

6-구아니디노퀴나졸린 유도체의 합성 및 EGFR 저해 활성

유경호[†] · 이여란

한국과학기술연구원 바이오소재연구센터
(2008년 3월 25일 접수 ; 2008년 5월 30일 채택)

Synthesis and EGFR Inhibitory Activity of 6-Guanidinoquinazoline Derivatives

Kyung Ho Yoo[†] · Yeo Ran Lee

*Biomaterials Research Center, Korea Institute of Science and Technology,
P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea
(Received March 25, 2008 ; Accepted May 30, 2008)*

Abstract : The central role of tyrosine phosphorylation in cell proliferative signaling mechanisms provides another target for chemotherapy. The aim of this research is to develop new quinazoline derivatives that possess the inhibitory activity for epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase (TK) as protein kinase inhibitors. In this work, a series of new 4-anilino-6-guanidino-7-methoxyquinazoline derivatives (**12a-1**) were synthesized by the introduction of guanidine moiety at C-6 of quinazoline nucleus and evaluated for their EGFR TK inhibitory activities.

Keywords : quinazolines, synthesis, EGFR TK, inhibitory activity

1. 서 론

타이로신 카이네이즈 (tyrosine kinase, TK)의 적절치 못한 활성화가 세포 증식을 유도하여 암 (cancer)를 유발한다는 수많은 증거들이 과거 십수년 간 지속적으로 보고되고 있다[1,2].

지나치게 활성화된 단백질 카이네이즈 (protein kinase) 만을 억제할 것을 목적으로 하는 항암요법은 해당 타이로신 카이네이즈가 연루된 신호전달체계만을 무력화시켜 비정상적인

세포의 성장을 억제하는 반면에, 다른 카이네이즈에 의하여 유지되는 필요불가분한 신호전달 체계는 손상시키지 않을 것이다. 이러한 타이로신 카이네이즈 저해제는 암세포의 외과절제 수술 후의 잔여 암세포의 제거 및 전이 (metastasis)의 억제 등을 목적으로 사용되거나, 기존 항암제의 보조치료제로서 병용 사용될 가능성이 있다[3,4].

의약 합성 측면에서 단백질 카이네이즈 표적의 90년대의 경향은 거의 일률적으로 이 효소류의 기질중의 하나인 ATP 결합 자리 (binding pocket)[5]를 목표로 한다는 사실이다. 90년대 초기에는 단백질 카이네이즈 저해제 신

[†]주저자 (E-mail: khyoo@kist.re.kr)

약 개발에 있어 ATP 결합 자리 표적화에 회의적인 시각이 많이 있었다. 그 이유는 세포 내에 카이네이즈 뿐 만 아니라 많은 단백질들이 ATP를 필요로 하여 그의 결합 자리를 가지고 있기 때문에 개발된 신약의 선택성의 문제가 제기되면서 부작용을 우려했기 때문이다. 그러나 90년대 중반 들어서 여러 단백질 카이네이즈의 ATP 결합 자리를 표적화하는 신약이 개발되었는데 이들은 상당히 우수한 특이성과 선택성을 보이며 전 임상 단계에서 독성이 큰 문제가 되지 않았으며 임상에서도 부작용을 보이지 않고 성공적으로 개발이 진행되자 현재는 일반적인 단백질 카이네이즈 저해제 개발의 방법으로 받아들여지고 있다[6-8]. 아울러 여러 가지 다양한 ATP 결합 자리를 표적화하는 화합물 구조들이 알려지면서 이들을 이용한 신약들이 계속 등장하였거나 출현하고 있으며 특히 조합 화학을 이용하여 다양한 구조의 ATP 결합 표적 화합물의 수가 계속 증가되고 있다.

상피 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)는 상피세포증양의 대부분에서 발현하며 암세포 성장의 주요인자로서, 최근 EGFR 억제제가 성공적으로 개발되어 일부 암에서 우수한 항암효과를 보임으로써 분자 타겟 치료제의 성공적인 개발의 모델을 보여주고 있다. EGFR은 세포성장과 관련된 타이로신 카이네이즈 활성을 갖는 대표적인 암유전자이며, 정상조직과 비교하여 대부분의 상피암에서

발현이 증가되어 있고, EGFR 과발현은 암환자의 불량 예후인자로 작용하며, EGFR 억제에 의하여 암세포 성장억제가 효과적으로 유도되는 등을 근거로 지난 20년간 암치료의 표적으로 활발한 연구가 진행되어 왔다. EGFR TK 억제제의 임상연구는 폐암을 제외한 다른 암종의 경우 명확한 치료효과가 알려져 있으며, 최근 Gefitinib[9], Erlotinib[10] 이외의 제제로서 EGFR과 HER-2 억제제인 Lapatinib [11,12], EGFR 이외에 VEGFR TK를 동시에 억제하는 ZD6474, AEE788 등도 개발되어 임상연구 단계에 있다 (Table 1).

본 연구에서는 Fig. 1.에서와 같이 quinazoline 핵심 골격구조를 유지하면서 C-6 위치에 의약품에서 유용한 작용기로 사용되는 다양한 guanidine기를 도입한 4-anilino-6-guanidino-7-methoxyquinazoline 유도체들을 합성하여 이들에 대한 EGFR TK 저해 활성을 시험하였다.



Fig. 1. Quinazoline Derivatives as Target Molecules

Table 1. Representative EGFR TK Inhibitors as Small Molecule Compounds

품 목	구조식	회 사
Iressa Gefitinib		AstraZeneca (2002)
Tarceva Erlotinib		Genentech (2004)
Lapatinib		GSK (pre-reg)

2. 실험

2.1. 기기 및 시약

분석 기기는 NMR spectrometer (Gemini 300, Varian Co., USA) 및 melting point apparatus (MPA 100, Stanford Research Systems, Inc., USA)를 사용하여 측정하였으며, Thin layer chromatography (TLC)에는 실리카 겔 60 GF₂₅₄ (0.25 mm, Merck Co., Germany)로 도포되어 있는 유리판을 이용하였으며, 스크리닝은 ELISA plate reader (Spectramax 190, Molecular Device Co., USA)를 사용하였다. 반응에 사용한 시약들은 주로 Sigma-Aldrich사의 것을 이용하였으며 반응에 이용한 용매는 J. T. Baker사의 것을 정제없이 사용하였다. NMR 용매는 Sigma-Aldrich사의 DMSO-d₆와 CDCl₃를 사용하였으며 시그널의 상대적인 위치는 용매 내에 들어있는 tetramethylsilane (TMS)을 기준으로 하거나 NMR 용매를 기준으로 하였다.

2.2. 실험 방법

2.2.1. 6-Amino-4-(3-bromoanilino)-7-methoxyquinazoline의 합성

7-Chloro-4-quinazolone (2)

2-Amino-4-chlorobenzoic acid (1) (66.00 g, 0.38 mol)와 formamide (35.7 ml, 0.9 mol)을 130 °C에서 45분 동안 용융하여 점도 있는 용액을 만든 후, 170 °C에서 1시간 동안 가열하여 생성된 맑은 용액으로부터 고체가 생성되도록 한다. 충분히 반응시킨 다음 반응기를 냉각시킨 후 물 100 ml를 가한 다음 교반을 통하여 고체 생성물이 작은 입자가 되도록 분쇄한다. 얻어진 고체 화합물을 여과하여 물로 세척한 후 감압 건조한다. Yield 63.2 g (92.1%); mp 249-253 °C; IR (KBr) 1698, 1670, 1606, 1430, 872 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=8.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 160.1, 149.8, 146.8, 138.8, 127.9, 126.9, 126.3, 121.4.

7-Chloro-6-nitro-4-quinazolone (3)

진한 황산 300 ml를 반응기에 가한 후 0 °C에서 교반하면서 화합물 2 (36.12 g, 0.2 mol)을

천천히 가하여 완전히 용해시킨다. 0 °C에서 위의 혼합액에 potassium nitrate (30.33 g, 0.3 mol)를 천천히 가한 다음 상온으로 반응 온도를 올린 후 24시간 교반한다. 반응 완결액을 물과 얼음의 혼합액에 아주 천천히 가하여 노란색의 고체 화합물을 생성시킨다. 생성된 고체 화합물을 여과하여 건조한 다음 초산으로 재결정한다. Yield 23.24 g (51.7%); mp >300 °C; IR (KBr) 1698, 1666, 1612, 1526, 1336, 1256cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 160.0, 152.2, 150.3, 145.3, 131.1, 130.6, 124.9, 122.3.

7-Methoxy-6-nitro-4-quinazolone (4)

화합물 3 (11.26 g, 0.05 mol)을 dimethylformamide (200 ml)에 가한다. 여기에 25 wt% sodium methoxide in methanol (34.3 ml)를 가한 후 60 °C에서 3시간 동안 교반한다. 반응 종결 후 물 300 ml를 가하여 생성된 고체 생성물을 용해시킨 다음 혼합액을 1N HCl를 적가하여 pH 6으로 조절한다. 이 때 생성된 고체 화합물을 여과하여 물로 세척한 후 감압 건조한다. Yield 10.67 g (96.5%); 281 °C (dec.); IR (KBr) 3042, 1672, 1612, 1522, 1356, 1284cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.03 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 160.2, 156.7, 153.8, 149.4, 138.9, 124.4, 115.9, 111.2, 58.0.

4-Chloro-7-methoxy-6-nitroquinazoline (5)

화합물 4 (8.85 g, 0.04 mol)를 반응기에 가한 후 thionyl chloride (80 ml)와 DMF 3 방울을 가한다. 1시간 동안 환류시킨 후 과량의 thionyl chloride를 감압하에서 제거한다. 얻어진 잔사를 얼음 200 g에 천천히 가한 후 ethyl acetate를 가하여 추출한다. 유기층을 분리하여 물로 2-3회 세척하고 무수 sodium sulfate로 건조한 후, sodium sulfate를 여과하여 제거한 다음 ethyl acetate를 감압증류한다. 생성된 고체 화합물을 여과한 후 ether로 여러번 세척한 다음 감압 건조한다. Yield 8.3 g (86.6%); mp 172-175 °C; IR (KBr) 3040, 1622, 1530, 1348, 1206, 1088cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

(ppm) 9.04 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.2, 156.7, 153.7, 142.3, 123.6, 120.5, 117.9, 110.0, 57.6.

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxy-6-nitroquinazoline (6)

화합물 5 (814 mg, 3.4 mmol)을 isopropanol (50 ml)에 용해시킨 후, 3-bromo-aniline (0.83 ml, 7.5 mmol)과 진한 염산을 촉매량 가하고 1 시간 동안 환류시킨다. 충분히 반응시킨 다음 실온으로 냉각시켜서 생성된 고체화합물을 여과하여 물에 용해시킨 후 sodium carbonate로 염기성을 만든 다음 ethyl acetate로 추출한다. 유기층을 물로 한번 세척하고, sodium sulfate를 넣고 건조한 후 여과한 다음 감압증류한다. Yield 1.27 g (quantitative); mp 218-221 °C; IR (KBr) 3018, 1642, 1620, 1574, 1476, 1450, 1370, 1344 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=6.81$ Hz), 7.41-7.34 (m, 3H), 4.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 158.4, 157.9, 155.2, 153.9, 141.0, 139.3, 131.0, 127.1, 124.9, 122.5, 121.9, 121.4, 110.2, 108.6, 57.7.

6-Amino-4-(3-bromoanilino)-7-methoxyquinazoline (7)

화합물 6 (3.00 g, 8 mmol)를 8N HCl (38 ml)에 가한 후 교반한다. Tin chloride dihydrate (5.42 g, 24 mmol)를 8N HCl (18 ml)에 용해시켜서 반응액에 적가한 후, 40분간 환류시킨다. 생성된 고체화합물을 여과하여 물 600 ml에 용해시킨 후 sodium carbonate로 pH가 중성이 되게 조절한다. Ethyl acetate로 추출하고 sodium sulfate로 건조한 후 여과한 다음 감압증류한다. Yield 2.2 g (79.7%); mp 210-213 °C; IR (KBr) 3298, 3182, 1578, 1518, 1472, 1430, 1244 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.41 (s, 1H), 7.29 (t, 1H, $J=8.0$, 8.1 Hz), 7.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.11 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 155.9, 153.6, 151.1, 145.8, 142.8, 139.4, 131.1, 125.7, 124.0, 122.0, 120.6, 111.4, 106.7, 106.2,

101.7; FABHRMS obsd m/z 345.0365 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 345.0273).

2.2.2. 6-Guanidinoquinazoline계 화합물의 합성

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxy-6-(*N*-methylthioureido)quinazoline (9a)

화합물 7 (1.73 g, 5 mmol)를 ethanol (70 ml)에 용해시킨 후, *N*-methylisothiourea (1.71 ml, 25 mmol)를 가한다. 8시간 동안 환류한 후 생성된 고체 화합물을 여과하여 감압건조한다. Yield 1.94 g (92.8%); mp 243-245 °C; IR (KBr) 3320, 2968, 1604, 1576, 1552, 1470, 1430, 1338, 1286, 1238 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.70 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 182.7, 158.7, 157.5, 155.1, 150.9, 141.9, 131.1, 128.2, 126.3, 124.5, 122.2, 121.9, 121.0, 109.7, 107.9, 56.8, 32.2.

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxy-6-(*N*-cyclohexylthioureido)quinazoline (9b)

화합물 7 (1.73 g, 5 mmol)를 ethanol (70 ml)에 용해시킨 후, *N*-cyclohexylisothiourea (3.6 ml, 25 mmol)를 가한다. 8시간 동안 환류한 후 생성된 고체 화합물을 여과하여 감압건조한다. Yield 2.49 g (81.4%); mp 213-215 °C; IR (KBr) 3314, 2930, 1626, 1570, 1520, 1432, 1336, 1240 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.71 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (t, 2H, $J=10.8$, 8.7 Hz), 7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.94-1.23 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 180.9, 157.9, 157.5, 154.7, 150.3, 142.0, 131.0, 128.8, 126.2, 124.5, 121.9, 121.1, 120.8, 109.5, 107.5, 56.8, 53.2, 32.6, 25.9, 25.3.

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxy-6-(*N*-phenylthioureido)quinazoline (9c)

화합물 7 (2.42 g, 7 mmol)를 ethanol (100 ml)에 용해시킨 후, *N*-phenylisothiourea (2.61 ml, 21 mmol)를 가한다. 1시간 동안 환류

한 후 생성된 고체 화합물을 여과하여 감압 건조한다. Yield 3.16 g (94.1%); mp 202-205 °C; IR (KBr) 3372, 3008, 1628, 1580, 1526, 1438, 1344, 1238cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.92 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.52 (d, 2H, *J*=7.8 Hz), 7.40-7.26 (m, 6H), 7.15 (t, *J*=7.2 Hz), 4.00 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 186.1, 163.4, 162.3, 159.8, 155.7, 146.7, 144.8, 135.8, 133.9, 133.5, 131.1, 130.2, 129.5, 129.4, 127.2, 126.6, 125.9, 114.3, 112.6, 61.7.

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxy-6-(*N*-methyl-*S*-naphthylmethylisothioureido)-quinazoline hydrobromide salt (10a)

화합물 **9a** (209 mg, 0.5 mmol)를 dimethylformamide (10 ml)에 용해시킨 후, naphthylmethyl bromide (230 mg, 1 mmol)를 가한 다음 24시간 동안 교반한다. Ethyl acetate와 물로 추출한 후, ethyl acetate 층에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate를 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc=1:1, v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 167 mg (52.2%); mp 100-108 °C; IR (KBr) 3270, 1594, 1520, 1478, 1426, 1232cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 7.91 (m, 5H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 157.6, 156.7, 154.0, 153.2, 149.1, 142.4, 141.2, 135.4, 133.5, 132.8, 131.0, 128.7, 128.2, 127.8, 126.9, 126.6, 125.8, 124.0, 121.9, 120.6, 114.5, 110.2, 107.2, 56.4, 35.7, 30.3.

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxy-6-(*N*-cyclohexyl-*S*-naphthylmethylisothioureido)quinazoline hydrobromide salt (10b)

화합물 **9b** (97 mg, 0.5 mmol)를 dimethylformamide (3 ml)에 용해시킨 후, naphthylmethyl bromide (173 mg, 0.75 mmol)를 가한 다음 24시간 동안 교반한다. Ethyl

acetate와 물로 추출한 후, ethyl acetate 층에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate를 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc=1:1, v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 110 mg (88.5%); mp 144-149 °C; IR (KBr) 3284, 2928, 1594, 1520, 1480, 1424, 1230cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.94 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.83-7.69 (m, 5H), 7.47-7.22 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 4.28 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.96-1.17 (m, 11H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 156.8, 156.0, 152.4, 151.3, 148.3, 141.7, 140.6, 135.1, 132.7, 132.0, 130.2, 127.9, 127.5, 127.4, 127.1, 126.2, 125.8, 125.1, 123.3, 121.1, 119.9, 113.6, 109.5, 106.4, 55.7, 51.3, 35.2, 32.1, 25.4, 24.8.

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxy-6-(*N*-phenyl-*S*-naphthylmethylisothioureido)-quinazoline hydrobromide salt (10c)

화합물 **9a** (144 mg, 0.3 mmol)를 dimethylformamide (5 ml)에 용해시킨 후, naphthylmethyl bromide (138 mg, 0.6 mmol)를 가한 다음 24시간 동안 교반한다. Ethyl acetate와 물로 추출한 후, ethyl acetate 층에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate를 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc=1:1, v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 97 mg (46.9%); mp 159-162 °C; IR (KBr) 3054, 1614, 1584, 1526, 1472, 1428, 1234, 1130cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.93 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.82-7.67 (m, 7H), 7.42-7.26 (m, 7H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (t, 1H, *J*=7.8, 7.2 Hz), 4.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 157.0, 153.6, 150.8, 149.5, 142.4, 141.4, 140.5, 135.8, 133.6, 132.9, 131.1, 129.3, 128.9, 128.3, 127.9, 127.8, 127.1, 126.7, 126.0, 124.2, 123.6, 122.1, 121.2, 120.7, 114.1, 110.3, 107.5.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-ethyl-*N'*-methylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12a)

화합물 **10a** (128 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 ethylamine 70% solution (49 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 52 mg (58.14%); mp 200-202 °C; IR (KBr) 3224, 1650, 1502, 1474, 1430, 1390, 1340, 1244cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J*=7.8Hz), 7.75 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, *J*=7.8Hz), 7.22 (d, 1H, *J*=8.1Hz), 7.12 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.09 (t, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 158.9, 156.3, 153.1, 153.3, 148.2, 142.6, 142.5, 130.9, 125.6, 123.9, 121.9, 120.4, 114.8, 110.8, 107.2, 56.2, 36.6, 29.1, 16.0.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-diethyl-*N'*-methylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12b)

화합물 **10a** (128 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 diethylamine (62 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 64 mg (70.33%); mp 190-193 °C; IR (KBr) 3330, 2974, 1592, 1520, 1478, 1432cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J*=7.2Hz), 7.66 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.24 (q, 6H), 2.045 (s, 3H), 1.08 (t, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 158.0, 156.1, 151.8, 147.2, 143.7, 142.7, 130.9, 125.5, 123.9, 121.9,

120.5, 111.7, 110.9, 106.6, 56.3, 31.2, 14.1.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-cyclohexyl-*N'*-methylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12c)

화합물 **10a** (128 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 cyclohexylamine (69 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 60 mg (61.86%); mp 227-230 °C; IR (KBr) 3302, 2930, 1622, 1568, 1522, 1480, 1424, 1232cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.44 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J*=7.8Hz), 7.76 (s, 1H), 7.31 (t, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.89 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.92-1.54 (m, 5H), 1.26-1.09 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 158.0, 155.6, 151.8, 151.6, 147.5, 141.9, 141.5, 130.3, 124.9, 123.1, 121.2, 119.7, 114.1, 110.1, 106.5, 55.5, 49.6, 33.1, 28.5, 25.4, 25.0.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-ethylmorpholine-*N'*-methylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12d)

화합물 **10a** (128 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 4-(2-amino-ethyl)morpholine (79 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 70 mg (68.0%); mp 122-125 °C; IR (KBr) 3318, 2950, 1620, 1520, 1488, 1428, 1240, 1118cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (t, 4H), 3.30 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.51 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz,

CDCl₃) δ (ppm) 158.3, 156.3, 154.4, 153.6, 148.8, 140.9, 130.2, 126.5, 124.3, 122.6, 120.0, 115.2, 110.5, 107.6, 67.3, 58.9, 56.2, 53.6, 39.3, 28.7.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-ethyl-*N'*-cyclohexylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12e)

화합물 **10b** (141 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 ethylamine (49 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 53 mg (53.54%); mp 130-132 °C; IR (KBr) 2932, 1620, 1520, 1478, 1426, 1236cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, *J*=7.5Hz), 7.74 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 1.91-1.03 (m, 15H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 56.3, 41.2, 36.8, 33.9, 26.2, 14.9.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-diethyl-*N'*-cyclohexylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12f)

화합물 **10b** (141 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 diethylamine (62 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 50 mg (47.6%); mp 127-130 °C; IR (KBr) 3176, 2934, 1622, 1570, 1522, 1476, 1428, 1242, 1140cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, *J*=8.2Hz), 7.69 (s, 1H), 7.28 (t, 1H, *J*=8.0), 7.19 (d, 1H, *J*=7.9Hz), 5.11 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (m,

5H), 1.71-0.93 (m, 18H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 158.0, 156.3, 155.0, 152.1, 147.7, 143.5, 142.8, 131.1, 125.7, 124.0, 122.0, 112.4, 110.9, 106.9, 56.3, 52.3, 43.2, 33.9, 26.0, 25.8, 14.1.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-cyclohexyl-*N'*-cyclohexylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12g)

화합물 **10b** (141 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 cyclohexylamine (69 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 74 mg (67.27%); mp 225-227 °C; IR (KBr) 3302, 2928, 2852, 1616, 1566, 1526, 1486, 1424, 1230, 1146cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.42 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, *J*=7.8Hz), 7.73 (s, 1H), 7.28 (t, 1H, *J*=8.0Hz), 7.19 (d, 1H, *J*=7.6Hz), 7.09 (s, 1H), 4.84 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.85-1.49 (m, 10H), 1.14 (m, 10H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 157.8, 155.5, 151.6, 150.4, 147.4, 141.9, 141.5, 130.2, 124.8, 123.1, 121.2, 119.7, 113.8, 110.1, 106.4, 55.4, 49.5, 33.1, 25.4, 24.9.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-ethylmorpholine-*N'*-cyclohexylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12h)

화합물 **10b** (141 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 4-(2-aminoethyl)morpholine (79 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 2일 동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압 증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH=9:1. v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 80 mg (68.38%); mp 125-127 °C; IR (KBr) 3330, 2930, 2850, 1622, 1520, 1478, 1424, 1234,

1118 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94–7.86 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (t, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.30 (t, 2H), 2.47 (m, 6H), 2.01–1.90 (m, 4H), 1.68–1.56 (m, 3H), 1.25–1.05 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 157.9, 156.4, 153.4, 152.5, 148.7, 140.9, 139.1, 129.9, 126.0, 124.2, 122.3, 119.9, 116.1, 110.6, 107.2, 66.9, 58.0, 55.7, 53.4, 50.6, 38.6, 34.1, 25.5, 25.0.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-ethyl-*N'*-phenylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12i)

화합물 **10c** (140 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 ethyl amine (49 μl , 0.6 mol)을 가한 다음 1일동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$, v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 78 mg (79.59%); mp 210–212 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3254, 2972, 1632, 1586, 1520, 1478, 1424, 1230, 1144 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97–7.84 (m, 3H), 7.34–7.10 (m, 7H), 6.83 (t, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 1.11 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 157.9, 156.4, 152.3, 150.1, 148.2, 142.5, 131.0, 129.0, 125.6, 123.9, 121.9, 121.5, 120.5, 114.1, 110.6, 107.1, 56.3, 37.2, 15.8; FABHRMS m/z Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 491.1196, Found 491.1187.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-diethyl-*N'*-phenylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12j)

화합물 **10c** (140 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 diethyl amine (62 μl , 0.6 mol)을 가한 다음 1일동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음

column chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$, v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 54 mg (51.9%); mp 168–169 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 2974, 1574, 1478, 1426, 1240 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J=8.5$), 7.85 (s, 1H), 7.34–7.21 (m, 2H), 7.09–6.98 (m, 3H), 6.87 (d, 2H), 6.72 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.15 (t, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 157.2, 156.5, 152.8, 152.3, 148.4, 142.4, 131.0, 129.1, 125.8, 124.0, 121.9, 121.5, 120.6, 119.0, 114.9, 110.3, 106.9, 56.3, 43.1, 13.9; FABHRMS m/z Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 519.1509, Found 519.1497.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-cyclohexyl-*N'*-phenylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12k)

화합물 **10c** (140 mg, 0.2 mmol)를 ethanol (5 ml)에 용해시킨 후 cyclohexyl amine (69 μl , 0.6 mol)을 가한 다음 1일동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$, v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 86 mg (78.90%); mp 195–196 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3262, 3058, 2930, 2852, 1622, 1588, 1526, 1478, 1426, 1228, 1140 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.83 (s, 1H), 7.32–7.07 (m, 7H), 6.79 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 1.96–1.51 (m, 5H), 1.17 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 157.0, 155.8, 151.9, 148.8, 147.6, 141.8, 130.3, 128.3, 125.0, 123.2, 121.2, 120.9, 119.8, 113.7, 109.9, 106.4, 55.7, 50.2, 32.8, 25.3, 24.8; FABHRMS m/z Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 545.1665, Found 545.1680.

4-(3-Bromoanilino)-6-(*N*-ethylmorpholine-*N'*-phenylguanidino)-7-methoxyquinazoline (12l)

화합물 **10c** (140 mg, 0.2 mmol)를 ethanol

(5 ml)에 용해시킨 후 4-(2-amino-ethyl)morpholine (79 μ l, 0.6 mol)을 가한 다음 1일동안 환류한다. 충분히 반응시킨 다음 감압 증류 후 ethyl acetate와 물로 추출한 다음, ethyl acetate에 sodium sulfate를 가하여 건조한다. Sodium sulfate를 여과한 후 ethyl acetate층을 감압 증류한 다음 column chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$ v/v)로 분리 및 정제한다. Yield 74 mg (64.35%); mp 118-120 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3256, 2958, 1630, 1590, 1520, 1428, 1236, 1116 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.34-7.11 (m, 7H), 6.86 (t, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 2.49-2.24 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 157.3, 155.8, 152.1, 149.5, 147.8, 141.8, 130.4, 128.4, 125.1, 123.3, 121.3, 120.4, 119.9, 113.8, 109.9, 106.6, 66.2, 57.5, 55.8, 53.2, 38.6; FABHRMS m/z Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrN}_7\text{O}_2$ (M+H) $^+$ 576.1723, Found 576.1718.

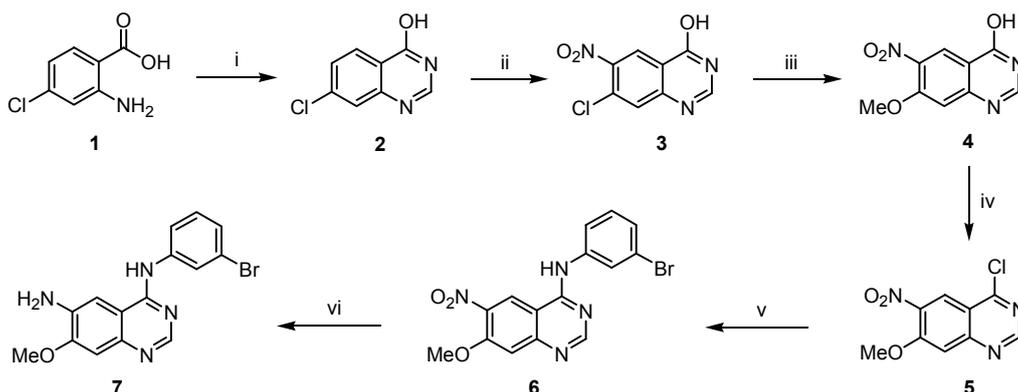
2.2.3. EGFR Tyrosine Kinase 저해 활성 시험

반응은 20 μ l에서 이루어 졌으며 EGFR kinase는 Promega (U.S.A.)에서 구입한 정제된 인간 EGFR 효소를 반응 당 0.1 unit을 사용하여 이루어졌다. 기질은 Promega (U.S.A.)에서 구입한 바이오틴이 부착되어져 있는 tyrosine

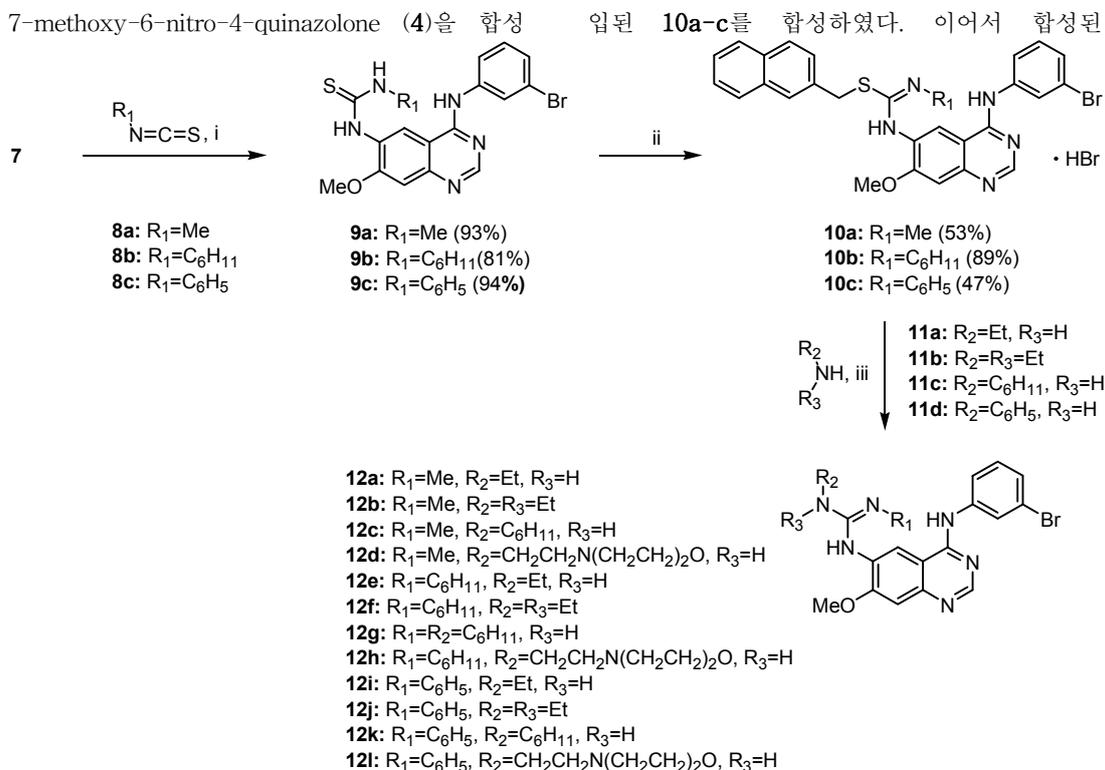
kinase용 기질 2를 50 μ M 이용하였다. ATP는 50 μ M이 이용되었으며 p32-gamma-ATP는 0.2 μ Ci가 사용되었다. 반응 용액은 Tris-HCl 20 mM (pH 7.5)로 제조되어 반응은 10분간 30 $^\circ\text{C}$ 에서 진행되었으며 10 μ l의 30% 인산용액을 첨가함으로써 종결되었다. 이 반응물의 1/2을 아비딘으로 도포된 PVDF 막에 스포팅한 후 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 0.2N NaCl에서 수차례 교대로 2시간 이상 세척한 후 각 반응물의 점을 포함하는 막을 BAS (Kodak)를 이용하여 정량하였다.

3. 결과 및 고찰

본 연구의 핵심 중간체인 6-amino-4-(3-bromoanilino)-7-methoxyquinazoline (7)은 Scheme 1에서와 같은 일련의 반응을 통하여 합성하였다. 2-Amino-4-chlorobenzoic acid (1)를 출발물로 하여 quinazoline ring의 형성을 위하여 formamide와 고온에서 반응시켜서 7-chloro-4-quinazolone (2)을 합성한 후[13], H_2SO_4 하에서 KNO_3 를 사용하여 6번과 7번 위치에 각각 nitration된 regioisomer를 얻은 다음 acetic acid 하에서 재결정하여 6번 위치에만 nitration된 화합물 3을 분리하였다[14]. 7-Chloro-6-nitro-4-quinazolone (3)의 7번 위치를 sodium methoxide로 치환하여



Scheme 1. Reagents and reaction conditions: (i) HCONH_2 , 130-170 $^\circ\text{C}$ (92.1%); (ii) KNO_3 , H_2SO_4 , rt (51.7%); (iii) NaOCH_3 , DMF (96.5%); (iv) SOCl_2 , cat. DMF, reflux (86.6%); (v) 3-bromoaniline, IPA, reflux (quantitative); (vi) 8N HCl, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (79.7%)



Scheme 2. Reagents and reaction conditions: (i) EtOH, reflux; (ii) naphthylmethylbromide, DMF, rt; (iii) EtOH, reflux, 2days.

한 후, nucleophile로서의 aniline 화합물과의 반응성을 높이기 위하여 hydroxy기를 SOCl₂에 의해 chlorine기로 전환시켜 화합물 5를 합성하였다[15]. 이어서, 3-bromoaniline과 화합물 5를 반응시켜서 4번 위치에 aniline기가 치환된 4-(3-bromoanilino)-7-methoxy-6-nitroquinazoline (6)을 합성한 후[15], 산 조건에서 SnCl₂·2H₂O에 의해 6번 위치의 nitro기를 amino기로 환원시켜서 핵심 중간체인 6-amino-4-(3-bromoanilino)-7-methoxyquinazoline (7)을 합성하였다[16].

Quinazoline의 6번 위치에 guanidine side chain을 가지는 최종 목적물인 12a-1은 다음과 같은 반응경로에 의해서 합성하였다 (Scheme 2). 핵심 중간체 7과 N-substituted isothiocyanate를 반응시켜서 urea 화합물 9a-c를 높은 수율로 합성한 후, 6번 위치에 guanidine side chain 도입을 위한 N-alkylation을 원활히 하기 위하여 9a-c와 naphthylmethyl bromide를 반응시켜 반응성이 큰 이탈기가 도

10a-c와 ethyl-, diethyl-, cyclohexylamine과 같은 aliphatic amine들이나 chain length가 긴 4-(2-aminoethyl)morpholine과의 N-alkylation 반응을 통하여 6번 위치에 guanidine이 도입된 12a-1의 최종 목적물을 합성하였다.

표 2에서와 같이 본 연구에서 합성한 일련의 최종 목적물 4-anilino-6-guanidino-7-methoxyquinazoline 유도체 (12a-1)들에 대하여 EGFR 타이로신 카이네이즈 저해 활성을 시험한 결과 대조물질에 비하여 저조한 % 저해효능을 나타내었다.

4. 결론

본 연구에서는 quinazoline nucleus의 C-6 위치에 다양한 guanidine기를 도입한 일련의 4-anilino-6-guanidino-7-methoxyquinazoline 유도체 (12a-1)들을 여러 반응단계를 거쳐 핵심 중간체 6-amino-4-(3-bromoanilino)-7-

Table 2. EGFR TK Inhibitory Activity of 6-Guanidinoquinazoline Derivatives

Compounds	% inhibition	Compounds	% inhibition ^a
12a	9.2	12h	22.7
12b	27.1	12i	30.3
12c	21.7	12j	28.8
12d	22.1	12k	27.6
12e	28.9	12l	26.0
12f	31.4	Tyrophostin	up to 99.0
12g	28.0		

^aat 100 μ M concentration.

methoxyquinazoline (7)로 부터 합성하였다. 최종 목적물들에 대하여 EGFR 타이로신 카이네이즈 저해효능을 시험한 결과 우수한 % 저해 활성을 나타내지는 못 하였으나 ATP 결합자리를 표적으로 한 새로운 EGFR 타이로신 카이네이즈 저해제 골격구조의 분자 설계 및 합성에 의의를 가진다고 할 수 있다.

감사의 글

이 연구는 한국과학기술연구원 기관고유사업의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. A. C. Porter and R. R. Vaillancourt, Tyrosine Kinase Receptor-activated Signal Transduction Pathways Which Lead to Oncogenesis, *Oncogene*, **17**, 1343 (1998).
2. P. Blume-Jensen and Tony Hunter, Oncogenic Kinase Signalling, *Nature*, **411**, 355 (2001).
3. A. Levitzki, Protein Tyrosine Kinase Inhibitors as Therapeutic Agents, *Pharmacol. Ther.*, **82**, 231 (1999).
4. R. Tibes, J. Trent, and R. Kurzrock, Tyrosine Kinase Inhibitors and the Dawn of Molecular Cancer Therapeutics, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, January 6, 2005.
5. P. Traxler and P. Furet, Strategies toward the Design of Novel and Selective Protein Tyrosine Kinase Inhibitors, *Pharmacol. Ther.*, **82**, 195 (1999).
6. D. W. Fry, A. J. Kraker, A. McMichael, L. A. Ambroso, J. M. Nelson, W. R. Leopold, R. W. Connors, and A. J. Bridges, A Specific Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, *Science*, **265**, 1093 (1994).
7. J. Vesel, L. Havlicek, M. Strnad, J. J. Blow, A. Donella-Deana, L. Pinna, D. S. Letham, J.-y. Kato, L. Detkvaud, S. Leclerc, and L. Meijere, Inhibition of Cyclin-dependent Kinases by Purine Analogues, *Eur. J. Biochem.*, **224**, 771 (1994).
8. E. Weisberg, P. Manley, J. Mestan, S. Cowan-Jacon, A. Ray, and D. Griffin, AMN107 (nilotinib): A Novel and Selective Inhibitor of BCR-ABL. *Brit. J. Cancer*, **94**, 1765 (2006).
9. D. Raben, B. A. Helfrich, D. Chan, G. Johnson, and P. A. Bunn, Jr., ZD1839, A Selective Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Alone and in Combination with Radiation and Chemotherapy as a New Therapeutic Strategy in Non-small Cell Lung Cancer, *Semin. Oncol.*, **29** (Supplement 4), 37

- (2002).
10. R. Pérez-Soler, A. Chachoua, L. A. Hammond, E. K. Rowinsky, M. Huberman, D. Karp, J. Rigas, G. M. Clark, P. Santabárbara, and P. Bonomi, Determinants of Tumor Response and Survival with Erlotinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 3238 (2004).
 11. Burris H. A. 3rd, Hurwitz H. I., Dees E. C., Dowlati A., Blackwell K. L., O'Neil B., Marcom P. K., Ellis M. J., Overmoyer B., Jones S. F., Harris J. L., Smith D. A., Koch K. M., Stead A., Mangum S., and Spector N. L., Phase I Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity Study of Lapatinib (GW572016), A Reversible Dual Inhibitor of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases, in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Carcinomas, *J. Clin. Oncol.*, **23**, 5305 (2005).
 12. B. Moy, P. Kirkpatrick, S. Kar, and P. Goss, Lapatinib, *Nature Rev. Drug Discov.* **6**, 431 (2007).
 13. C. C. Price, N. J. Leonard, and D. Y. Curtin, 4-(4'-Diethylamino-1'-methylbutylamino)-7-chloroquinazoline, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 1305 (1946).
 14. J. Parrick and R. Rangunathan, Studies of Phthalazine-5,8-quinone, A Ring Contraction, and Some Novel and Potentially Useful Fluorescent Phthalimides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 211 (1993).
 15. A. J. Bridges, H. Zhou, D. R. Cody, G. W. Rewcastle, A. McMichael, H. D. H. Showalter, D. W. Fry, A. J. Kraker, and W. A. Denny, Tyrosine Kinase Inhibitors. 8. An Unusually Steep Structure-Activity Relationship for Analogues of 4-(3-Bromoanilino)-6,7-dimethoxyquinazoline (PD153035), a Potent Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor, *J. Med. Chem.*, **39**, 267 (1996).
 16. O. Tabarrini, V. Cecchetti, A. Fravolini, G. Nocentini, A. Barzi, S. Sabatini, H. Miao, and C. Sissi, Design and Synthesis of Modified Quinolones as Antitumoral Acridones, *J. Med. Chem.*, **42**, 2136 (1999).