층이 생겼다. 유기층을 수성층과 분리하고, 대기압하에 농축시켜 물을 부탄-1-올 용액으로부터 공비 제거하였다. 부탄-1-올 용액의 최종 부피는 약 300 ml였다. 무수 고형 수산화나트륨 (0.13 g, 3.3 mmol)을 공비 건조된 부탄-1-올 용액에 가하고, 얻어진 혼합물을 115 내지 120 °C에서 환류하에 24 시간 동안 가열하였다. 부탄-1-올 (150 ml)를 증류에 의해 제거하고, 농축된 반응 혼합물은 15 내지 25 °C로 냉각시켰다. 진한 염산 (6.1 ml) 및 부탄-1-올 (60 ml)를 냉각된 농축물에 가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 20 내지 25 °C에서 과립화하여 결정화하였다. 표제 생성물 결정을 여과에 의해 단리하고, 진공하에 45 내지 50 °C에서 건조하여 부탄-1-올을 제거하였다. 수율 (21.0 g, 73.7%). HPLC에 의한 순도 96.5 %.

<실시예 8>

N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, 메탄술폰산염의 제조

상기에서 제조된 4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부탄-2-올, 모노히드로클로라이드 (32.34 g, 66.3 mmol), 물 (300 ml) 및 부탄-1-올 (600 ml)를 실온에서 함께 교반시켜 혼합물을 형성하였다. 50% 수산화나트륨 수용액으로 혼합물의 pH를 10 내지 12로 조정하자 2개의 투명한 층이 생겼다. 유기층을 수성층과 분리하고, 대기압하에 농축시켜 물을 부탄-1-올 용액으로부터 공비 제거하였다. 부탄-1-올 용액의 최종 부피는 약 300 ml였다. 무수 고형 수산화나트륨 (0.13 g, 3.3 mmol)을 공비 건조된 부탄-1-올 용액에 가하고, 얻어진 혼합물을 115 내지 120 °C에서 환류하에 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 15 내지 25 °C로 냉각시키고, 메탄술폰산 (4.6 ml)를 가하고, 혼합물을 20 내지 25 °C에서 하룻밤 동안 과립화하여 결정화하였다. 표제 생성물 결정을 여과에 의해 단리하고, 부탄-1-올 (25 ml)로 세척하고, 진공하에 45 내지 50 °C에서 건조하여 부탄-1-올을 제거하였다. 수율 (29.16 g, 90%). HPLC에 의한 순도 96.7%.

<실시예 9>

N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, 모노히드로클로라이드의 제조

상기에서 제조된 4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부탄-2-올 (20.0 g, 44.3 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (0.09 g, 2.2 mmol) 및 부탄-2-올 (400 ml)를 함께 교반시키고, 100 내지 102 °C에서 환류하에 36 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 15 내지 25 °C로 냉각하고, 진한 염산 (4.1 ml)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 20 내지 25 °C에서 하룻밤 동안 과립화하여 결정화하였다. 표제 생성물 결정을 여과에 의해 단리하고, 부탄-2-올 (25 ml)로 세척하고, 45 내지 50 °C에서 진공하에 건조하여 부탄-2-올을 제거하였다. 수율 (17.7 g, 93%). HPLC에 의한 순도 99.1%.

<실시예 10>

N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, 모노히드로클로라이드의 제조

상기에서 제조된 4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부탄-2-올 (20.0 g, 44.3 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (260 mg, 6.5 mmol) 및 프로판-2-올 (200 ml)를 함께 교반하고, 압축기에서 135 내지 140 °C에서 23 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 60 내지 65 °C로 냉각하고, 진한 염산 (4.8 ml)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 20 내지 25 °C에서 하룻밤 동안 과립화하여 결정화하였다. 혼합물을 물 (10 ml)로 처리하고, 58 내지 60 °C에서 21 시간 동안 교반시키고, 15 내지 20 °C로 냉각하고, 2 시간 동안 과립화하였다. 표제 생성물 결정을 여과에 의해 단리하고, 프로판-2-올 (2×30 ml)로 세척하고, 45 내지 50 °C에서 진공하에 건조하여 프로판-2-올을 제거하였다. 수율 (17.6 g, 92 %)

<실시예 11>

N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, 모노히드로클로라이드의 제조

상기에서 제조된 4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부탄-2-올 (5.0 g, 11 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (44 mg, 11 mmol) 및 2-메톡시에탄올 (50 ml)를 함께 교반하고, 47 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25 °C로 냉각하고, 진한 염산 (1.1 ml)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 20 내지 25 °C에서 1 시간 동안 과립화하여 결정화하였다. 표제 생성물 결정을 여과에 의해 단리하고, 2-메톡시에탄올 (10 ml)로 세척하고, 45 내지 50 °C에서 진공하에 건조하여 2-메톡시에탄올을 제거하였다. 수율 (3.73 g, 78 %)

<실시예 12>

N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, 메탄술폰산염의 제조

상기에서 제조된 4-[3-[[6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸리닐]아미노]페닐]-2-메틸-3-부탄-2-올 (20.0 g, 44.3 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (0.09 g, 2.2 mmol) 및 부탄-2-올 (400 ml)를 함께 교반하고, 36 시간 동안 100 내지 102 °C에서 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 15 내지 25 °C로 냉각하고, 메탄술폰산 (5.1 g, 53.2 mmol)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 20 내지 25 °C에서 하룻밤 동안 과립화하여 결정화하였다. 표제 생성물 결정을 여과에 의해 단리하고, 부탄-2-올 (25 ml)로 세척하고, 45 내지 50 °C에

서 진공하에 건조하여 부탄-2-올을 제거하였다. 수율 (19.45 g, 90 %). HPLC에 의한 순도 98.5%

<실시예 13>

N-(3-에틸페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민의 제조

4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린 (50 g, 160 mmol), 3-에틸아닐린 (21.34 g, 176 mmol) 및 프로판-2-올 (500 ml)를 16 시간 동안 78 내지 82 °C에서 가열하였다. 혼합물을 5 내지 10 °C로 냉각하고, 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (200 ml) 및 아세트산에틸 (500 ml)와 혼합하였다. 50% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 10 내지 12로 조정하자 투명한 층이 생겼다. 유기층을 분리하고, 물 (200 ml), 염수 (200 ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고, 여과 및 농축하여 오일을 수득하였다. 오일을 고형화되게 두고, 진공하에 20 내지 25 °C에서 건조하여 백색 고체로 표제 생성물 (57.2 g, 90%)를 수득하였다.

융점 72-74 °C

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 1.16 (3H, t, J = 7.6), 2.58 (2H, q, J = 7.6), 3.32 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.01-2.47 (2H, m), 2.08-2.54 (2H, m), 4.07-4.12 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.6), 7.11 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 7.8), 7.35 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.0), 8.13 (1H, bs), 8.58 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 15.4, 28.8, 59.1, 68.2, 68.9, 70.4, 70.8, 103.0, 108.3, 109.3, 119.7, 121.7, 123.9, 128.8, 138.6, 145.1, 147.0, 148.6, 153.6, 154.4, 156.9; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3136 (s), 1624 (s), 1575 (s), 1535 (s), 1487 (s); m/z 398 (M+H)⁺ (실측치: C, 65.64; H, 6.96; N, 10.32. $C_{22}H_{27}N_3O_4 \cdot 0.25H_2O$ 는 C, 65.73; H, 6.90; N, 10.45%를 필요로 함).

<실시예 14>

N-(3-에틸페닐)-6-(2-메톡시에톡시)-7-벤질옥시-4-퀴나졸린아민의 제조

상기에서 설명된 대로 제조된 N-(3-에틸페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 (4.0 g, 10 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (104 mg, 2.6 mmol) 및 벤질알콜 (20 ml)를 150 내지 152 °C에서 23 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용리액으로 아세트산에틸/헥산의 구배 시스템을 사용하여 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하고, 이를 진공하에 45 내지 50 °C에서 건조하여 표제 생성물 (2.52 g, 58 %)을 수득하였다. 융점 156-157 °C.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 1.17 (3H, t, J 7.6), 2.58 (2H, q, J 7.6), 3.33 (3H, s), 3.65-3.68 (2H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.93 (1H, d, J 7.7), 7.18-7.29 (5H, m), 7.35-7.42 (4H, m), 7.50 (1H, d, J 8.0), 8.20 (1H, bs), 8.61 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 14.2, 15.4, 28.8, 59.2, 69.2, 70.7, 70.8, 103.2, 109.1, 109.4, 119.7, 121.7, 124.0, 127.3, 128.1, 128.5, 128.8, 135.8, 138.6, 145.1, 147.0, 148.9, 153.7, 154.2, 156.9; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1625, 1611, 1576; m/z 430 (M+H)⁺; (실측치: C, 71.42; H, 6.50; N, 9.48. $C_{26}H_{27}N_3O_3$ 는 C, 72.70; H, 6.34; N, 9.78%를 필요로 함).

<실시예 15>

N-(3-에틸페닐)-6-(2-메톡시에톡시)-7-부틸옥시-4-퀴나졸린아민의 제조

상기에서 제조된 N-(3-에틸페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 (4.0 g, 10 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (94 mg, 2.36 mmol) 및 부탄-1-올 (20 ml)를 환류하에 12일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용리액으로 아세트산에틸/헥산의 구배 시스템을 사용하여 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하고, 이를 진공하에 45 내지 50 °C에서 건조하여 표제 생성물 (2.57 g, 65 %)을 수득하였다. 융점 90-92 °C.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 0.93 (3H, t, J 7.4), 1.19 (3H, t, J 7.6), 1.45 (2H, sextet, J 7.5), 1.79 (2H, pentet, J 6.9), 2.61 (2H, q, J 7.6), 3.39 (3H, s), 3.70-3.74 (2H, m), 4.00 (2H, t, J 6.6), 4.12-4.15 (2H, m), 6.94 (1H, d, J 7.7), 7.15 (1H, s), 7.24 (1H, t, J 7.8), 7.34 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.51 (1H, d, J 8.0), 7.95 (1H, bs), 8.60 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 13.8, 15.4, 19.2, 28.8, 30.8, 59.3, 68.7, 69.3, 70.9, 103.2, 108.2, 108.9, 119.6, 121.6, 124.0, 128.9, 138.6, 145.2, 147.2, 148.8, 153.6, 154.9, 156.8; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1618, 1576, 1519; m/z 396 (M+H)⁺; (실측치: C, 70.90; H, 7.56; N, 10.66. $C_{23}H_{29}N_3O_3$ 는 C, 69.85; H, 7.39; N, 10.63%를 필요로 함).

<실시예 16>

N-(4-메톡시페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민의 제조

4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린 (25 g, 79.9 mmol), 4-아니시딘 (9.8 g, 79.9 mmol) 및 프로판-2-올 (250 ml)를 78 내지 82 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 5 내지 10 °C로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 모으고, 프로판-2-올 (25 ml)로 세척하였다. 단리된 고체를 에탄올/물에서 재결정하고, 이를 40 내지 45 °C의 진공 오븐에서 하룻밤 동안 건조하였다. 재결정된 고체를 물 (100 ml) 및 아세트산에틸 (250 ml)과 혼합하였다. 혼합물을 50% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH를 10 내지 12로 조정하자 투명한 층이 생겼다. 유기층을 분리하고, 물 (200 ml), 염수 (200 ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고, 여과 및 농축하여 백색 고체를 수득하였고, 이를 40 내

지 45 °C에서 진공하에 건조하여 생성물 (20.86 g, 65%)를 수득하였다. 융점 186-187 °C.

δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 3.31 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.62-3.65 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.04-4.11 (4H, m), 6.83 (2H, d, J 9.0), 7.09 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.46 (2H, d, J 9.0), 8.12 (1H, bs), 1H, s); δ_{C} (75.5 MHz; CDCl_3) 55.4, 59.2, 68.2, 69.0, 70.4, 70.8, 103.1, 108.3, 109.1, 114.2, 124.7, 131.4, 146.8, 148.6, 153.7, 154.3, 156.7, 157.3; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1619, 1590, 1582, 1511; m/z 400 (M+H)⁺; (실측치: C, 63.30; H, 6.37; N, 10.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 는 C, 63.42; H, 6.31; N, 10.52%를 필요로 함).

<실시예 17>

N-(4-메톡시페닐)-6-(2-메톡시에톡시)-7-벤질옥시-4-퀴나졸린아민의 제조

상기에서 제조된 N-(4-메톡시페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 (2.0 g, 4.6 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (104 mg, 2.6 mmol) 및 벤질 알콜 (20 ml)를 145 내지 150 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용리액으로 아세트산에틸/헥산의 구배 시스템을 사용하여 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하고, 이를 진공하에 45 내지 50 °C에서 건조하여 생성물 (0.915 g, 42 %)을 수득하였다. 융점 208-209 °C.

δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 3.34 (3H, s), 3.91 (2H, t, J 4.2), 3.74 (3H, s), 4.10 (2H, bs), 5.13 (2H, s), 6.83 (2H, d, J 8.9), 7.20-7.30 (5H, m), 7.36-7.38 (3H, m), 7.47 (2H, d, J 8.9), 8.10 (1H, bs), 8.54 (1H, s); δ_{C} (75.5 MHz; CDCl_3) 55.5, 59.3, 69.2, 70.7, 70.9, 103.3, 109.0, 109.1, 114.2, 124.6, 127.3, 128.1, 128.5, 131.3, 135.8, 146.8, 148.8, 153.7, 154.2, 154.2, 156.8, 157.2; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1619, 1580, 1511; m/z 432 (M+H)⁺; (실측치: C, 69.48; H, 5.85; N, 9.68. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 는 C, 69.59; H, 5.84; N, 9.74%를 필요로 함).

<실시예 18>

N-페닐-N-메틸-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민의 제조

4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린 (10 g, 31.97 mmol), N-메틸아닐린 (3.5 ml, 31.97 mmol) 및 아세트니트릴 (100 ml)를 78 내지 82 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 5 내지 10 °C로 냉각시키고, 0.5 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 모으고, 진공 오븐에서 50 내지 55 °C에서 5 시간 동안 건조하였다. 단리된 고체를 물 (50 ml) 및 아세트산에틸 (200 ml)과 혼합하였다. 혼합물을 50% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH를 10 내지 12로 조정하자 투명한 층이 생겼다. 유기층을 분리하고, 물 (50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고, 여과 및 농축하여 백색 고체를 수득하였고, 이를 50 내지 55 °C에서 진공하에 건조하여 생성물 (8.55 g, 70%)를 수득하였다. 융점 109-111 °C.

δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 3.33 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.42-3.45 (2H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.16-4.20 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.11-7.20 (4H, m), 7.83 (2H, t, J 7.8), 8.68 (1H, s); δ_{C} (75.5 MHz; CDCl_3) 42.0, 59.2, 59.3, 67.6, 68.2, 70.3, 70.4, 106.5, 107.9, 110.9, 125.8, 126.0, 129.9, 147.0, 148.4, 148.7, 153.0, 153.4, 160.4; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1615, 1571, 1497; m/z 384 (M+H)⁺; (실측치: C, 65.85; H, 6.52; N, 11.01. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 는 C, 65.78; H, 6.57; N, 10.96%를 필요로 함).

<실시예 19>

N-페닐-N-메틸-6-(2-메톡시에톡시)-7-부틸옥시-4-퀴나졸린아민의 제조

상기에서 제조된 N-메틸-N-페닐-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 (1.0 g, 2.61 mmol), 무수 고형 수산화나트륨 (97.5 mg, 2.43 mmol) 및 부탄-1-올 (10 ml)를 환류하에 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용리액으로 아세트산에틸/헥산의 구배 시스템을 사용하여 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하고, 이를 진공하에 45 내지 50 °C에서 건조하여 생성물 (517 mg, 52 %)을 수득하였다. 융점 62-63 °C.

δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 0.93 (3H, t, J 7.4), 1.45 (2H, sextet, J 7.4), 1.80 (2H, pentet, J 6.7), 3.35 (3H, s), 3.44-3.52 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.05 (2H, t, J 6.7), 6.34 (1H, s), 7.12-7.21 (4H, m), 7.34 (2H, t, J 7.7), 8.69 (1H, s); δ_{C} (75.5 MHz; CDCl_3) 13.8, 19.2, 30.7, 42.0, 59.2, 67.8, 68.6, 70.4, 106.5, 107.7, 110.6, 125.8, 125.9, 129.9, 147.0, 148.6, 153.0, 153.8, 160.4; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1616, 1572, 1543; m/z 382 (M+H)⁺; (실측치: C, 69.39; H, 7.38; N, 10.86. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 는 C, 69.27; H, 7.14; N, 11.02%를 필요로 함).

발명의 효과

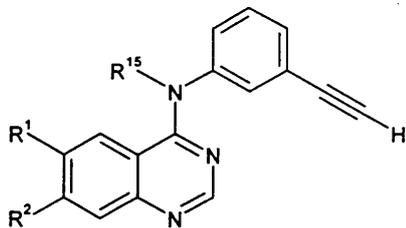
본 발명에서는 포유류에게서 암과 같은 과증식성 질환을 치료하는 데 유용한 화합물들을 제조하였다.

(57) 청구의 범위

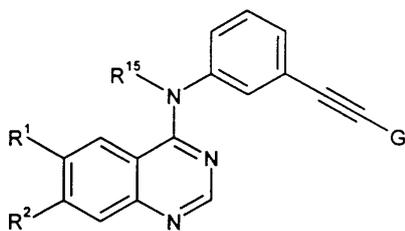
청구항 1

하기 화학식 2의 화합물을 (a) G가 $-C(OH)R^3R^4$ 인 경우에는 히드록시 치환된 C_1-C_{10} 알킬을 포함하는 용매 중에서 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물로 처리하거나, 또는 (b) G가 $-SiR^3R^4R^5$ 인 경우에는 비양성자성 용매 중에서 테트라- (C_1-C_6) 알킬)암모늄 플루오라이드 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물, 또는 이 화합물의 제약학적 허용가능한 염 및 용매화물의 제조 방법.

<화학식 1>



<화학식 2>



식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬 및 C_1-C_{10} 알콕시 중에서 선택되며, 상기 알킬 및 알콕시는 히드록시 및 C_1-C_6 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

R^{15} 는 H, C_1-C_{10} 알킬 또는 $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}알킬)$ (여기서, q는 0 내지 4의 정수임)이고;

G는 $-C(OH)R^3R^4$ 및 $-SiR^3R^4R^5$ 중에서 선택된 블로킹기이고;

R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, G가 $-C(OH)R^3R^4$ 이고, 상기 용매가 2차 알콜이고, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물이 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 수산화칼륨 중에서 선택되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 용매가 부탄-2-올 또는 이소프로판올, 또는 이들 두 용매의 혼합물이고, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물이 수산화나트륨인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, G가 $-SiR^3R^4R^5$ 이고, 상기 테트라- (C_1-C_6) 알킬)암모늄 플루오라이드 화합물이 테트라- $(n-부틸)$ -암모늄 플루오라이드이고, 상기 비양성자성 용매가 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 디메톡시에탄, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름 및 상기 용매 중 2가지 이상의 혼합물 중에서 선택되는 방법.

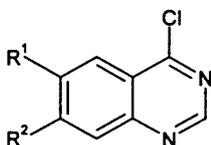
청구항 5

제1항에 있어서, R^1 과 R^2 가 모두 2-메톡시에톡시이고, R^{15} 가 H인 방법.

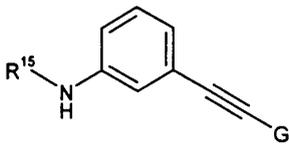
청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물이 하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물로 처리하여 제조된 것인 방법.

<화학식 3>



<화학식 4>



식 중, R^1 , R^2 , R^{15} 및 G 는 제1항에서 정의된 바와 동일하다.

청구항 7

제6항에 있어서, 화학식 3의 화합물을 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 테트라히드로푸란, 아세트니트릴, 및 상기 용매 중 2가지 이상의 혼합물 중에서 선택된 유기 용매 중에서 화학식 4의 화합물로 처리하는 방법.

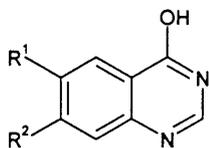
청구항 8

제7항에 있어서, 상기 용매가 아세트니트릴이고, R^1 과 R^2 가 모두 2-메톡시에톡시이고, R^{15} 가 H인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 화학식 3의 화합물이 하기 화학식 5의 화합물을 무수 디클로로메탄 중에서 염화티오닐로 처리하여 제조된 것인 방법.

<화학식 5>



식 중, R^1 및 R^2 는 제1항에서 정의된 바와 동일하다.

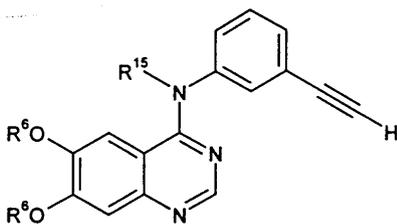
청구항 10

제9항에 있어서, R^1 및 R^2 가 모두 2-메톡시에톡시인 방법.

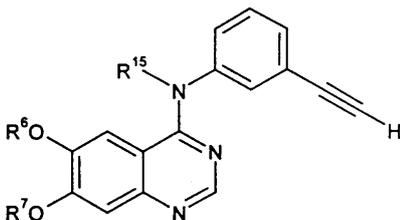
청구항 11

하기 화학식 8의 화합물을 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물의 존재하에 화학식 R^7-OH (여기서, R^7 은 C_1-C_{10} 알킬 또는 $(C_1-C_6$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴)이고, 할로, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, $(C_1-C_6$ 알킬)술포닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_6-C_{10} 아릴옥시 및 C_6-C_{10} 아릴술포닐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있음)의 1차 또는 2차 알콜로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 6 또는 화학식 7의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용가능한 염 및 용매화물의 제조 방법.

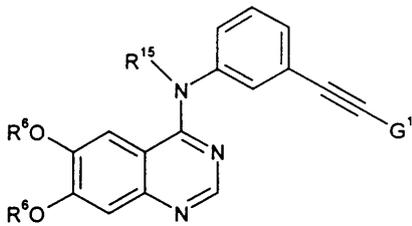
<화학식 6>



<화학식 7>



<화학식 8>



식 중, R⁶은 C₁-C₁₀알킬 또는 -(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃이고;

R⁷은 C₁-C₁₀알킬 또는 (C₁-C₆알킬)(C₆-C₁₀아릴)이고, 할로, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, (C₁-C₆알킬)술포닐, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₆-C₁₀아릴옥시 및 C₆-C₁₀아릴술포닐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

각각의 m은 독립적으로 정수 1 내지 6이고, n은 정수 0 내지 3이고;

R¹⁵는 H, C₁-C₁₀알킬 또는 -(CH₂)_q(C₆-C₁₀아릴) (여기서, q는 0 내지 4의 정수임)이고;

G¹은 -C(OH)R³R⁴이고, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 C₁-C₆알킬이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물이 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 수산화칼륨 중에서 선택되는 방법.

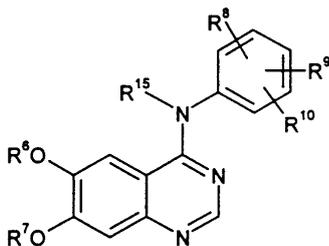
청구항 13

제12항에 있어서, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물이 수산화나트륨이고, R⁶이 2-메톡시에톡시이고, R¹⁵가 H이며, 상기 화학식 R⁷-OH의 알코올이 2차 알코올인 방법.

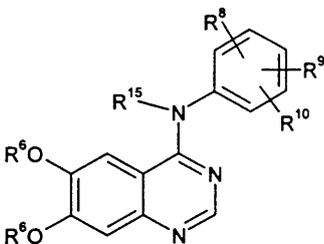
청구항 14

하기 화학식 10의 화합물을 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물의 존재하에 화학식 R⁷-OH (여기서, R⁷은 C₁-C₁₀알킬 또는 (C₁-C₆알킬)(C₆-C₁₀아릴)이고, 할로, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, (C₁-C₆알킬)술포닐, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₆-C₁₀아릴옥시 및 C₆-C₁₀아릴술포닐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있음)의 1차 또는 2차 알코올로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 9의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용가능한 염 및 용매화물의 제조 방법.

<화학식 9>



<화학식 10>



식 중, R⁶은 C₁-C₁₀알킬 또는 -(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃이고;

R⁷은 C₁-C₁₀알킬 또는 (C₁-C₆알킬)(C₆-C₁₀아릴)이고, 할로, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, (C₁-C₆알킬)술포닐, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₆-C₁₀아릴옥시 및 C₆-C₁₀아릴술포닐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

각각의 m 은 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, n 은 0 내지 3의 정수이고;

R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, C_1 - C_{10} 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_j(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(O)_j(C_1-C_6$ 알킬) (여기서, j 는 0 내지 2의 정수임), $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴), $-O(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴), $-NR^{12}(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CH_2)_q$ (4 내지 10원 헤테로시클릭) (여기서, q 는 0 내지 4의 정수임) 중에서 선택되고, 상기 알킬기는 경우에 따라서 0, $-S(O)_j-$ (여기서, j 는 0 내지 2의 정수임) 및 $-N(R^{12})-$ 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로 잔기를 함유하되, 2개의 O 원자, 2개의 S 원자, 또는 0와 S 원자가 서로 직접 결합하지는 않고, 상기 아릴 및 헤테로시클릭 기는 경우에 따라서 C_6-C_{10} 아릴기, C_5-C_8 포화 시클릭기 또는 4 내지 10원 헤테로시클릭기에 융합되고, 상기 알킬, 아릴 및 헤테로시클릭기는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, C_1-C_{10} 알킬, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CH_2)_q$ (4 내지 10원 헤테로시클릭) (여기서, q 는 0 내지 4의 정수임) 중에서 선택된 1 내지 5개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

각 R^{11} 은 H, C_1-C_{10} 알킬, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CH_2)_q$ (4 내지 10원 헤테로시클릭) (여기서, q 는 0 내지 4의 정수임) 중에서 독립적으로 선택되고, 상기 알킬기는 경우에 따라서 0, $-S(O)_j-$ (여기서, j 는 0 내지 2의 정수임) 및 $-N(R^{12})-$ 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로 잔기를 함유하되, 2개의 O 원자, 2개의 S 원자, 또는 0와 S 원자가 서로 직접 결합하지는 않고, 상기 아릴 및 헤테로시클릭 R^{11} 기는 경우에 따라서 C_6-C_{10} 아릴기, C_5-C_8 포화 시클릭기 또는 4 내지 10원 헤테로시클릭기에 융합되고, 상기 R^{11} 치환체는 H를 제외하고는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, 히드록시, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

각각의 R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{14} 는 R^{11} 의 정의에 제공된 치환체 중에서 선택되지만 H는 아니고;

R^{15} 는 H, C_1-C_{10} 알킬 또는 $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) (여기서, q 는 0 내지 4의 정수임)이다.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물이 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 수산화칼륨 중에서 선택되는 방법.

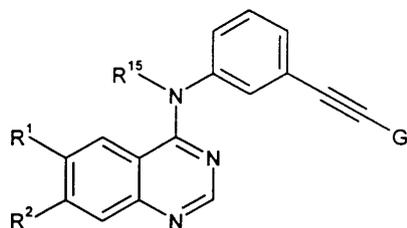
청구항 16

제15항에 있어서, 상기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물이 수산화나트륨이고, 상기 화학식 7-OH의 알코올이 1차 알코올인 방법.

청구항 17

하기 화학식 2의 화합물.

<화학식 2>



식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬 및 C_1-C_{10} 알콕시 중에서 선택되며, 상기 알킬 및 알콕시는 히드록시 및 C_1-C_6 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체 의해 치환될 수 있고;

G는 $-C(OH)R^3R^4$ 및 $-SiR^3R^4R^5$ 중에서 선택된 블로킹기이고;

R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

R^{15} 는 H, C₁-C₁₀알킬 또는 $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 아릴) (여기서, q는 0 내지 4의 정수임)이다.