



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0084923
(43) 공개일자 2024년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/95 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)

A61K 31/517 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 239/95 (2013.01)

A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2022-0169785

(22) 출원일자 2022년12월07일

심사청구일자 2022년12월07일

(71) 출원인

부산대학교 산학협력단

부산광역시 금정구 부산대학로63번길 2 (장전동, 부산대학교)

고신대학교 산학협력단

부산광역시 영도구 와치로 194(동삼동)

(72) 발명자

윤화영

부산광역시 금정구 부산대학로63번길 2(장전동)

정지영

부산광역시 해운대구 마린시티1로 137, 101동 2606호(우동, 대우월드마크해운대)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

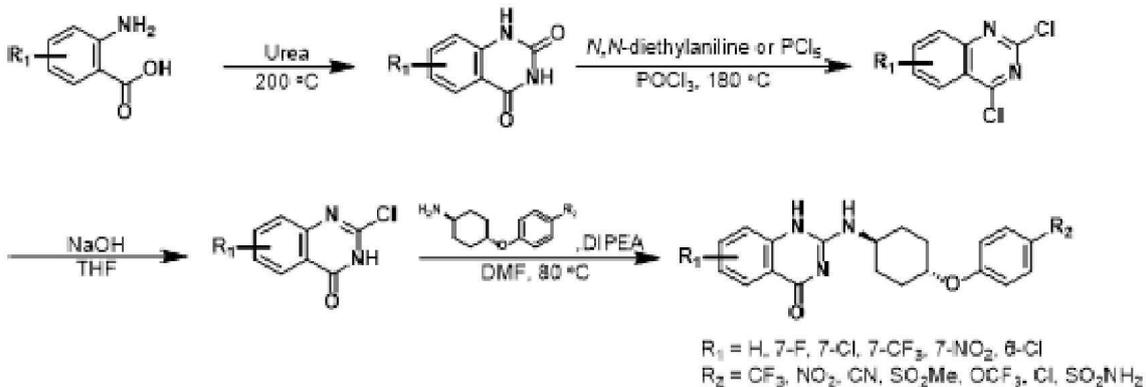
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 신규 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 eIF2 α 인산화 효능을 통한 항암 활성을 나타내는 신규 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체를 제공하는 데 그 목적이 있다. 합성된 신규 유도체는 eIF2 α 인산화 효과 및 인 비트로(in vitro)에서 암세포 증식 저해 활성을 보여, 대사항암제로서 백혈병, 그 이외에도 유방암, 뇌종양, 육종 등의 희귀암에 대한 예방 및 개선을 위한 제약 및 건강기능식품 조성물로 활용 가능하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/308 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

(72) 발명자

곽진숙

부산광역시 금정구 부산대학교로63번길 2(장전동)

김민정

부산광역시 금정구 부산대학교로63번길 2(장전동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711131631
과제번호	2017M3A9G7072568
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오. 의료기술개발(R&D)
연구과제명	신규 HRI 조절제의 설계, 합성 및 생리활성 평가
기여율	50/100
과제수행기관명	부산대학교
연구기간	2021.01.01 ~ 2022.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711126896
과제번호	2017M3A9G7072564
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오. 의료기술개발(R&D)
연구과제명	진성적혈구증가증 치료 타겟으로서 HRI의 발굴 및 검증
기여율	50/100
과제수행기관명	고신대학교
연구기간	2021.01.01 ~ 2022.05.31

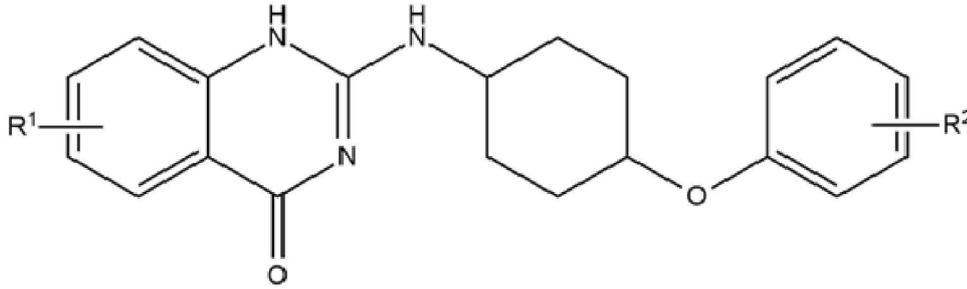
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R^1 및 R^2 는 각각 동일하거나 다를 수 있고, 수소 (H), 할로젠, 트리플루오로메틸 (CF_3), 나이트로 (NO_2), (C1~C4)알콕시, 트리플루오로메톡시 (OCF_3), 시아노 (CN), 나이트로 (NO_2), (C1~C4)알킬술포닐 및 아미노술포닐 (SO_2NH_2)로 이루어진 군에서 선택됨.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 화학식 1에서 R^1 은 수소 (H), 할로젠, 트리플루오로메틸 (CF_3), 나이트로 (NO_2) 및 (C1~C2)알콕시로 이루어진 군에서 선택되며, R^2 는 염소 (Cl), 트리플루오로메틸 (CF_3), 트리플루오로메톡시 (OCF_3), 시아노 (CN), 나이트로 (NO_2), (C1~C2)알킬술포닐 및 아미노술포닐 (SO_2NH_2)로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물.

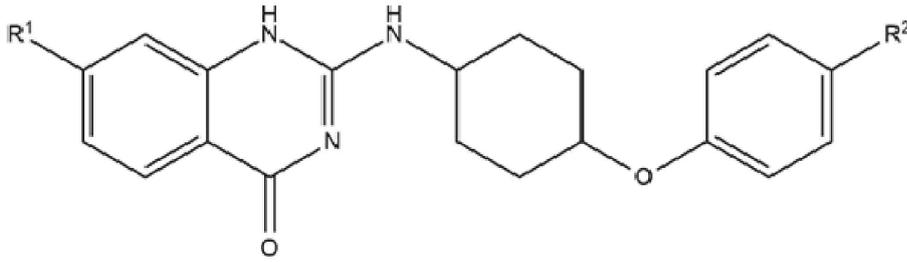
청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 화학식 1에서 R^1 은 수소 (H), 플루오린 (F), 염소 (Cl), 트리플루오로메틸 (CF_3) 및 나이트로 (NO_2)로 이루어진 군에서 선택되며, R^2 는 염소 (Cl), 트리플루오로메틸 (CF_3), 트리플루오로메톡시 (OCF_3), 시아노 (CN), 나이트로 (NO_2), 메틸술포닐 (SO_2Me) 및 아미노술포닐 (SO_2NH_2)로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 하기 화학식 1-1로 표시되는 것을 특징으로 하는 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물:

[화학식 1-1]



상기 화학식 1-1에서,

R¹은 염소 (Cl) 또는 트리플루오로메틸 (CF₃)이며, R²는 트리플루오로메틸 (CF₃), 니트로 (NO₂), 시아노 (CN) 및 메틸술포닐 (SO₂Me)로 이루어진 군에서 선택됨.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-트랜스)-4-(4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((4-Oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile]; 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-플루오로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-플루오로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-트랜스)-4-(4-(7-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile]; 7-플루오로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-트랜스)-4-(4-(7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile]; 7-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-트랜스)-4-(4-(7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤젠술포나마이드 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzenesulfonamide]; 7-(트리플루오로메틸)-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-(Trifluoromethyl)-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-트랜스)-4-(4-(4-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((4-Oxo-7-(trifluoromethyl)-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile]; 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-트랜스)-4-(4-(4-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로

퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤젠술폰산아마이드 [4-(((1,4-*trans*)-4-((4-Oxo-7-(trifluoromethyl)-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzenesulfonamide];
 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-클로로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Chlorophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-클로로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Chlorophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 7-나이트로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Nitro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-나이트로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Nitro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-((7-나이트로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile]; 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-나이트로퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)-7-nitroquinazolin-4(1H)-one]; 6-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 6-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-((6-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((6-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile]; 및 6-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one];으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 2-((*trans*-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 화합물은 진핵생물 번역 개시 인자 2α(eukaryotic translation initiation factor 2α; eIF2α)의 인산화를 촉진하는 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 암은 혈액암, 유방암, 육종암 및 뇌암으로 이루어진 군에서 선택되는 하나이상인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효성분으로 함유하는 대사항암제용 약학조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화합물은 진핵생물 번역 개시 인자 2α(eukaryotic translation initiation factor 2α; eIF2α)의 인산화를 촉진하여 암세포의 대사를 차단하는 것을 특징으로 하는 대사항암제용 약학조성물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 암세포 대사 억제방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 화합물은 진핵생물 번역 개시 인자 2α(eukaryotic translation initiation factor 2α; eIF2α)의 인산화를 촉진하여 암세포의 대사를 차단하는 것을 특징으로 하는 암세포 대사 억제방법.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 (2-((*trans*-4-(4-aryloxy)cyclohexyl)amino)quinazolinone) 유도체 및 이의 제조방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 단백질 암세포의 대사에 관련된 단백질의 합성을 조절하여 암세포의 사멸을 일으키는 연구가 최근 각광받고 있다. 종양과 관련된 단백질들은 소위 말하는 “weak” mRNA에 의해 암호화되어 있으며, 정상 세포에서는 그 발현이 미미하지만 암세포에서 발현이 급격하게 증가한다.

[0003] 이러한 종양 인자를 조절할 수 있는 타겟으로 대표적인 진핵생물 번역 개시인자인 eIF2 α (eukaryotic initiation factor 2의 alpha subunit)의 인산화 방법이 있다. eIF2 α 는 HRI, PERK, GCN2, PKR의 네 가지 키나아제 (kinase)에 의해 인산화되며, 세포의 스트레스에 의해 각각의 키나아제는 활성화된다. 결과적으로, 인산화된 eIF2 α 는 단백질의 생합성을 억제시킬 수 있다.

[0004] 세포의 암화 과정에서 eIF2는 과발현 되어있으며, weak mRNA의 번역을 급격히 증가시키게 된다. eIF2 α 를 인산화한다면 weak mRNA의 번역을 억제할 수 있기 때문에, 종양 인자의 발현 또한 억제되는 결과를 가져올 수 있다. 하지만, 현재까지 임상시험 단계로 진입한 eIF2 α 인산화 효능이 있는 저분자 후보물질은 보고된 바가 없다. 따라서, 우수한 eIF2 α 인산화 효능을 갖는 신규 물질에 대한 연구가 필요하고, 이 기전을 이용한 대사항암제를 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 1. 한국공개특허 제 10-2016-0003035호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 제공하는 데에 있다.

[0007] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 대사항암제용 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 암세포 대사 억제방법을 제공하는 데에 있다.

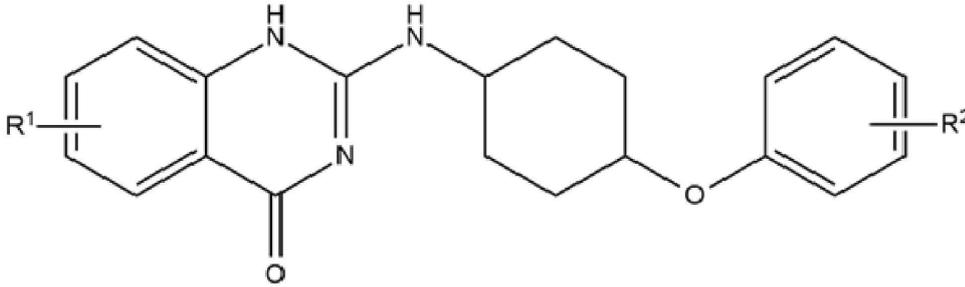
[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서

선택된 화합물을 제공한다.

[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] 상기 화학식 1에서,

[0015] R^1 및 R^2 는 각각 동일하거나 다를 수 있고, 수소 (H), 할로젠, 트리플루오로메틸 (CF_3), 나이트로 (NO_2), (C1-C4)알콕시, 트리플루오로메톡시 (OCF_3), 시아노 (CN), 나이트로 (NO_2), (C1-C4)알킬술폰 및 아미노술폰 (SO_2NH_2)로 이루어진 군에서 선택된다.

[0016] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 대사항암제용 약학조성물을 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 암세포 대사 억제방법을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명은 eIF2 α 인산화 효능을 통한 항암 활성을 나타내는 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물에 관한 것으로, 합성된 신규 유도체는 eIF2 α 인산화 효과 및 인 비트로 (in vitro)에서 암세포 증식 저해 활성을 보여, 대사항암제로서 백혈병, 그 이외에도 유방암, 뇌종양, 육종 등의 회귀암에 대한 예방 및 개선을 위한 제약 및 건강기능식품 조성물로 활용 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 신규 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 설계전략을 나타낸다.

도 2는 신규 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체의 eIF2 α 인산화에 대한 효과를 확인한 것을 나타낸다.

도 3은 신규 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체의 항증식 활성을 확인한 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

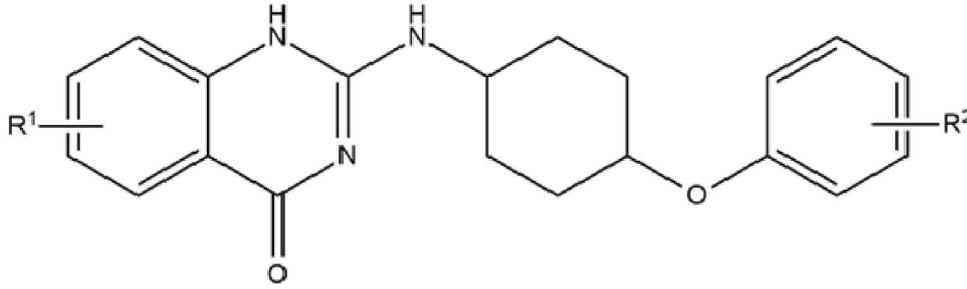
[0022] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0023] 단백질 합성의 개시에서 중요한 단계로 eIF2, GTP, 그리고 Met-tRNAi로 구성되는 복합체의 형성이 있다. 이 복합체는 정상적인 세포 기능을 수행하는데 중요한 역할을 하며, 그 조절에 이상이 있을 경우 여러 가지 질병을 유발하는 것으로 알려져 새로운 치료제 개발의 타겟으로 주목받고 있는데, 본 발명자들은 다양한 치환기를 지닌 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물을 합성하였으며, 이렇게 합성된 신규 유도체는 eIF2 α 인산화 효과 및 인 비트로 (in vitro)에서 암세포 증식 저해 활성을 보이는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

[0025] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아

미노)퀴나졸리논 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 제공한다.

[0026] [화학식 1]



[0027]

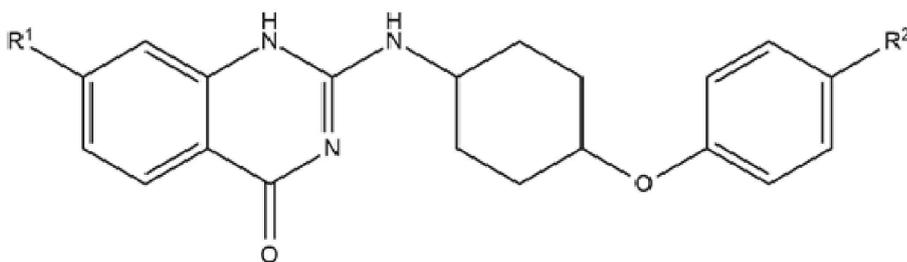
[0028] 상기 화학식 1에서, R¹ 및 R²는 각각 동일하거나 다를 수 있고, 수소 (H), 할로젠, 트리플루오로메틸 (CF₃), 나이트로 (NO₂), (C1~C4)알콕시, 트리플루오로메톡시 (OCF₃), 시아노 (CN), 나이트로 (NO₂), (C1~C4)알킬술폰닐 및 아미노술폰닐 (SO₂NH₂)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0029] 바람직하게는, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 화학식 1에서 R¹은 수소 (H), 할로젠, 트리플루오로메틸 (CF₃), 나이트로 (NO₂) 및 (C1~C2)알콕시로 이루어진 군에서 선택되며, R²는 염소 (Cl), 트리플루오로메틸 (CF₃), 트리플루오로메톡시 (OCF₃), 시아노 (CN), 나이트로 (NO₂), (C1~C2)알킬술폰닐 및 아미노술폰닐 (SO₂NH₂)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0030] 바람직하게는, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 화학식 1에서 R₁은 수소 (H), 플루오린 (F), 염소 (Cl), 트리플루오로메틸 (CF₃) 및 나이트로 (NO₂)로 이루어진 군에서 선택되며, R₂는 염소 (Cl), 트리플루오로메틸 (CF₃), 트리플루오로메톡시 (OCF₃), 시아노 (CN), 나이트로 (NO₂), 메틸술폰닐 (SO₂Me) 및 아미노술폰닐 (SO₂NH₂)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0031] 바람직하게는, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 하기 화학식 1-1로 표시되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0032] [화학식 1-1]



[0033]

[0034] 상기 화학식 1-1에서, R¹은 염소 (Cl) 또는 트리플루오로메틸 (CF₃)이며, R²는 트리플루오로메틸 (CF₃), 나이트로 (NO₂), 시아노 (CN) 및 메틸술폰닐 (SO₂Me)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0035] 일 실시예로는, 상기 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체 화합물은 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-트랜스)-4-(4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((4-Oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile]; 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴

나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-플루오로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-플루오로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-(7-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-(7-Fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy]benzotrile]; 7-플루오로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-(7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-(7-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy]benzotrile]; 7-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-(7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤젠술포나이드 [4-(((1,4-*trans*)-4-(7-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy]benzenesulfonamide]; 7-(트리플루오로메틸)-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-(Trifluoromethyl)-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-(4-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-(4-Oxo-7-(trifluoromethyl)-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy]benzotrile]; 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-(4-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤젠술포산아마이드 [4-(((1,4-*trans*)-4-(4-Oxo-7-(trifluoromethyl)-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy]benzenesulfonamide]; 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-클로로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Chlorophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-클로로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Chlorophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one]; 7-나이트로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Nitro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 7-나이트로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Nitro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-(7-나이트로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-(7-Nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy]benzotrile]; 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-나이트로퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)-7-nitroquinazolin-4(1H)-one]; 6-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 6-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 4-(((1,4-*trans*)-4-(6-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-(6-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy]benzotrile]; 및 6-클로로-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술포닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one]; 으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0037] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다.
- [0038] 바람직하게는, 본 발명에 따른 화합물은 진핵생물 번역 개시 인자 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)의 인산화를 촉진할 수 있다.
- [0039] 바람직하게는, 상기 암은 혈액암, 유방암, 육종암 또는 뇌암일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0040] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 대사항암제용 약학조성물을 제공한다.
- [0041] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 암세포 대사 억제방법을 제공한다.
- [0042] 상기 화합물은 진핵생물 번역 개시 인자 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α ; eIF2 α)의 인산화를 촉진하여 암세포의 대사를 차단하여 사멸시킬 수 있다.
- [0043] 상기 대사항암제는 화학항암제, 표적항암제 및 면역항암제의 뒤를 잇는 4세대 항암제로 불리며, 정상세포에 비해 활발하게 세포 분열을 일으키는 암세포 대사 활동을 차단하는 방식으로, 기존 항암 치료제와 달리 암세포 대사과정을 차단하여 암세포만 골라 죽이는 항암제이며, 특히 암세포 대사량을 50 % 이상 낮추고, 암세포 성장을 억제하는 과정에서 정상세포에 대한 피해가 거의 없다는 것이 특징이다.
- [0044] 본 발명에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 세슘염, 아미늄(aminium)염, 암모늄염, 트리에틸아미늄염 및 피리디늄염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 염기성 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아님을 명시한다.
- [0045] 또한, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산, 구연산, 초산, 말레산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 캄페실폰산, 옥살산, 말론산, 글루타릭산, 아세트산, 글리콜산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산 및 아스파르탄산으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 산성 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아님을 명시한다.
- [0046] 본 발명의 약학 조성물은 투여를 위하여, 상기 기재한 성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0047] 본 발명의 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형 제제는 상기 유효성분 외에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 과제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로솔, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0048] 본 발명의 약학 조성물은 경구형 또는 비경구형 제제로 제조할 수 있으며, 경구, 정맥, 뇌실내, 진피내, 근육내, 복막내, 비강 또는 경막외(eidural) 경로로 투여할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아님을 명시한다.
- [0049] 본 발명의 약학 조성물의 적합한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있는 바, 상기 조성물의 일일 투여량은 바람직하게는 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg이며, 필요에 따라 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.
- [0051] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0052] 상기 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일 주스, 합성 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 건강기능식품 조성물은 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 껌류, 아이스크림류, 스프, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알코올 및 비타민 복합제 중 어느 하나의 형태일 수 있다.

[0053] 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, 식품첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한 식품의약품안전처에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반 시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0054] 상기 식품첨가물공전에 수록된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산 칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고령색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류 첨가 알칼리제, 보존료제제, 타르색소 제제 등의 혼합 제제류 등을 들 수 있다.

[0055] 이때, 건강기능식품 조성물을 제조하는 과정에서 식품에 첨가되는 본 발명에 따른 조성물은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있다.

[0057] 이하에서는 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예 및 실험예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 실험예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0059] **[합성예] 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린은 합성**

[0060] (1) 요소환화 (urea cyclization)

[0061] 아미노벤조산 (aminobenzoic acid; 1.0 eq) 및 요소 (urea; 5.0 eq)의 혼합물을 함유하는 페놀을 200 °C로 가열하였다. 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 100 °C로 냉각시키고 물을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 생성된 고체를 여과하고, 에탄올로 세척/건조하여 퀴나졸린디온 (quinazolinedione)을 얻었다.

[0063] (2-1) N,N-디에틸아닐린 (N,N-diethylaniline)을 이용한 이염소화 (dichlorination)

[0064] 상기 퀴나졸린디온 (1.0 eq)을 함유하는 교반된 POCl₃ (10.0 eq) 용액에 N,N-디에틸아닐린 (N,N-diethylaniline; 30 mol%)을 첨가하고, 180 °C로 가열하였다. 5 내지 17시간 후, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 빙수에 부은 다음 6 N 수산화나트륨 (NaOH)으로 퀴칭 (quenching)시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (CH₂Cl₂)으로 3회 추출하고, 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 디클로로퀴나졸린 (dichloroquinazoline)을 얻었다.

[0066] (2-2) PCl₅를 이용한 이염소화

[0067] POCl₃ (10.0 eq) 중 상기 퀴나졸린디온 (1.0 eq) 및 PCl₅ (3.7 eq)의 혼합물을 180 °C로 가열하였다. 5 내지 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 빙수에 부은 다음 6 N 수산화나트륨 (NaOH)으로 퀴칭 (quenching)시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (CH₂Cl₂)으로 3회 추출하고, 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조시키고, 농축시켜 실리카겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 디클로로퀴나졸린 (dichloroquinazoline)을 얻었다.

[0069] (3) 모노하이드록실화 (mono-hydroxylation)

[0070] 1 N NaOH/THF (1:1) 중 상기 디클로로퀴나졸린 (1.0 eq)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 6시간 후, 반응 혼

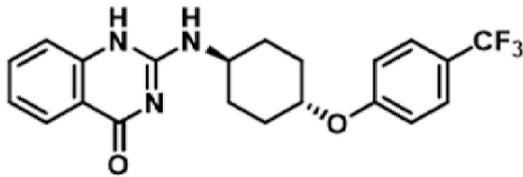
합물을 아세트산으로 pH 5로 조정하고, 침전된 고체를 여과하고 건조하여 모노-하이드록시퀴나졸리논 (mono-hydroxyquinazolinone)을 얻었다.

[0072] (4) 친핵성 방향족 치환 (nucleophilic aromatic substitution)

[0073] DMF 중 상기 모노-하이드록시퀴나졸리논(1.0 eq) 및 4-(아릴옥시)사이클로헥실아민 (4-(aryloxy)cyclohexylamine; 1.5 eq)이 함유된 교반된 DMF 용액에 디이소프로필에틸아민 (diisopropylethylamine; 3.0 eq)을 첨가하고 80 °C로 가열하였다. 17시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸아세테이트 (EtOAc)로 희석하였다. 유기층을 물로 세척하고(x3회) 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조시켰다. 생성된 잔류물을 진공에서 농축하고 실리카겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 (2-((*trans*-4-(4-aryloxy)cyclohexyl)amino)quinazolinone)을 수득하였다.

[0075] [합성에 2] 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체의 구체적인 합성에

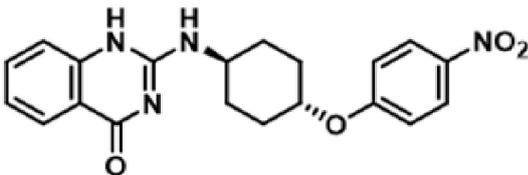
[0076] (1) 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 1이라함)



[0077] 2-클로로퀴나졸리논-4(1H)-온 (2-chloroquinazolin-4(1H)-one; 69.6 mg, 0.39 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 152 mg, 0.56 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 203 μL, 1.17 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 킨칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 21.0 mg (13 %)의 화합물 1을 백색 고체로 수득하였다.

[0079] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.62 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.55 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.25 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.50 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.44 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 161.9, 160.3, 151.1, 149.8, 134.2, 131.6, 128.6, 127.0, 127.0, 126.0, 125.9, 124.6, 123.3, 121.6, 121.3, 121.0, 120.7, 120.4, 117.4, 115.8, 74.4, 47.7, 29.5, 29.4.

[0081] (2) 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 2라함)

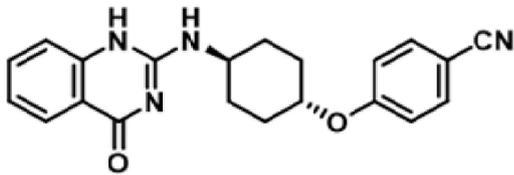


[0082] 2-클로로퀴나졸리논-4(1H)-온 (2-chloroquinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.55 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexan-1-amine;

195 mg, 0.83 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 287 μ L, 1.65 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H_2O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 43.8 mg (21 %)의 화합물 2를 갈색 고체로 수득하였다.

[0084] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 8.18 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 4.59 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 163.0, 161.9, 151.2, 149.9, 140.5, 134.3, 126.0, 126.0, 124.7, 121.7, 117.4, 115.8, 75.2, 47.7, 40.02, 29.5, 29.4.

[0086] (3) 4-(((1,4-트랜스)-4-((4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((4-Oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile] (이하, 화합물 3이라함)

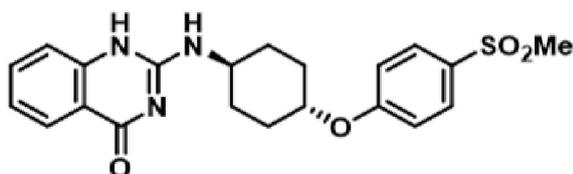


[0087]

[0088] 2-클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloroquinazolin-4(1H)-one; 180 mg, 1.00 mmol)이 함유된 DMF (5 mL) 용액에 4-(((1,4-*trans*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzotrile; 324 mg, 1.50 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 523 μ L, 3.00 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H_2O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 100 mg (28 %)의 화합물 3을 아이보리색 고체로 수득하였다.

[0089] 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10.60 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.25 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 4.52 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.44 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 161.9, 161.1, 151.2, 149.9, 134.3, 126.0, 124.7, 121.7, 119.3, 117.4, 116.4, 102.5, 74.6, 47.7, 29.5, 29.4.

[0091] (4) 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 4라함)



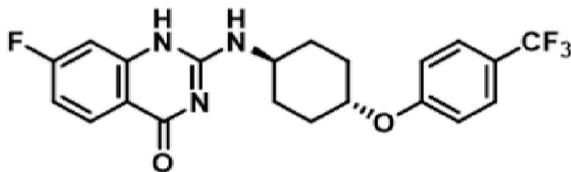
[0092]

[0093] 2-클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloroquinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.55 mmol)이 함유된 DMF (5 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-

(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 222 mg, 0.83 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 287 μ L, 1.65 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 74.0 mg (32 %)의 화합물 4를 백색 고체로 수득하였다.

[0094] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.60 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.6 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.55 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 7.1, 1.7 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.25 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.55 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.9, 161.4, 151.2, 149.9, 134.3, 132.3, 129.3, 126.0, 124.7, 121.7, 117.4, 115.8, 74.6, 47.7, 44.0, 29.5, 29.4.

[0096] (5) 7-플루오로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 5라함)

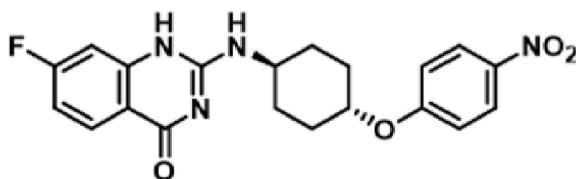


[0097]

[0098] 2-클로로-7-플루오로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-fluoroquinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.50 mmol)이 함유된 DMF (5 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 194 mg, 0.75 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 261 μ L, 1.50 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 35.4 mg (17 %)의 화합물 5를 백색 고체로 수득하였다.

[0099] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, *J* = 8.6, 6.8 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (dd, 1H, *J* = 11.0, 2.2 Hz), 6.89 (td, 1H, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 6.35 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 167.2, 165.2, 161.2, 160.4, 153.6, 153.4, 150.8, 129.0, 128.9, 127.9, 127.1, 127.0, 127.0, 127.0, 125.7, 123.6, 121.4, 121.3, 121.0, 120.8, 120.5, 115.9, 114.4, 110.1, 109.9, 109.5, 109.3, 74.4, 47.8, 29.4.

[0101] (6) 7-플루오로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-니트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 6이라함)



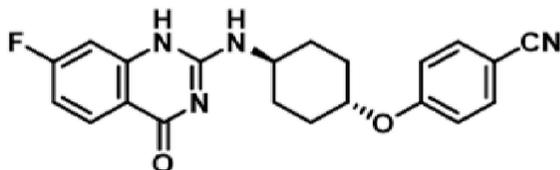
[0102]

[0103] 2-클로로-7-플루오로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-fluoroquinazolin-4(1H)-one; 150 mg, 0.76 mmol)이 함유

된 DMF (5 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexan-1-amine; 269 mg, 1.14 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 397 μ L, 2.28 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 89.5 mg (30 %)의 화합물 6을 갈색 고체로 수득하였다.

[0104] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.63 (s, 1H), 8.18 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.7, 6.8 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 10.7, 1.5 Hz), 6.92 (td, 1H, *J* = 8.7, 2.2 Hz), 6.40 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 167.2, 165.2, 162.9, 161.1, 153.5, 153.4, 150.7, 140.5, 128.9, 128.8, 126.0, 115.7, 114.4, 110.1, 109.9, 109.5, 109.3, 75.1, 47.7, 29.4, 29.3.

[0106] (7) 4-(((1,4-*트랜스*)-4-((7-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzonitrile] (이하, 화합물 7이라함)

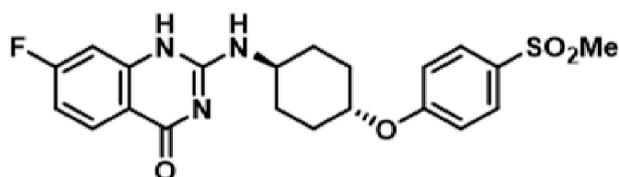


[0107]

[0108] 2-클로로-7-플루오로퀴나졸린-4(1*H*)-온 (2-chloro-7-fluoroquinazolin-4(1*H*)-one; 100 mg, 0.50 mmol)이 함유된 DMF (5 mL) 용액에 4-(((1,4-*trans*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzonitrile; 162 mg, 0.75 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 261 μ L, 1.50 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 42.6 mg (22%)의 화합물 7을 백색 고체로 수득하였다.

[0109] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.7, 6.7 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 11.0, 2.4 Hz), 6.92 (td, 1H, *J* = 8.7, 2.5 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 167.2, 165.3, 161.2, 161.1, 153.6, 153.5, 150.8, 134.3, 129.0, 128.9, 119.3, 116.4, 114.4, 110.2, 110.0, 109.5, 109.3, 102.6, 74.6, 47.8, 29.4.

[0111] (8) 7-플루오로-2-(((1,4-*트랜스*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1*H*)-온 [7-Fluoro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1*H*)-one] (이하, 화합물 8이라함)



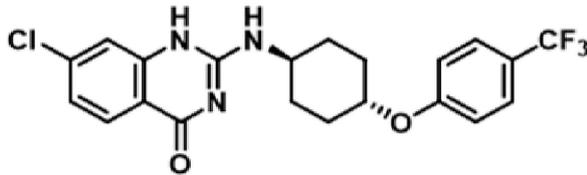
[0112]

[0113] 2-클로로-7-플루오로퀴나졸린-4(1*H*)-온 (2-chloro-7-fluoroquinazolin-4(1*H*)-one; 100 mg, 0.50 mmol)이 함유

된 DMF (5 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 202 mg, 0.75 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 261 μ L, 1.50 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 37.6 mg (17 %)의 화합물 8을 백색 고체로 수득하였다.

[0114] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.65 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.7, 6.8 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 10.9, 2.0 Hz), 6.92 (td, 1H, *J* = 8.6, 2.3 Hz), 6.45 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.46 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 167.2, 165.2, 161.3, 161.2, 153.5, 153.4, 150.8, 132.3, 129.3, 128.9, 128.8, 115.8, 114.4, 110.1, 109.9, 109.4, 109.3, 74.6, 47.7, 44.0, 29.4.

[0116] (9) 7-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 9라함)

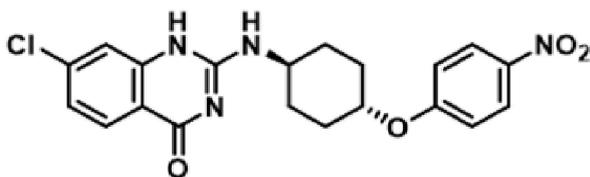


[0117]

[0118] 2,7-디클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2,7-dichloroquinazolin-4(1H)-one; 200 mg, 0.93 mmol)이 함유된 DMF (7 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 362 mg, 1.40 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 486 μ L, 2.79 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 68.0 mg (17 %)의 화합물 9를 백색 고체로 수득하였다.

[0119] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.71 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.42 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.49 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.5, 160.5, 152.5, 150.9, 139.2, 128.2, 128.0, 127.2, 127.2, 127.1, 125.9, 123.7, 122.0, 121.6, 121.4, 121.2, 120.9, 120.7, 116.2, 116.0, 74.5, 48.1, 29.6, 29.5.

[0121] (10) 7-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 10이라함)



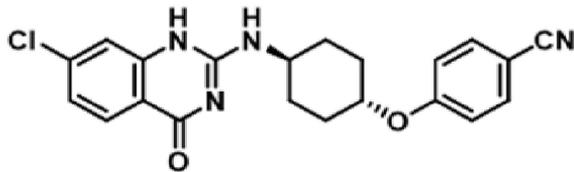
[0122]

[0123] 2,7-디클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2,7-dichloroquinazolin-4(1H)-one; 200 mg, 0.93 mmol)이 함유된 DMF (7 mL)

용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexan-1-amine; 331 mg, 1.40 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 486 μ L, 2.79 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 60.6 mg (16 %)의 화합물 10을 밝은 갈색 고체로 수득하였다.

[0124] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.71 (s, 1H), 8.19 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.18 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.10 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 6.44 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 162.9, 161.3, 152.4, 150.8, 140.5, 138.9, 128.0, 126.0, 123.6, 121.8, 116.2, 115.7, 75.1, 47.8, 37.4, 29.4.

[0126] (11) 4-(((1,4-*트랜스*)-4-((7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzonitrile] (이하, 화합물 11이라함)

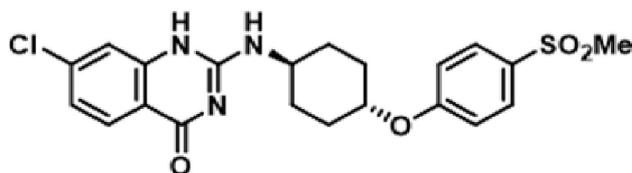


[0127]

[0128] 2,7-디클로로퀴나졸린-4(1*H*)-온 (2,7-dichloroquinazolin-4(1*H*)-one; 180 mg, 0.84 mmol)이 함유된 DMF (6 mL) 용액에 4-(((1,4-*trans*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzonitrile; 273 mg, 1.26 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 439 μ L, 2.52 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 161 mg (49 %)의 화합물 11을 백색 고체로 수득하였다.

[0129] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.36 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.4 Hz), 6.55 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.5, 161.1, 152.4, 151.0, 138.9, 134.3, 128.1, 123.5, 121.8, 119.3, 116.4, 116.2, 102.5, 74.6, 47.9, 29.4.

[0131] (12) 7-클로로-2-(((1,4-*트랜스*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1*H*)-온 [7-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1*H*)-one] (이하, 화합물 12라함)



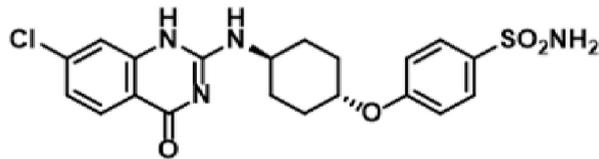
[0132]

[0133] 2,7-디클로로퀴나졸린-4(1*H*)-온 (2,7-dichloroquinazolin-4(1*H*)-one; 100 mg, 0.47 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-

(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 190 mg, 0.71 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 246 μ L, 1.41 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 114 mg (55 %)의 화합물 12를 아이보리색 고체로 수득하였다.

[0134] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.69 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.54 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.46 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 161.6, 161.3, 152.4, 151.0, 138.8, 132.3, 129.3, 128.0, 123.5, 121.7, 116.2, 115.8, 74.6, 47.9, 44.0, 29.4.

[0136] (13) 4-(((1,4-트랜스)-4-((7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤젠설폰 아마이드 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzenesulfonamide] (이하, 화합물 13이라함)

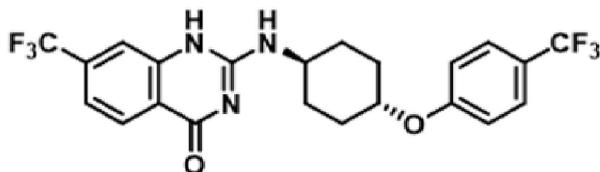


[0137]

[0138] 2,7-디클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2,7-dichloroquinazolin-4(1H)-one; 79.5 mg, 0.37 mmol)이 함유된 DMF (2.5 mL) 용액에 4-(((1,4-트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤젠설폰산아마이드 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzenesulfonamide; 150 mg, 0.56 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 193 μ L, 1.11 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 43.9 mg (26 %)의 화합물 13을 백색 고체로 수득하였다.

[0139] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.70 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.09 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.3, 159.9, 152.4, 150.8, 139.0, 136.0, 128.0, 127.8, 123.6, 121.7, 116.2, 115.4, 74.3, 47.9, 29.4.

[0141] (14) 7-(트리플루오로메틸)-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-(Trifluoromethyl)-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 14라함)



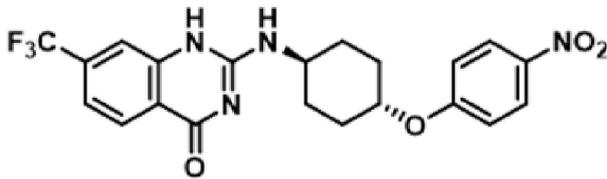
[0142]

[0143] 2-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.40 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 190 mg, 0.71 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 209 μ L, 1.20 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서

추가했다. 80 °C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 112 mg (30 %)의 화합물 14을 백색 고체로 수득하였다.

[0144] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.2, 160.3, 151.4, 150.9, 134.5, 134.2, 134.0, 133.7, 127.9, 127.7, 127.1, 127.1, 127.0, 127.0, 127.0, 125.7, 124.9, 123.6, 122.8, 121.5, 121.4, 121.3, 121.0, 120.8, 120.6, 120.5, 120.1, 117.1, 115.9, 74.4, 48.0, 29.5, 29.4.

[0146] (15) 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 15라함)

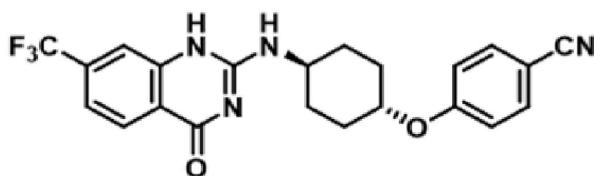


[0147]

[0148] 2-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one; 80.0 mg, 0.32 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexan-1-amine; 113 mg, 0.48 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 167 μL, 0.96 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 43.9 mg (30 %)의 화합물 15를 밝은 노란색 고체로 수득하였다.

[0149] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 8.18 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 9.4 Hz), 6.52 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 162.9, 161.2, 151.3, 150.9, 140.5, 134.5, 134.2, 133.9, 133.6, 127.9, 127.6, 126.0, 125.2, 122.5, 121.4, 120.1, 119.7, 117.0, 115.7, 75.1, 47.9, 29.4, 29.3.

[0151] (16) 4-(((1,4-트랜스)-4-((4-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((4-Oxo-7-(trifluoromethyl)-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzotrile] (이하, 화합물 16이라함)



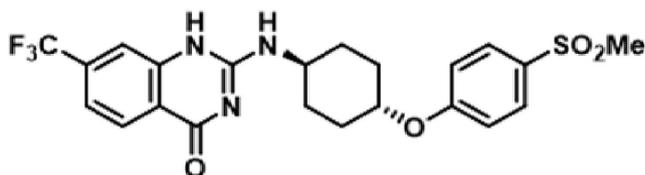
[0152]

[0153] 2-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.40 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 4-(((1,4-*trans*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzotrile; 130 mg, 0.60 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-

diisopropylethylamine; 209 μ L, 1.20 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 48.6 mg (28 %)의 화합물 16을 백색 고체로 수득하였다.

[0154] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 11.11 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 4.54 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.0, 151.3, 151.0, 134.4, 134.2, 134.1, 133.9, 133.6, 127.6, 127.1, 124.9, 122.7, 121.4, 121.4, 120.6, 120.1, 119.2, 116.9, 116.3, 102.5, 74.4, 47.8, 29.2.

[0156] (17) 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 17이라함)

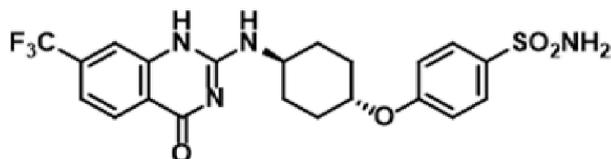


[0157]

[0158] 2-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one; 80.0 mg, 0.32 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 129 mg, 0.48 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 167 μ L, 0.96 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 37.4 mg (24 %)의 화합물 17을 아이보리색 고체로 수득하였다.

[0159] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.05 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.12 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.3, 160.3, 151.4, 151.2, 134.3, 134.1, 133.8, 133.6, 132.3, 129.3, 127.7, 127.1, 124.9, 122.7, 121.4, 120.6, 120.1, 116.9, 115.8, 74.4, 47.7, 44.0, 29.2.

[0161] (18) 4-(((1,4-트랜스)-4-((4-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤젠술폰산아마이드 [4-(((1,4-*trans*)-4-((4-Oxo-7-(trifluoromethyl)-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzenesulfonamide] (이하, 화합물 18이라함)



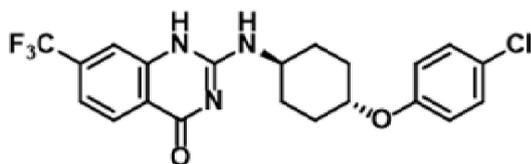
[0162]

[0163] 2-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one; 80.0 mg, 0.32 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 4-(((1,4-트랜스)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤젠술폰산아마이드 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzenesulfonamide; 104 mg, 0.39 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸

아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 167 μ L, 0.96 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H_2O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/*n*-hexane (3:2)로부터 재결정화하고, 정제하여 22.2 mg (14 %)의 화합물 18을 백색 고체로 수득하였다.

[0164] 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10.89 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (s, 2H), 7.11 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.53 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 161.3, 159.9, 151.4, 151.0, 136.0, 134.2, 134.0, 127.8, 127.7, 127.1, 124.9, 122.8, 121.4, 120.6, 120.1, 117.1, 115.4, 74.4, 48.0, 29.5, 29.4.

[0167] (19) 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-클로로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Chlorophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 19라함)

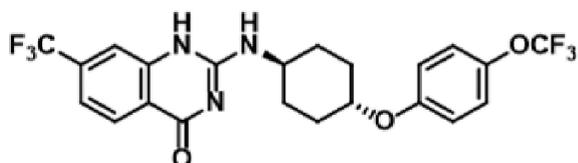


[0168]

[0169] 2-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one; 80.0 mg, 0.32 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-트랜스)-4-(4-클로로페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-chlorophenoxy)cyclohexan-1-amine; 87.0 mg, 0.48 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 167 μ L, 0.96 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H_2O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:4)로부터 재결정화하고, 정제하여 16.7 mg (12 %)의 화합물 19을 백색 고체로 수득하였다.

[0170] 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10.92 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.57 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 161.4, 156.2, 151.3, 151.1, 134.4, 134.1, 133.8, 133.6, 129.3, 127.6, 127.1, 124.9, 124.1, 122.7, 121.4, 120.6, 120.1, 117.4, 117.0, 74.4, 48.00, 29.52, 29.38.

[0173] (20) 2-(((1,4-트랜스)-4-(4-클로로페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-Chlorophenoxy)cyclohexyl)amino)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 20이라함)

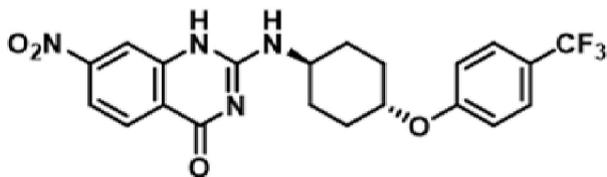


[0174]

[0175] 2-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.40 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 166 mg, 0.60 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 210 μ L, 1.21 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/CH₂Cl₂ (1:3)로부터 재결정화하고, 정제하여 6 mg (14 %)의 화합물 20을 백색 고체로 수득하였다.

[0176] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.06 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 6.46 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.1, 156.2, 151.3, 150.8, 141.6, 141.6, 134.4, 134.2, 133.9, 133.7, 127.6, 127.1, 124.9, 123.2, 122.7, 122.5, 121.4, 121.2, 120.5, 120.1, 119.2, 117.2, 117.0, 116.8, 74.6, 48.0, 29.5, 29.4.

[0178] (21) 7-나이트로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Nitro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 21이라함)

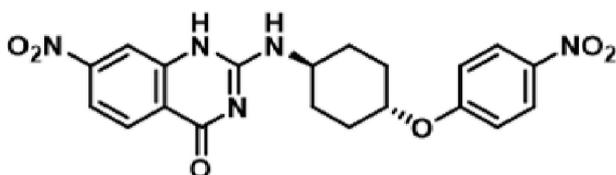


[0179]

[0180] 2-클로로-7-나이트로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-nitroquinazolin-4(1H)-one; 150 mg, 0.67 mmol)이 함유된 DMF (5 mL) 용액에 (1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 259 mg, 1.00 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 350 μ L, 2.01 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 139 mg (47 %)의 화합물 21을 노란색 고체로 수득하였다.

[0181] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.96 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.15 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.60 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 160.9, 160.3, 151.8, 151.4, 151.2, 127.8, 127.0, 127.0, 126.9, 125.7, 123.5, 121.7, 121.4, 121.2, 121.0, 120.7, 120.5, 119.2, 115.8, 114.9, 74.3, 48.0, 29.4, 29.3.

[0183] (22) 7-나이트로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [7-Nitro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 22라함)

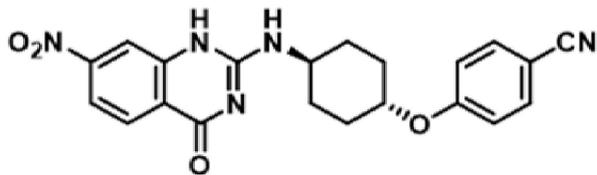


[0184]

[0185] 2-클로로-7-나이트로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-nitroquinazolin-4(1H)-one; 120 mg, 0.53 mmol)이 함유된 DMF (4 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexan-1-amine; 188 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 277 μ L, 1.59 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 76.0 mg (34 %)의 화합물 22를 노란색 고체로 수득하였다.

[0186] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.94 (s, 1H), 8.18 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.63 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 163.0, 161.2, 151.9, 151.4, 140.6, 128.2, 126.1, 121.7, 119.2, 115.8, 115.5, 115.0, 75.2, 48.1, 29.4, 29.4.

[0188] (23) 4-(((1,4-*trans*)-4-((7-나이트로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((7-Nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzonitrile] (이하, 화합물 23이라함)

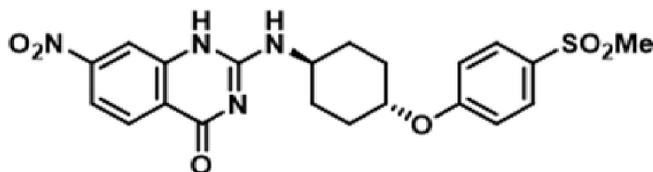


[0189]

[0190] 2-클로로-7-나이트로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-nitroquinazolin-4(1H)-one; 120 mg, 0.53 mmol)이 함유된 DMF (4 mL) 용액에 4-(((1,4-*trans*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzonitrile; 173 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 277 μ L, 1.59 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 80.4 mg (37 %)의 화합물 23을 노란색 고체로 수득하였다.

[0191] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.92 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.6 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.67 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.48 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.0, 151.7, 151.3, 134.2, 128.1, 121.7, 119.2, 116.3, 114.8, 102.5, 74.5, 48.0, 29.4, 29.3.

[0193] (24) 2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)-7-나이트로퀴나졸린-4(1H)-온 [2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(Methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)-7-nitroquinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 24라함)



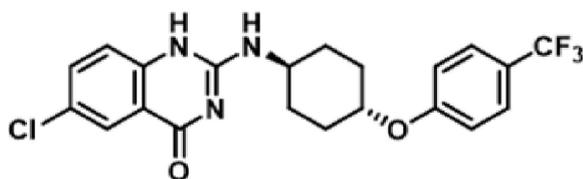
[0194]

[0195] 2-클로로-7-나이트로퀴나졸린-4(1H)-온 (2-chloro-7-nitroquinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.44 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-

(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 173 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 229 μ L, 1.32 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 킨칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 48.8 mg (24 %)의 화합물 24를 노란색 고체로 수득하였다.

[0196] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.07 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.78 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.3, 161.1, 151.7, 151.3, 132.3, 130.1, 129.3, 128.1, 121.7, 119.1, 115.8, 114.9, 74.6, 48.0, 44.0, 29.4, 29.3.

[0198] (25) 6-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 25라함)

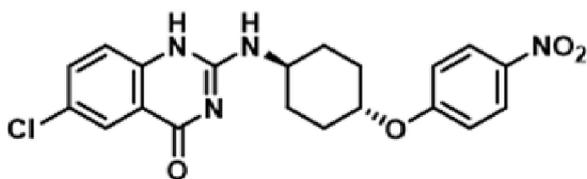


[0199]

[0200] 2,6-디클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2,6-dichloroquinazolin-4(1H)-one; 184 mg, 0.85 mmol)이 함유된 DMF (7 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 331 mg, 1.28 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 444 μ L, 2.55 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 킨칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 45.0 mg (12 %)의 화합물 25를 연노란색 고체로 수득하였다.

[0201] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.74 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.50 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 160.8, 160.3, 150.3, 150.0, 134.2, 128.7, 127.0, 127.0, 126.8, 126.0, 125.3, 124.8, 123.3, 121.3, 121.0, 120.7, 120.6, 120.4, 118.5, 115.8, 74.3, 47.7, 30.7, 29.3.

[0203] (26) 6-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-nitrophenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 26이라함)



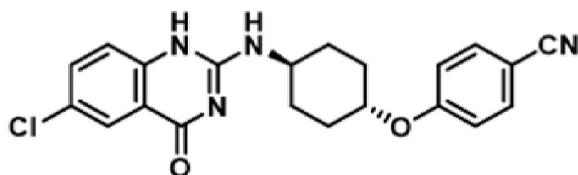
[0204]

[0205] 2,6-디클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2,6-dichloroquinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.44 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-나이트로페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 156 mg, 0.66 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-

diisopropylethylamine; 230 μ L, 1.32 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H_2O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 52.7 mg (29 %)의 화합물 26을 밝은 갈색 고체로 수득하였다.

[0206] 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.18 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.42 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 163.0, 161.1, 150.3, 150.0, 140.6, 134.3, 126.8, 126.0, 125.5, 124.9, 118.5, 115.8, 75.2, 47.8, 29.4.

[0208] (27) 4-(((1,4-트랜스)-4-((6-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)아미노)사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 [4-(((1,4-*trans*)-4-((6-Chloro-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-2-yl)amino)cyclohexyl)oxy)benzonitrile] (이하, 화합물 27이라함)

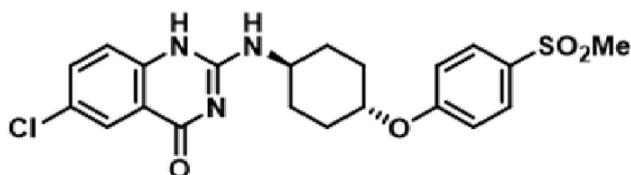


[0209]

[0210] 2,6-디클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2,6-dichloroquinazolin-4(1H)-one; 100 mg, 0.44 mmol)이 함유된 DMF (3 mL) 용액에 4-(((1,4-*trans*)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조나이트릴 (4-(((1,4-*trans*)-4-aminocyclohexyl)oxy)benzonitrile; 143 mg, 0.66 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 230 μ L, 1.32 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H_2O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 64.5 mg (37 %)의 화합물 27을 백색 고체로 수득하였다.

[0211] 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.39 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 161.1, 161.0, 150.4, 150.0, 134.3, 134.2, 126.8, 125.4, 124.8, 119.2, 118.4, 116.4, 102.5, 74.6, 47.8, 29.4.

[0213] (28) 6-클로로-2-(((1,4-트랜스)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸린-4(1H)-온 [6-Chloro-2-(((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexyl)amino)quinazolin-4(1H)-one] (이하, 화합물 28이라함)



[0214]

[0215] 2,6-디클로로퀴나졸린-4(1H)-온 (2,6-dichloroquinazolin-4(1H)-one; 70.0 mg, 0.33 mmol)이 함유된 DMF (2 mL) 용액에 (1,4-*trans*)-4-(4-(메틸술폰닐)페녹시)사이클로헥산-1-아민 ((1,4-*trans*)-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)cyclohexan-1-amine; 133 mg, 0.50 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine; 172 μ L, 0.99 mmol)을 주위 온도 (ambient temperature)에서 추가했다. 80 $^{\circ}$ C에서 17

시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (H₂O)로 퀀칭 (quenching)시키고, 에틸아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (10:1)로부터 재결정화하고, 정제하여 70.8 mg (48 %)의 화합물 28을 아이보리색 고체로 수득하였다.

[0216] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.80 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.27 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.45 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.46 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161.4, 161.1, 150.3, 150.0, 134.3, 132.3, 129.3, 126.8, 125.5, 124.9, 118.5, 115.8, 74.6, 47.8, 44.0, 29.4.

[0218] [실시예 1] 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체들에 대한 eIF2α 인산화의 배수 변화 분석

[0219] Cell signaling 사의 Pathscan phospho-eIF2α (Ser51) Sandwich ELISA Kit #7286를 사용하였다. K562 세포주를 37°C 및 5% CO₂에서 serum-free RPMI 배지에서 배양하였다. 세포에 10 μM의 농도로 상기 합성예에서 제조한 화합물 1 내지 28을 처리하였다. 화합물 처리 후 6시간 뒤에 키트에 동봉된 lysis buffer로 세포를 lysis하여 50 μg의 단백질을 정량하여 얻었다. 그 이후 manufacturer's protocol에 따라 ELISA assay를 진행하여 흡광도를 얻었다. 얻어진 각각의 화합물에 대한 흡광도는 control (DMSO-treated)을 1로 둔 값에 표준화되었다. 결과는 도 1과 같다.

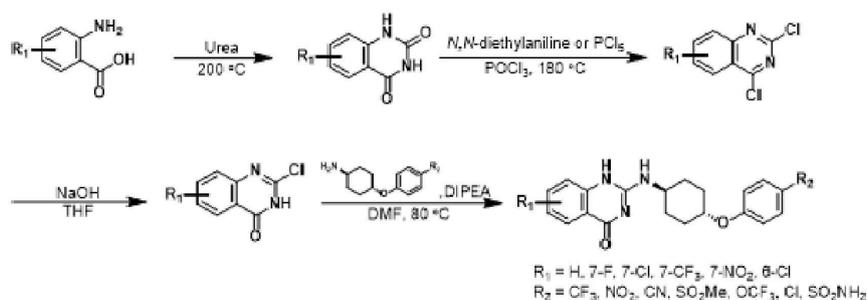
[0221] [실시예 2] K562에 대한 2-((트랜스-4-(4-아릴옥시)사이클로헥실)아미노)퀴나졸리논 유도체들의 항-증식 활성 분석

[0222] CCK-8 assay (cell counting kit-8 assay, Dojindo, Kumamoto, Japan)을 수행하였다. K562 세포주를 37°C 및 5% CO₂에서 10% FBS와 1% ABAM이 첨가된 RPMI 배지에서 배양하였다. 세포에 각각 0 μM, 1.25 μM, 2.5 μM, 5 μM, 10 μM, 20 μM 농도의 상기 화합물 1, 9 내지 12, 14 내지 17 및 25을 처리하였다. 3일 동안 배양한 후, 10 μL의 CCK-8 solution을 처리한 후, 4시간 배양하였다. 그 후, 450 nm에서의 흡광도를 측정하여 각각의 화합물의 IC₅₀ value를 구하였다. 결과는 도 2와 같다.

[0224] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술한 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

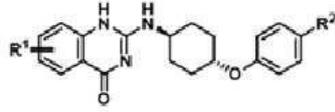
도면

도면1



도면2

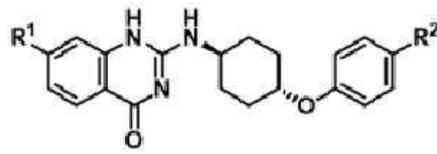
Table 1. Effect of compounds 1-24 on eIF2 α phosphorylation



Comp.	R ₁	R ₂	p-eIF2 α ^a	Comp.	R ₁	R ₂	p-eIF2 α
1	H	CF ₃	1.68	15	7-CF ₃	NO ₂	2.47
2	H	NO ₂	1.69	16	7-CF ₃	CN	2.60
3	H	CN	0.97	17	7-CF ₃	SO ₂ Me	2.66
4	H	SO ₂ Me	1.21	18	7-CF ₃	SO ₂ NH ₂	1.86
5	7-F	CF ₃	1.35	19	7-CF ₃	Cl	6.99
6	7-F	NO ₂	1.71	20	7-CF ₃	OCF ₃	7.20
7	7-F	CN	1.08	21	7-NO ₂	CF ₃	1.31
8	7-F	SO ₂ Me	1.19	22	7-NO ₂	NO ₂	1.50
9	7-Cl	CF ₃	9.32	23	7-NO ₂	CN	1.50
10	7-Cl	NO ₂	4.10	24	7-NO ₂	SO ₂ Me	0.83
11	7-Cl	CN	3.09	25	6-Cl	CF ₃	1.96
12	7-Cl	SO ₂ Me	2.85	26	6-Cl	NO ₂	1.25
13	7-Cl	SO ₂ NH ₂	2.27	27	6-Cl	CN	1.52
14	7-CF ₃	CF ₃	8.68	28	6-Cl	SO ₂ Me	1.37

^a 인산화 활성은 중복 측정의 평균으로 계산됨. 모든 데이터는 DMSO처리 대조군에 대해 정규화 되었음 (배수변화). p-eIF2 α : eIF2 α 의 인산화된 형태를 나타냄.

도면3



Comp.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ [μM]
1			4.79
9	7-Cl	CF ₃	9.68
10	7-Cl	NO ₂	8.69
11	7-Cl	CN	8.98
12	7-Cl	SO ₂ Me	7.33
14	7-CF ₃	CF ₃	7.78
15	7-CF ₃	NO ₂	5.91
16	7-CF ₃	CN	10.36
17	7-CF ₃	SO ₂ Me	8.04
25	6-Cl	CF ₃	7.05